

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Реакция на стресс**

**I Конференция
«Manage Pain Казахстан»**

**Постинсультные афазии:
клиническая картина,
дифференциальный
диагноз, лечение**

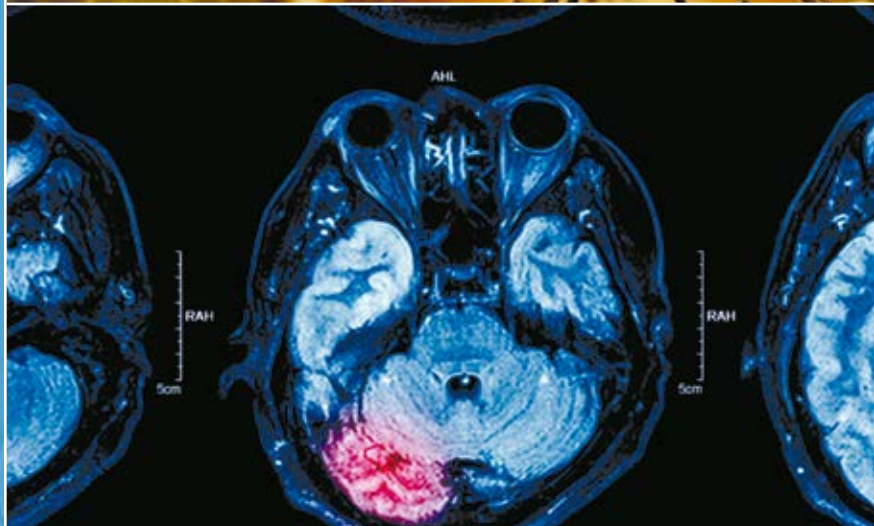
**Диагностика
дневной сонливости**

**Печеночная энцефалопатия:
классификация,
диагностика и лечение**

**Черепно–мозговая травма:
градации сознания
и клинической тяжести
состояния пострадавших**

Расстройства сна и тревога

**Реабилитация
при заболеваниях
вестибулярной системы**

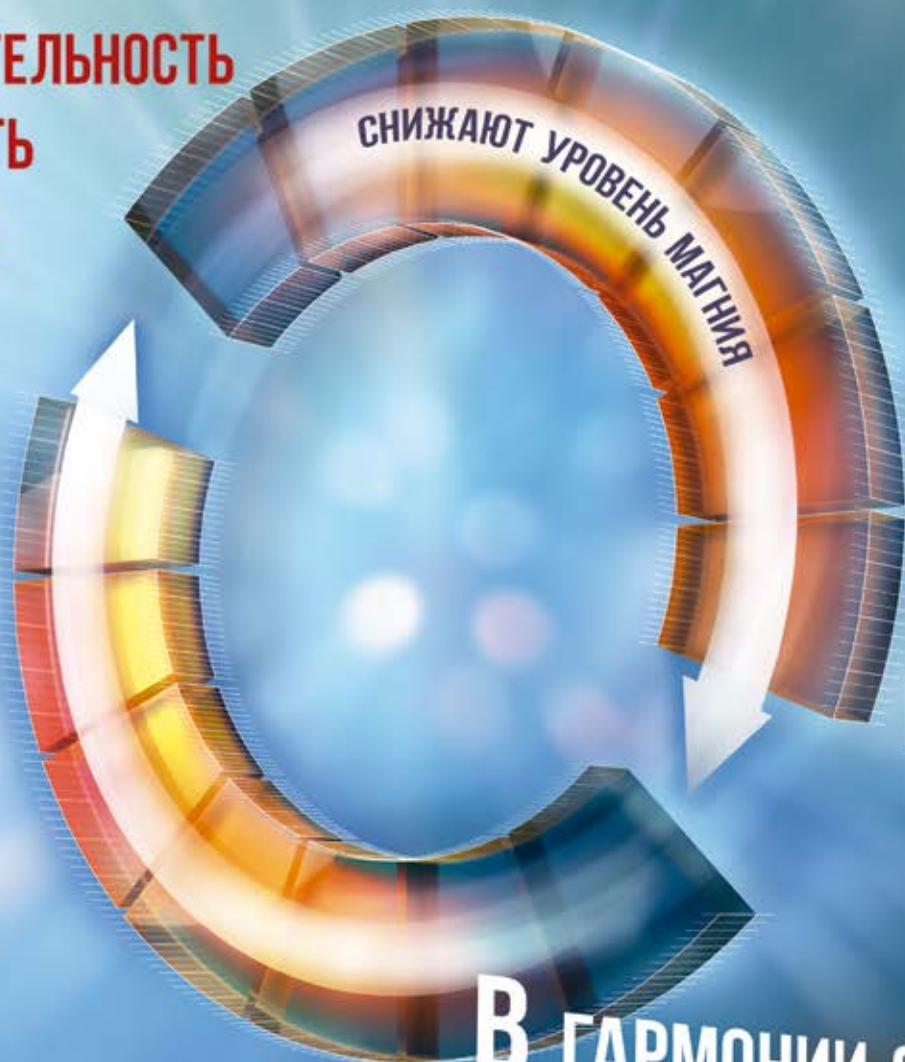


№9 (120), 2019

**Неврология
Психиатрия**



**РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
НЕРВНОСТЬ
УСТАЛОСТЬ**



МАГНИЙ

МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:
- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение
Способ применения и дозы:
Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2 таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.
Беременность и период лактации:
Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
 - тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м2)
 - одновременный прием с леводопой
 - тяжелые нарушения водно-солевого баланса
- Особые указания:**
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.
- | | |
|---|--|
| Побочные явления:
- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции | Условия отпуска:
Без рецепта |
|---|--|

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.



Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы неврологии и психиатрии, мы начинаем с Клинического протокола диагностики и лечения реакции на стресс.

В рубрике События и Комментарии мы освещаем Первую международную междисциплинарную конференцию, на которой были рассмотрены вопросы диагностики и терапии различных болевых синдромов «Manage Pain Казахстан». Этот форум является совместным образовательным проектом Европейской лиги борьбы с болью (EULAR), Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ) и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России.

Цель проекта – распространение среди врачей передовых знаний по проблемам боли, улучшению коммуникации между врачами различных специальностей, занимающихся проблемой боли, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов, страдающих различными болевыми синдромами.

Сосудистые заболевания головного мозга были и остаются одной из важнейших проблем современной неврологии. Инсульт – вторая, а в некоторых странах третья причина смертности населения и одна из причин инвалидизации взрослого населения. Инсульт остается глобальной проблемой, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира: ежегодно его переносят 15 млн. человек, 5,6 млн. из них умирают. Распространенность инсульта в Республике Казахстан занимает третье место, незначительно уступая инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям. Речевые расстройства являются распространенным симптомом инсульта (15–38%). Они часто приводят к стойкой инвалидизации, значительно затрудняют реабилитацию в восстановительном периоде, снижают качество жизни как самих больных, так и окружающих лиц, вызывают негативные психоэмоциональные реакции, повышают экономические затраты на лечение. У пациентов с постинсультными афазиями по сравнению с пациентами с инсультом, но без речевых расстройств, выше смертность, они дольше остаются в стационаре. Эта проблема освещена в рубрике Актуальная тема.

Практикующему врачу будут интересны статьи о диагностике и лечении обструктивного апноэ сна у взрослых «Рекомендации Российского общества сомнологов. Диагностика дневной сонливости».

Современный мир фармакотерапии представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями, чем их предшественники. Все препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Однако надо помнить, что лучшим лекарством является своевременная диагностика.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz



С уважением, Дуйсеева Гульмира

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джуסיпов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина, Садыкова
Умитжан

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судьков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
Республики Казахстан
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б,
БЦ «Сэт», офис 31А
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Саптаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Реакция на стресс 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

I Конференция «Manage Pain Казахстан» 15

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Фармакоэкономическая оценка применения нейропротекторов при лечении ишемического инсульта в Республике Казахстан. *А.Ю. Куликов, В.А. Крылов, Л.Б. Куанова, А.И. Федин* 20

Артериальная гипертензия и нарушения сна. *Л.С. Коростовцева, М.В. Бочкарев, Ю.В. Свиричев* 27

Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение.
О.В. Косивцова, В.В. Захаров 34

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Опыт применения препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. *Л.А. Дзяк, Е.В. Мизякина, П.А. Хаитов* 40

Расстройства аутистического спектра 46

Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах.
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Ю. Волков, В.В. Носиков 59

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Полимодальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности. *М.Н. Кочуева* 70

Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых.
Рекомендации Российского общества сомнологов. *Р.В. Бузунов, А.Д. Пальман, А.Ю. Мельников, В.М. Авербух, И.М. Мадаева, А.Н. Куликов* 76

Периферическая нейропатическая боль в повседневной клинической практике:
эффективность и безопасность прегабалина 85

Диагностика дневной сонливости. *О.В. Бабкина, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин* 94

Положительные эффекты лираглутида на состояние когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *А.С. Касенова, А.К. Дурманова* 100

Черепно-мозговая травма: градации сознания и клинической тяжести состояния пострадавших. *Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков, В.В. Могила, Б.Л. Лихтерман* 106

ОБЗОРЫ

Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств:
обзор преимуществ и недостатков прегабалина. *Е.А. Хаустова, В.Г. Безишейко* 112

Современное состояние вопроса распространенности умеренных когнитивных нарушений и деменции. *Р.Т. Цой, С.Т. Турусбекова, Н.К. Клипицкая* 122

Расстройства сна и тревога. *М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина* 127

КЛУБ НЕВРОЛОГОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Опыт применения нуклеотидов в терапии больных диабетической полинейропатией.
Г.Н. Бельская, Л.Г. Крылова, Д.А. Сергиенко, С.Б. Степанова, Л.Д. Макарова 136

Печеночная энцефалопатия: классификация, диагностика и лечение.
С.А. Лихачев, В.Е. Супрун, С.В. Коротков, А.М. Дзядзько 143

Окислительный стресс – универсальный патофизиологический синдром при ишемии и гипоксии 148

Патогенез когнитивных нарушений: психологический анализ специфики проявления когнитивной дисфункции у разных групп неврологических больных. *М.М. Щербакова* 121

Реабилитация при заболеваниях вестибулярной системы. *М.В. Замерград* 158

НОВОСТИ 166

Казахстанский Альянс Медицинских Организаций
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский медицинский университет непрерывного образования
Научный центр педиатрии и детской хирургии
Медицинское объединение профессионального роста
Ассоциация специалистов респираторной медицины
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный конгресс – 2019 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

23-24 октября
г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42



25 октября

г. Шымкент
отель Rixos
Khadisha Shymkent,
ул. Желтоксан, 17



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (775) 820 4144

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения: Реакция на стресс

Одобрено Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Протокол №29 от 5 октября 2017 года

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
F43.0	Реакция на острый стресс
F43.8	Другие реакции на тяжелый стресс
F43.9	Реакция на тяжелый стресс, неуточненная
F44.0	Диссоциативная амнезия
F44.1	Диссоциативная фуга
F44.2	Диссоциативный ступор
F44.3	Транс и одержимость
F44.4	Диссоциативные двигательные расстройства
F44.5	Диссоциативные конвульсии
F44.6	Диссоциативная анестезия или потеря чувственного восприятия
F44.7	Смешанные диссоциативные [конверсионные] расстройства

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВВК – военно-врачебная комиссия
в/м – внутримышечно
в/в – внутривенно
ГМ – головной мозг
КТ – компьютерная томография
ЛС – лекарственные средства
МЗ – министерство здравоохранения
МСЭК – медико-социальная экспертная комиссия
РК – Республика Казахстан
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СПЭК – судебно-психиатрическая экспертная комиссия
ЭПО – экспериментально-психологическое обследование

1.4 Пользователи протокола: психиатры-наркологи, психотерапевты.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети (подростки).

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.8 Определение.

Реакция на стресс – расстройства, рассматриваемые как непосредственное следствие острого тяжелого стресса или продолжительного травмирования. Стрессовые события или продолжительные неприятные обстоятельства являются первичным или преобладающим причинным фактором и расстройство не могло бы возникнуть без их влияния. Иными словами, указанные расстройства рассматриваются как извращенные приспособительные реакции на тяжелый или продолжительный стресс, при этом они мешают успешно справиться со стрессом и, следовательно, ведут к проблемам социального функционирования [1, 8].

1.9 Классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии [1, 8–10]:

Жалобы:

- ухудшение психического состояния, возникшее после воздействия стрессового фактора.

Анамнез:

- информация о воздействии стрессового фактора;
- появление симптомов непосредственно после воздействия стрессового фактора;
- отражение характера стрессового воздействия в высказываниях пациентов и их родных.

Для диссоциативных расстройств:

- отсутствие в анамнезе физического расстройства, которое могло бы объяснить симптомы, характеризующие данное расстройство.

Физикальное обследование: нет.

Лабораторные исследования: нет.

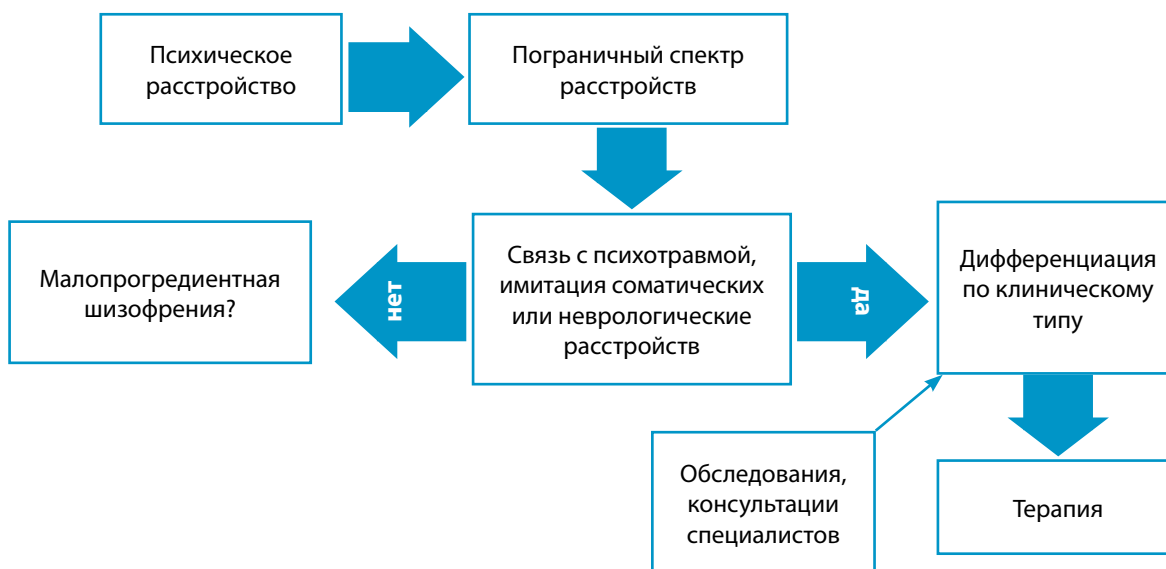
Инструментальные исследования: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта/педиатра – исключение соматических заболеваний;

- консультация психолога (ЭПО) – для поступивших впервые в жизни или впервые в текущем году – необходимость оценки качественных параметров психических функций (для уточнения диагноза, оценки прогноза и эффективности терапии). Для иных категорий пациентов – по решению лечащего врача;
- консультация невропатолога – исключение текущих неврологических расстройств;
- консультация гинеколога – исключение гинекологических расстройств;
- консультации иных узких специалистов – сопутствующие соматические заболевания и/или патологические состояния.

2.1 Диагностический алгоритм: (схема).



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Сенестопатическая шизофрения	Пограничный спектр психопатологических расстройств	1. Клинический осмотр 2. ЭПО	1. Склонность к ипохондрическому бредаобразованию, нарастание негативной симптоматики 2. Часто – отягощенная наследственность по психическим заболеваниям

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Амбулаторный этап является ключевым этапом оказания психиатрической помощи.

Стратегическая цель – превенция регоспитализаций, трудовая и социальная компенсация (реконвалесценция).

Общие принципы – монотерапия антипсихотиком, удобство применения и непрерывность терапии для пациента, мониторинг эффективности и безопасности

терапии, превенция госпитализаций, психообразование и психореабилитация.

3.1 Немедикаментозное лечение.

Комплаенс – терапия, различные виды психотерапии, трудотерапия.

3.2 Медикаментозное лечение [4–7, 9, 12–29].

Антидепрессанты – предпочтение необходимо отдавать представителям группы СИОЗС (дулоксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, миртазапин, агомелатин*, венлафаксин).

Транквилизаторы – предназначены для устранения тревожных расстройств (диазепам, феназепам, тофизолам, этифоксин**, клоназепам, алпразолам**).

Нормотимические препараты – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат).

Малые нейролептики – предназначены для коррекции поведенческих нарушений (сульпирид).

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

■ **Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)**

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности [28–31]
Антидепрессанты и транквилизаторы		
Дулоксетин ^{2,3} , таблетки	60 мг/сутки внутрь. Начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. С выраженными нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин.) и печени: начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз/сут. С 18 лет.	C
Агомелатин ^{*2,3} , таблетки	25–50 мг/сут. внутрь × 1 р. вечером. С 18 лет.	C
Венлафаксин ^{1,2} , таблетки	37,5–150 мг/сут. внутрь × 1 раз, при дозе 150 мг/сут. в 2 приема. С 18 лет.	C
Амитриптилин ^{2,3} , таблетки, ампулы	25–100 мг/сут. внутрь. Дети: с 6 лет до 12 лет – 10–30 мг/сут. или 1–5 мг/кг/сут. дробно. В подростковом возрасте – до 75 мг/сут. – 1–4 раза/сут.	C
Сертралин ^{2,3} , таблетки	50–100 мг/сут. внутрь за 1–3 приема. С 18 лет.	C
Флувоксамин ^{2,3} , таблетки	50–100 мг/сут. внутрь на ночь. Дети: с 8 лет – 25–50 мг/сут.	C
Тразодон ^{1,2} , таблетки	150–300 мг/сут., внутрь в 3 приема, основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном. С осторожностью до 18 лет.	C
Миртазапин ^{1,2} , таблетки	15–30 мг/сут. внутрь. С 18 лет.	C
Флуоксетин ^{1,2,4} , таблетки	20–60 мг/сут. внутрь 1–3 раза. С 18 лет.	C
Этифоксин ^{**1,2} , капсулы	100–150 мг/сут. за 2–3 приема. Курс лечения: 4–6 недель. С 18 лет.	C
Диазепам ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 2,5–10 мг/сут. внутрь за 1–3 раза в день. Длительность курса не более 7–10 дней. С 18 лет.	C
Феназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сут. внутрь.	C
Тофизолам ^{2,3,4} , дневной транквилизатор	50–100 мг/сутки внутрь за 1–3 приема до 300 мг/сут. внутрь.	C
Клоназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сут. за 1–2 приема.	C
Алпразолам ^{**1,2,4} , таблетки	0,125 мг – 2 мг/сут. внутрь за 1–3 приема, до 4 мг/сут. С 18 лет.	C

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

■ Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности [28–31]
«Малые» нейролептики		
Сульпирид, таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 200–400 мг/сут. внутрь в 2–3 приема. Дети: старше 6 лет 5 мг/кг/сут. <i>С осторожностью применять у беременных и в период лактации.</i>	C
Нормотимики		
Топирамат ^{1,2} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 50–150 мг/сутки внутрь за 1–3 приема. Дети: старше 6 лет 25–100 мг/сут. за 1–3 приема.	C
Карбамазепин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сут. внутрь – за 1–3 приема. Дети: младше 6 лет – 10–20 мг на 1 кг массы тела 2–3 раза в день. 6–12 лет – 100 мг/сут. 2 раза в день. Старше 12 лет – 100–400 мг/сут. – 2–3 раза в день.	C
Вальпроевая кислота ^{1,2}	Индивидуальный подбор доз. 300–600 мг/сут. внутрь за 1–3 приема. Дети: более 17 кг – 30 мг/кг/сут. за 1–3 приема.	C
Ламотриджин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сут. внутрь. С 18 лет.	C

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение – формирование и укрепление комплаенса, привлечение к трудотерапии, психообразованию, проведение психореабилитации, при необходимости (в случае, если не купируется полностью психопродуктивная симптоматика) – рекомендовать стационарное лечение с согласия пациента.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 9;
- общий балл по шкале тревоги Гамильтона не более 18;
- отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств;
- приверженность больного к терапии.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [2–3]:

4.1 Добровольная (плановая) госпитализация:

- психопатологические расстройства психотического и/или не психотического уровня с дезорганизирующими проявлениями, проявления которых не купируются в амбулаторных условиях или
- решение экспертных вопросов (МСЭК, ВВК, СПЭК).

Принудительная госпитализация без решения суда – наличие психопатологических расстройств и действий, обуславливающих:

- непосредственную опасность для себя и окружающих;
- беспомощность, то есть неспособность самостоятельно удовлетворять основные жизненные потребности, при отсутствии надлежащего ухода;
- существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

Принудительная госпитализация – по определению суда, постановлению следственных органов и/или прокураторы.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- психопатологические расстройства психотического и/или не психотического уровня с дезорганизирующими проявлениями, проявления которых не купируются в амбулаторных условиях.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [2–3]:

Основная цель терапии: купирование психопатологических симптомов, возвращение человека к нормальному эмоциональному состоянию и социальному функционированию.

Принципы лечения:

- помещение в безопасные условия;

- в связи с полиморфизмом и изменчивостью клинической картины, патогенетическая психофармакотерапия, направленная на купирование преобладающего синдромокомплекса, препаратами первого выбора является индивидуальный подбор транквилизаторов, нейролептиков и антидепрессантов.
- Психотерапия (различные методы).

5.1 Немедикаментозное лечение.

Комплаенс – терапия, различные виды психотерапии, трудотерапия.

Режимы наблюдения (в зависимости от состояния пациента):

- общий режим наблюдения – круглосуточное наблюдение без ограничения передвижения в отделении;
- режим частичной госпитализации – возможность нахождения в отделении в дневное или ночное время с учетом необходимости его адаптации во внебольничных условиях;
- режим лечебных отпусков – возможность нахождения, по решению ВКК вне отделения от нескольких часов до нескольких суток, с целью постепенной адаптации к внебольничным условиям, решения бытовых и социальных вопросов, а также оценки достигнутого лечебного эффекта;
- усиленный режим наблюдения – круглосуточное наблюдение и ограничение передвижения за пределами отделения;
- строгий режим наблюдения – круглосуточное непрерывное наблюдение, постоянное сопрово-

ждение медицинским персоналом в отделении и за его пределами.

5.2 Медикаментозное лечение [4–7, 9, 12–29].

Медикаментозное лечение включает в себя психотропные препараты различных групп:

- **Антидепрессанты** – предпочтение необходимо отдавать представителям группы СИОЗС (дулоксетин, сертралин, флуоксетин, флувоксамин, мirtазапин, агомелатин*, венлафаксин).
- **Транквилизаторы** – предназначены для устранения тревожных расстройств (диазепам, феназепам, тофизопам, этифоксин**, клоназепам, алпразолам**).
- **Нормотимические препараты** – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат).
- **Малые нейролептики** – предназначены для коррекции поведенческих нарушений (сульпирид).

Малые нейролептики особо показаны в детской и гериатрической практике с учетом их хорошей переносимости. У каждого из вышеперечисленных препаратов есть своя более узкая терапевтическая мишень и назначение препаратов с учетом этого позволяет более прицельно и эффективно воздействовать на психопатологическую симптоматику.

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

■ Перечень основных лекарственных средств

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антидепрессанты		
Дулоксетин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 60 мг/сут. внутрь. Начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. Максимальная доза: 120 мг/сут. в 2 приема. С выраженными нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин.) и печени: начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз/сут. С 18 лет.	C
Агомелатин ^{*2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 25–50 мг/сут. внутрь × 1 раз вечером. С 18 лет.	C
Венлафаксин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 37,5–150 мг/сут. внутрь × 1 раз, при дозе 150 мг/сутки и выше в 2 приема. Максимальная доза – 375 мг/сут.	C
Амитриптилин ^{2,3} , таблетки, ампулы	Индивидуальный подбор доз. 25–150 мг/сут. внутрь, 1–4 раз/сут. (большая часть дозы на ночь), максимальная доза – 300 мг/сут., в исключительных случаях до 400 мг/сут. в/м – 10–30 мг/сут. 1–4 раз/сут., максимальная доза – 150 мг/сут. Дети: от 6 до 12 лет – 10–30 мг/сут. или 1–5 мг/кг/сутки дробно, в подростковом возрасте – до 100 мг/сут. – 1–4 раз/сут.	C
Сертралин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сутки внутрь – 1–2 раз/сут., максимальная суточная доза 200 мг/сут. С 18 лет.	C

Флувоксамин ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сут. внутрь (рекомендуется принимать на ночь), может быть увеличена до 150–200 мг/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг. Если доза более 100 мг/сут., то в 2–3 приема в сутки. Дети: с 8 лет – 25–50 мг/сут. на 1 прием. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки, более 100 мг/сут. в 2–3 приема.	С
Тразодон ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 150–300 мг/сут., максимальная 600 мг/сут. внутрь в 3 приема, основную часть суточной дозы рекомендуется принимать перед сном.	С
Миртазапин ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 15–45 мг/сут. внутрь, преимущественно 1 раз на ночь. С 18 лет.	С
Флуоксетин ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 20–60 мг/сут. внутрь. Частота приема – 1–3 раза/сут.. Максимальная суточная доза 80 мг/сут.	С
Этифоксин ^{**1,2} , капсулы	Индивидуальный подбор доз. 100–150 мг/сут. за 2–3 приема. Курс лечения: 4–6 недель. С 18 лет.	С
Атипичные нейролептики		
Арипипразол ^{2,3} , таблетки, таблетки диспергируемые в полости рта	Индивидуальный подбор доз. До 10–15 мг/сутки внутрь × 1 раз в сут., максимальная суточная доза 30 мг/сут. Дети: старше 15 лет – 10–15 мг/сут. × 1 раз внутрь.	С
Рисперидон ^{2,3} , таблетки, раствор для приема внутрь	Индивидуальный подбор доз. 0,5–6 мг/сут. внутрь. Максимальная доза 10 мг/сут. Дети: с 5 лет. Масса тела менее 50 кг – 0,25–0,75 мг/сут.. Более 50 кг – 0,25–2 мг/сут..	С
Сультрипид ^{2,3} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сут. внутрь в 2–3 приема. Дети: старше 6 лет 5 мг/кг/сут.. <i>С осторожностью применять у беременных и в период лактации.</i>	С
Амисульприд ^{2,3} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 50–600 мг/сут. внутрь в 1–3 приема. Дети: с 15 лет 50–300 мг/сут. в 1–3 приема.	С
Транквилизаторы (анксиолитики)		
Диазепам ^{2,3} , таблетки, ампулы	Индивидуальный подбор доз. 2,5–10 мг/сутки внутрь за 1–3 раза в день. В отдельных случаях максимальная разовая доза – 20 мг. Максимальная суточная доза составляет 60 мг/сут. Дети: от 3 до 5 лет – 0,2–0,5 мг/кг, при необходимости повторяют введение через 10–15 мин.; старше 5 лет: 0,2 мл/кг – 1 мг/кг в/м, при необходимости повторяют через 5–15 мин. Высшая разовая доза для введения детям от 3 до 5 лет не должна превышать 5 мг диазепам, старше 5 лет – 10 мг диазепам. Таблетки внутрь от 6 лет и старше назначают по 2,5–5 мг. Суточная доза составляет 5–10 мг/сут. Длительность курса не более 7–14 дней.	С
Феназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сут. внутрь. Максимальная доза 3 мг/сут..	С
Тофизопам ^{2,3,4}	Индивидуальный подбор доз. 50–100 мг/сут. внутрь за 1–3 приема до 300 мг/сут. внутрь. С 18 лет.	С
Клоназепам ^{1,2,4} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 0,5–1 мг/сут. за 1–2 приема. В редких случаях может понадобиться максимальная доза 4 мг/сут. за 2–3 приема.	С
Алпразолам ^{**1,2,4} , таблетки	0,125 мг – 2 мг/сут. внутрь за 1–3 приема, до 4 мг/сут. С 18 лет.	С

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

** Применение препарата после регистрации на территории РК.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

■ Перечень дополнительных лекарственных средств

Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
«Малые» нейролептики		
Нормотимики		
Топирамат ^{1,2} , таблетки, капсулы	Индивидуальный подбор доз. 50–150 мг/сут. внутрь за 1–3 приема. Дети: старше 6 лет 25–100 мг/сут. за 1–3 приема.	C
Карбамазепин ³ , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 200–600 мг/сут. внутрь – за 1–3 приема. Дети: младше 6 лет – 10–20 мг на 1 кг массы тела 2–3 раза в день. Максимальная доза 400 мг/сут. 6–12 лет – 100 мг/сут. 2 раза в день. Старше 12 лет – 100–400 мг/сутки – 2–3 раза в день.	C
Вальпроевая кислота ^{1,2}	Индивидуальный подбор доз. 300–600 мг/сут. внутрь за 1–3 приема. Дети: более 17 кг – 30 мг/кг/сут. за 1–3 приема.	C
Ламотриджин ^{2,3}	Индивидуальный подбор доз. 50–200 мг/сут. внутрь. Дети: 12 лет – 25–200 мг в сут. в 2 приема; детям 2–12 лет – 2–15 мг/кг в сут. в 2 приема.	C
Центральный холинолитик		
Тригексифенидил ^{1,2} , таблетки	Индивидуальный подбор доз. 4–8 мг/сутки внутрь. Кратность приема – 3–6 раз/сутки.	C

* Препарат применять с осторожностью у больных с суицидальной настроенностью.

¹ Противопоказан во время беременности.

² Противопоказан в период лактации.

³ Назначение у беременных возможно, если польза оправдывает потенциальный риск.

⁴ Безопасность применения у детей не установлена.

5.3 Хирургическое вмешательство: нет.

5.4 Дальнейшее ведение:

После стационарного лечения, в случае неполного купирования психопатологической симптоматики на стационарном уровне необходимо консультативное наблюдение на амбулаторном уровне с применением психофармакотерапии и психотерапии.

5. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ:

- общий балл по шкале депрессии Гамильтона не более 9;
- общий балл по шкале тревоги Гамильтона не более 18.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Алтынбеков Куаныш Сагатович – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по клинической и научной работе РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК.
- 2) Жусупова Эльмира Темержановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

3) Ленская Ирина Геннадьевна – председатель лечебно-консультативной комиссии РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК.

4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова» – клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Каражанова Анара Серикказиевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Международная Классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (Клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ, 1994.
- 2) Приказ МЗ РК №96 от 08.02.2016 «Об утверждении Стандарта оказания психиатрической помощи в Республике Казахстан».

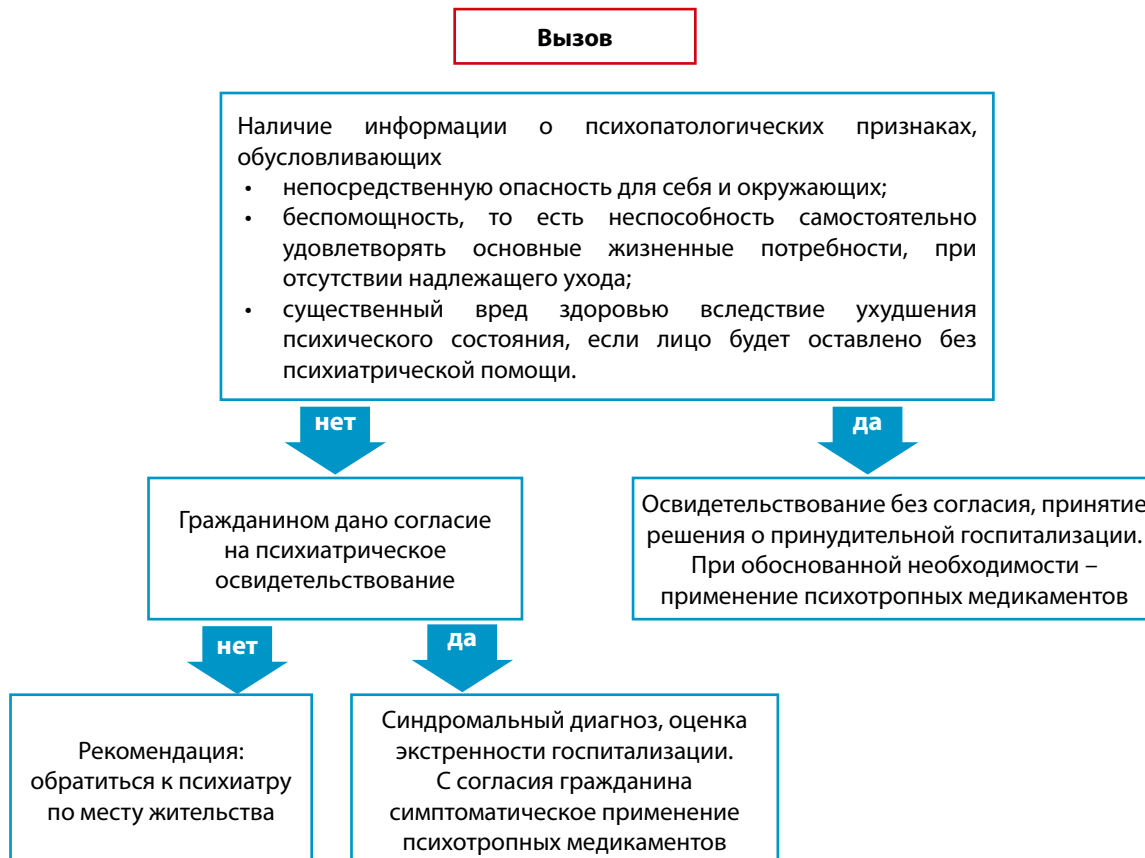
- 3) Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: «Медицина», 1988.
- 4) Арана Дж., Розенбаум Дж. Руководство по психофармакотерапии. – 4-е изд. – 2001.
- 5) Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: «Восток», 1996. – 288 стр.
- 6) Яничак и соавт. Принципы и практика психофармакотерапии. – Киев, 1999. – 728 стр.
- 7) Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. – Воронеж: НПО «МОДЭК», 1995.
- 8) Руководство по психиатрии / Под редакцией А.С. Тиганова. Т 1–2. – М.: «Медицина», 1999.
- 9) Справочник по психиатрии / Под редакцией А.В. Снежневского. – М.: «Медицина», 1985.
- 10) Приказ МЗ РК от 20 декабря 2010 года №986 «Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи».
- 11) Национальное руководство по психиатрии / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – М., 2009. – 993 с.
- 12) Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск 10 / под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – Москва, 2009. – 896 с.
- 13) Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк, Д. Либерман, Б. Глентой, В.Ф. Гаттаз, Х.Ю. Меллер, С.Н. Мосолов и др. / [Электронный ресурс]: http://psypharma.ru/sites/default/files/stpr_2014-02_sch.pdf.pdf.
- 14) [Электронный ресурс]: www.fda.gov (официальный сайт Управления по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США).
- 15) [Электронный ресурс]: www.ema.europa.eu (официальный сайт Европейского агентства лекарственных средств).
- 16) American psychiatric association. Practice guideline for the treatment of Patients With Schizophrenia (Second Edition). – 2004 (Copyright 2010). – 184 p.
- 17) Davis J.M., Chen N., Glick I.D.: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch. Gen. Psychiatry. – 2003; 60: 553–564.
- 18) Мосолов С.Н. и соавт., Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 20, №3. – 2010.
- 19) Adam J. Savitz et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2016; 19 (7): 1–14.
- 20) Joris Berwaerts et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate versus Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia A Randomized Clinical Trial // JAMA Psychiatry. – 2015; 72 (8): 830–839.
- 21) Stefan Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013; 382: 951–62.
- 22) Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G. Aripiprazole versus chlorpromazine for people with schizophrenia and schizophrenia-like psychoses. Cochrane Data base of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD012072.
- 23) Bhattacharjee J., El-Sayeh H.G. Aripiprazole versus haloperidol for people with schizophrenia and schizophrenia-like psychoses (Protocol). Cochrane Data base of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD012073.
- 24) Joris Berwaerts et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate versus Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia A Randomized Clinical Trial // JAMA Psychiatry. – 2015; 72 (8): 830–839.
- 25) Khanna P., Suo T., Komossa K., Ma H., Rummel-Kluge C., El-Sayeh H.G., Leucht S., Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5. www.cochranelibrary.com.
- 26) Stefan Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. – 2013; 382: 951–62.
- 27) Expert Rev. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. Clin. Pharmacol. – 2011; 4 (2): 181–196.
- 28) David M. Benedek, Matthew J. Friedman, Douglas Zatzick, Robert J. Ursano. Guideline watch (March 2009): Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. APA practice guidelines. <http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practiceguidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-watch.pdf>.
- 29) American Psychological Association Guideline. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults. Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults. Adopted as APA Policy February 24, 2017. <https://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf>.
- 30) <https://diseases.medelemet.com/disease/%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BD%D0%B0-%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81/14414>.

Ссылка: www.rcrz.kz

Приложение 1

к типовой структуре Клинического протокола диагностики и лечения

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ



I Конференция «Manage Pain Казахстан»



18 мая т.г. в Алматы состоялась Первая международная междисциплинарная конференция, посвященная вопросам диагностики и терапии различных болевых синдромов – «Manage Pain Казахстан». Этот форум является совместным образовательным проектом Европейской лиги борьбы с болью (EULAR), Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ) и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России. Инициатором проведения в Казахстане такой значимой для практикующих врачей конференции выступил НПЦ «Институт неврологии им. С. Кайшибаева». В перспективе «Manage Pain Казахстан» планируется проводить ежегодно на постоянной основе.

Цель проекта – распространение среди врачей передовых знаний по проблемам боли, улучшению коммуникации между врачами различных специальностей, занимающихся проблемой боли, а также международный обмен опытом по организации помощи и лечению пациентов, страдающих различными болевыми синдромами.

Директор Института неврологии Г.С. Кайшибаева представила именитых спикеров форума. Первым из них выступил д.м.н., профессор, Председатель Совета экспертов Ассоциации Междисциплинарной Медицины, Главный редактор журнала «Управляй болью» **Андрей Борисович Данилов** (кафедра нервных болезней ИПО Сеченовского университета, г. Москва, Россия) с докладом «Медицина боли в 21 веке». Боль, по данным ВОЗ, является симптомом около 90% за-

болеваний и причиной обращений пациентов за врачебной помощью. В развитых странах даже появилась интегральная дисциплина – альгология или менеджмент боли, созданы клиники боли (clinic pain). Обычно такие отделения базируются в университетских клиниках, где мультидисциплинарная команда специалистов проводит терапию болевых синдромов с использованием консервативных, малоинвазивных, хирургических методов. Далее докладчик остановился на различных способах терапии болевых синдромов. Медикаментозные препараты при лечении боли: анальгетики, НПВП. При нейропатической боли – миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты. В развитых странах широко применяются наркотические средства. Проблема самолечения остается актуальной, т.к. все анальгетики и НПВП

отпускаются без рецепта, а их бессистемное применение приводит к сердечно-сосудистому риску, побочным эффектам со стороны ЖКТ и пр. С начала 19 в. применяется хирургическое лечение боли: нейрэктомия, симпатэктомия, хордотомия, комиссуротомия и др. Однако наряду с длительным купированием боли следует учитывать инвалидизирующие последствия подобного лечения. В этом случае подход должен быть дифференцированным. В условиях дневного стационара врачи проводят инъекционные и имплантационные техники: блокады нервов, корешков, сплетений; эпидуральные инъекции; криодеструкция; спинальная электростимуляция; имплантируемые лекарственные насосы.

Отдельные методы направлены на восстановление структур опорно-двигательного аппарата: пункционная вертебропластика и кифопластика, разнообразные техники декомпрессии межпозвоночных дисков.

Радиочастотное (РЧ) лечение осуществляется путем воздействия постоянного потока волн радиочастоты для точечного нагревания небольших объемов нервной ткани. В настоящее время получила развитие методика пульсирующей радиочастотной нейромодуляции. Такое

лечение применяется при боли в шее, спине, травмах фасеточных суставов.

Пластика межпозвоночных дисков при боли в спине представляет собой минимально инвазивный метод высвобождения тепловой энергии в межпозвоночный диск. Под рентгенологическим контролем вводится канюля в межпозвоночный диск, затем через канюлю в оболочки диска проводится катетер-электрод, излучающий РЧ энергию. Применяемая с 2000 г. инновационная плазменная технология Coblation для удаления тканей (через электрод) из центра диска, позволяет обеспечить снижение давления на близлежащие нервные корешки и как следствие уменьшение боли.

Криоанальгезия заключается в обнаружении и замораживании нерва, связанного с болью. В центре наконечника криодатчика температура удерживается в пределах: минус 70°C при использовании закиси азота.

Селективная спинальная опитанная анальгезия интратекально позволяет применять более низкие дозы и небольшие объемы лекарств, что исключает вероятность побочных эффектов. Однако нужно учитывать токсичность опиатов – возможны запор, задержка мочи, ночные кошмары, импотенция, сыпь, утомляемость и др.

Следует помнить, что при проведении внутринеуральных или внутриспинальных инъекций нужно иметь средства для осуществления реанимационных мероприятий, т.к. возможны блокада дыхательного центра, сердечно-сосудистый коллапс и др.

Профессор подчеркнул, что тактика лечения должна быть последовательной (от простого к сложному), приниматься совместно с пациентом, не следует навязывать больным отработанные врачом методики как безальтернативные и обязательные.

Тема второго выступления д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нервных болезней ИПО Сеченовского университета, испол-

нительного директора Ассоциации Междисциплинарной Медицины Алексея Борисовича Данилова (г. Москва, Россия) касалась биопсихосоциального подхода управлением боли. Наш учитель академик А.М. Вейн был первым, кто с конца 70-х годов начал изучать биопсихосоциальные аспекты боли. В последнее десятилетие разработана биопсихосоциальная концепция боли, согласно которой при оценке и лечении пациентов с хронической болью необходимо учитывать как биологические, так и психологические и социальные факторы. Большинство авторов классифицирует три типа боли: ноцицептивная, нейропатическая и дисфункциональная. Докладчик остановился на патофизиологических механизмах боли, клинических и нейрофизиологических методах исследований, принципах и рекомендациях по современной фармакологической (НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, лидокаин, миорелаксанты, местно пластыри, мази, витамины группы В, ботулотоксин, миорелаксанты, триптаны, опиоидные анальгетики) и нелекарственной терапии боли (когнитивно-поведенческая терапия, гипноз, кинезиотерапия, чрескожная электронейростимуляция, ЛФК и др.). К методам, повышающим эффективность терапии, относятся работа с пациентом по применению лекарств, с семьей больного с хронической болью, повышение мотивации к переменам при терапии хронической боли.

С докладом «CGRP – новая мишень для профилактической терапии мигрени» выступила д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО Сеченовского Университета, невролог-цефалголог Клиники Головной боли и Вегетативных Расстройств академика А. Вейна **Е.Г. Филатова** (г. Москва, Россия). По степени нарушения трудоспособности мигрень среди всех болезней находится на 3 месте, опережая онкозаболевания, инсульт, ишемическую болезнь сердца. По данным Оксфордского исследования, мигрень является фактором риска транзиторной ишемической атаки и инсульта в старшем возрасте.

Типичные приступы мигрени сопровождаются интенсивной головной болью, которая усиливается при движении, тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью. Если ранее придавали значение сосудистой теории, то сегодня считается, что в основе мигрени лежит дисфункция нейромодулирующих структур ствола головного мозга. Лечебные препараты при мигрени делятся на специфические и неспецифические. К последним относятся парацетамол, ибупрофен, аспирин, напроксен, которые эффективны при легких и умеренных приступах мигрени. Эрготамин и дигидроэрготамин, триптаны относятся к специфическим противомигренозным средствам, но эффект от них возникает не в каждом случае и есть ограничения по безопасности. Если в течение 2 часов после приема лекарства отмечается уменьшение боли и отсутствуют возвраты приступов в течение 24 часов, то это дает основание считать препарат эффективным. На сегодня на различных стадиях исследований находятся несколько групп препаратов. Более подробно спикер остановилась на средствах, воздействующих на кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP). Рецепторы к нейропептиду CGRP обнаружены в стенках менингеальных артерий, тройничном ганглии, в окончаниях тройничного нерва, в околопроводном сером веществе и в других патогенетически значимых при мигрени областях мозга. Синтезированы 2 препарата из группы джепантов – ольцеджепант (в/венно) и телкаджепант (per os). Первый показал эффективность купирования приступа мигрени, хорошую переносимость во II-й фазе клинических исследований, а телкаджепант в III-й фазе. С профилактической целью телкаджепант использоваться не может ввиду повышения показателей печеночных трансаминаз. В настоящее время синтезировано 4 препарата на основе моноклональных антител к CGRP: LY2951742, ALD 403, AMG 334, LBR-101, которые эффективны как при эпизодических случаях мигрени, так и при ее хронической форме. Препараты прошли II и III фазы исследований, показав свою

высокую эффективность, надлежащий профиль безопасности и в ближайшее время планируется их широкое применение.

В рамках симпозиума «Фармакотерапия боли» содержательным был доклад к.м.н., доцента кафедры нервных болезней и нейрохирургии, старшего научного сотрудника НИО неврологии научно-медицинского парка Сеченовского Университета **А.И. Баринова** (г. Москва, Россия) «Тазовая боль. Взгляд невролога» Проблема тазовой боли требует усилий гинеколога, невролога, уролога и других специалистов. В этиологии тазовой боли наиболее опасны осложнения беременности, острые инфекционные и

сосудистые процессы, злокачественные опухоли генитального и внегенитального происхождения. Лектор осветил критерии диагностики и дифференциальной диагностики тазовой боли (табл. 2), обратил внимание на так называемые «красные флажки» – признаки серьезной патологии при тазовых болях (см. табл. 1), перечень необходимых исследований. Далее в докладе дана характеристика хронической тазовой боли, обусловленной миофасциальной и суставной патологией, а также туннельными синдромами и радикулопатией. Основным направлением консервативного лечения является этиотропная терапия, которая заключается в восстанов-

лении нарушенного метаболизма в поврежденном нерве. Оперативный метод лечения состоит в иссечении тканей, сдавливающих нерв, при тазовых невралгиях подобное лечение применяется крайне редко. Оптимальным способом купирования боли при тазовых невралгиях являются медикаментозные блокады. Требования к препаратам интервенционной терапии – эффективность, безопасность, хорошая переносимость процедуры. Базовые препараты для всех видов блокад – местные анестетики, а дополнительными препаратами для интервенционной терапии хронической тазовой боли являются глюкокортикостероиды.

Таблица 1. Признаки серьезной патологии при тазовых болях

Симптом	Вероятная причина
Наличие в анамнезе злокачественного новообразования, беспричинное снижение массы тела	Злокачественное новообразование, метастатическая болезнь
Пulsирующий характер боли	Аневризма или диссекция брюшного отдела аорты или бедренной артерии
Схваткообразный характер боли	Почечная колика, перекрут яичника
Потеря сознания и/или сосудистый коллапс (бледность кожных покровов, гипотония, тахикардия)	Кровотечение при разрыве кисты яичника, внематочной беременности
Обильные выделения из влагалища, боль и кровотечение у женщин после полового акта, в постменопаузальном возрасте	Эндометриоз, опухоль, цервицит
Напряжение мышц брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины	Перитонит, аппендицит, дивертикулит, разрыв кисты яичника, внематочная беременность и т.п.
Значимая травма таза в анамнезе	Перелом костей таза/позвоночника, спондилолистез
Лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром	Инфекционные заболевания
Черный дегтеобразный стул (мелена), появление алой крови в кале (гематохезия)	Желудочно-кишечное кровотечение, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, опухоль и т.п.
Боли при дефекации, пальпация новообразования при ректальном исследовании	Параректальный абсцесс или опухоль
Остро возникший запор, вздутие, асимметрия живота	Аппендицит, кишечная непроходимость
Наличие ВИЧ-инфекции, употребления внутривенно наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности применение глюкокортикостероидов)	Инфекционное заболевание Остеопороз с патологическими переломами костей таза/позвоночника
Симптомы поражения спинного мозга: проводниковые нарушения чувствительности, парезы в ногах, симптом Лермитта, нарушение функций тазовых органов	Спинальная/параспинальная опухоль
Нарушение чувствительности в аногенитальной области, тазовые расстройства, слабость в ногах или отдельных поясничных и крестцовых корешков (иррадиация боли в ногу, сочетающаяся со снижением силы и нарушениями чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка)	Объемный процесс в области конского хвоста, стенозирующая спинальный канал грыжа межпозвоночного диска, киста Тарлова

* Особое внимание следует уделить при дебюте боли у лиц старше 55 лет и младше 10 лет.

Таблица 2. Критерии диагностики и дифференциальной диагностики тазовой боли

Вид боли	Возможные причины	Вид боли	Возможные причины
Патологические боли, связанные с половыми органами у женщин	Осложнения беременности или выкидыша Внематочная беременность Эндометрит, разрыв матки Отслойка плаценты Септический выкидыш или самопроизвольный выкидыш Инфекции Воспалительные заболевания тазовых органов (сальпингофорит, хламидийный сальпингит, туберкулезный сальпингит, хронический эндометрит и др.) Тазовый абсцесс Доброкачественные опухоли Киста яичника (заворот, разрыв, кровотечение), параовариальные кисты Лейомиома матки (перекрут, нарушение кровообращения в миоматозных узлах, некроз) Синдром овариальных остатков (остаточного яичника) после хирургического удаления матки и яичников, постоперационные лимфоидные кисты Полип эндометрия или цервикального канала Злокачественные опухоли Рак внутренних половых органов, прорастание опухоли Обсеменение брюшины опухолью Неопухолевые заболевания Эндометриоз, эндосальпингиоз, аденомиоз Перекрут нормального придатка Овуляторная боль Нарушение оттока менструальной крови при пороках развития Идиопатическая первичная альгоменорея (дисменорея) Стеноз цервикального канала Разрыв задних листков широких связок матки (синдром Аллена-Мастерса) Внутриматочный контрацептив Пролапс (опущение) внутренних половых органов	Боли урологического происхождения	Инфекция мочевыводящих путей, уретрит, цистит Камни мочевыводящих путей Дивертикулез уретры, мочевого пузыря Интерстициальный цистит Радиационный цистит Детрузорно-сфинктерная диссинергия Воспаление парауретральных желез Уретероцеле Опухоли мочеточников, мочевого пузыря, уретры
	Патологические боли, связанные с половыми органами у мужчин	Острое и хроническое воспаление внутренних половых органов (простатит, коликулит, везикулит и пр.) Застойные явления в предстательной железе Доброкачественная гиперплазия предстательной железы с наличием симптомов нижних мочевых путей, дизурии (аденома простаты, гиперплазия простаты) Кисты простаты Камни предстательной железы (калькулезный простатит) Заболевания органов мошонки (кисты яичек, придатков, семенных канатиков, водянка яичек, хронический орхоэпидидимит) Хроническое воспаление парауретральных желез Рак простаты, семенных пузырьков и пр. Туберкулез мужских половых органов	Боли кишечного происхождения
		Боли суставно-мышечного, связочного, костного и неврогенного происхождения	Миофасциальные боли передней брюшной стенки, тазового дна Растяжение, гематома мышц нижнего отдела живота и тазового пояса Фибромиалгия Патология тазобедренного сустава (коксартроз, дисплазия) Туннельные невропатии, в том числе послеоперационные и травматические невралгии Травмы позвоночника и костей таза, кокцигодиния Вентральная грыжа, бедренная грыжа Новообразования спинного мозга или сакральных нервов Саркома подвздошной кости Остеомиелит подвздошной кости Абсцесс подвздошно-поясничной мышцы
		Сосудистые расстройства в области таза	Расслаивающая аневризма или диссекция брюшного отдела аорты, бедренной артерии Варикозная болезнь малого таза («конгестивный синдром») Тромбоз и тромбофлебит сосудов малого таза
		Боли другого происхождения	Порфирия Проктодиния, вульводиния Мезентериоаденит (воспалительное поражение лимфоузлов брыжейки) Спаечный процесс Инеродное тело в малом тазу Психогенные боли

Одним из докладов симпозиума «Искусство управления головной болью» был «Эволюция мигрени: факторы хронизации и клинические проявления» д.м.н., профессора, главного научного сотрудника НИО неврологии НИЦ Сеченовского Университета, невролога-цефалголога Университетской клиники головной боли, ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр ДЗ г. Москвы» (г. Москва, Россия) **В.В. Осипова**. Каждый год примерно 2,5% пациентов с эпизодической мигренью «переходят» в хроническую форму. Мигрень – генетически обусловленное нейроваскулярное заболевание. Провоцирующими факторами приступа мигрени являются – пищевые (голод, алкоголь, шоколад, орехи, сыр и др.); гормональные (менструация, беременность, климакс, контрацептивы); физические (недостаток сна, избыток сна, секс, физическая нагрузка); эмоциональные – (стресс/расслабление, тревога); факторы окружающей среды (метеофакторы, яркий свет, запахи, духота, высота). Триггеры – гипервозбудимость болевых структур – выброс болевых нейромедиаторов – БОЛЬ. Отмечается три вида «клинически немых» повреждений структур мозга: гиперинтенсивные очаги в белом веществе, субклинические инфарктоподобные повреждения, изменения объема серого и белого вещества. Иногда



врачи трактуют это неправильно и ставятся неверные диагнозы – рассеянный склероз, ДЭП. Факторы хронизации делятся на модифицируемые: депрессия, стресс, ожирение, храп, избыточное потребление кофеина и др. Немодифицируемые: возраст, пол (жен.), частые приступы мигрени в дебюте (более 2-х в мес.), раса (европ.), образование, травма головы. Анальгетики, рекомендованные для купирования приступов мигрени: ацетилсалициловая кислота (АСК), ибупрофен, напроксен, диклофенак, парацетамол, метамизол. Курс не более 8 дней/доз в месяц. Для профилактического лечения мигрени спикер рекомендует В-блокаторы (метопролол, пропранолол), антиконвульсанты (вальпроевая кислота, топирамат), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин). Профес-

сор подчеркнула, что сосудистые и ноотропные препараты неэффективны.

В рамках конгресса состоялась выставка медицинского оборудования и лекарственных средств ведущих мировых компаний. Слушатели активно участвовали в мастер-классах «Физиотерапевтические технологии ВТЛ для лечения боли». Мастер-класс «Управление болью: как повысить эффективность лечения» провел профессор **А.Б. Данилов**.

Таким образом, успешно прошедший Первый конгресс «Manage Pain» положил начало для проведения ежегодных подобных форумов с целью повышения образовательного уровня врачей-неврологов. ■

*У.Т. Садыкова,
к.м.н., корреспондент*



Фармакоэкономическая оценка применения нейропротекторов при лечении ишемического инсульта в Республике Казахстан

Куликов Андрей Юрьевич, д.э.н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Российская Федерация
 Крылов Вячеслав Антонович, аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Российская Федерация
 Куанова Лариса Болатовна, д.м.н. РФ и РК, профессор, Корпоративный фонд UNIVERSITY MEDICAL CENTER, Республика Казахстан
 Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Российская Федерация

Инсульт остается глобальной проблемой, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира: ежегодно его переносят 15 млн. человек, 5,6 млн. из них умирают [1]. Распространенность инсульта по всему миру ежегодно растет, причем как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. В странах СНГ, включая Республику Казахстан (РК), проблема инсультов также сохраняет свою актуальность и является одной из важных медико-социальных проблем, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. Распространенность инсульта в Республике Казахстан занимает третье место, незначительно уступая инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям.

Согласно официальной статистике, ежегодно в Республике Казахстан регистрируется более 40 тысяч случаев инсульта, из которых только 5 тысяч погибает в первые 10 дней и еще 5 тысяч в течение 1-го месяца после выписки из стационара. Заболеваемость инсультом в различных регионах страны составляет от 2,5 до 3,7 случая на 1000 человек в год, а смертность от 100 до 180 случаев на 100 тыс. человек. Инсульт является главной причиной инвалидизации в РК и составляет 104,6 на 100 000 населения [2]. В связи с высоким экономическим бременем заболевания в 2015 г. Министерство здравоохранения и социального развития РК приняло решение об утверждении Дорожной карты по внедрению интегрированной модели управления острыми инсультами на 2016–2019 гг. Одним из пунктов Дорожной карты являлась разработка и внедрение программы развития

здравоохранения «Денсаулык», расчитанной на период 2016–2020 гг. [3]. Оказание медицинской помощи пациентам с подозрением на ОНМК в РК регламентировано двумя приказами и оказывается в специализированных отделениях – инсультных центрах [4, 5]. По состоянию на 31.12.2018 г. в РК работает 50 ИЦ по принципу уровня регионализации и этапности лечения. Регионализация – это распределение медицинских организаций по трем уровням оказания медицинской помощи пациентам с инсультом в зависимости от объема оказываемой медицинской помощи. При подозрении на инсульт или транзиторную ишемическую атаку больные в экстренном порядке госпитализируются в ближайшие по территориальному расположению первичные или региональные инсультные центры. Оказание медицинской помощи больным с инсультом осуществляется поэтапно: 1) догоспитальный

этап – срочная транспортировка в течение 40 минут для городского населения и не более трех часов для сельского населения; 2) госпитальный этап включает лечение в блоке интенсивной терапии (от 24 часов до 5 дней); отделении ранней реабилитации по мультидисциплинарному принципу (16–18 дней) ИЦ; 3) этап продолженной и поздней медицинской реабилитации; 4) этап диспансерного наблюдения.

Наряду с применением специальных методов лечения инсульта для ранней реабилитации применяется нейропротективная терапия. Теоретической предпосылкой использования нейропротекторов служит установленная последовательность патофизиологических процессов, возникающих вследствие ишемии клеток головного мозга, в результате которой развивается необратимое поражение – инфаркт мозга [1]. Одним из важнейших механизмов повреждения

ткани головного мозга является интенсификация процессов свободнорадикального окисления, продемонстрированная в ряде работ [6–10]. С целью уменьшения последствий гипоперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) наиболее часто применяются нейропротекторы, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность. Одним из российских препаратов, обладающих способностью ингибировать свободнорадикальные процессы, стабилизировать биомембраны клеток, является ЛС Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Начиная с 2010 г. ЛС Мексидол® зарегистрирован в государственном реестре лекарственных средств Казахстана. Наряду с ним в РК имеется опыт применения и других нейропротективных препаратов с целью поддержания жизнеспособности мозговой ткани для последующего восстановления нарушенных церебральных функций [11, 12]. Ранее была доказана экономическая эффективность ЛП Мексидол® в сравнении с ЛП Актовегин® и ЛП Цитофлавин® в Российской Федерации. Ввиду развивающихся отношений между странами Евразийского экономического союза целесообразно дать фармакоэкономическую оценку нейропротекторам при лечении ишемического инсульта в Республике Казахстан.

Цель исследования: провести фармакоэкономическую оценку ЛП Мексидол® при лечении ишемического инсульта легкой степени в остром и раннем восстановительном периоде в Республике Казахстан.

Объектами изучения были выбраны три лекарственных препарата, наиболее часто назначаемых при инсульте: ЛС Мексидол®, ЛС Актовегин® и ЛС Цитофлавин®.

Проведенный информационный поиск в открытых информационных источниках PubMed, Medlink, Cochrane Library по ключевым словам: «acute ischemic stroke», «clinical

trial», «neuroprotectants», «actovegin», «mexidol», «citoflavin» показал более тысячи результатов. Поскольку прямыми исследованиями, сравнивающих эффективность препаратов между собой не было, то было принято решение о проведении непрямого сравнения для оценки эффективности изучаемых препаратов. Непрямое сравнение было проведено в соответствии с опубликованными в 2017 г. методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭЖКМП» Минздрава России по проведению не прямых сравнений [13].

Критериями включения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в не прямое сравнение были выбраны:

- Объекты исследования: пациенты с ишемическим инсультом (ИИ);
- Материалы и методы: сравнение эффективности ЛП в сочетании со стандартной терапией против только стандартной терапии;
- Пациенты с исходно легкой степенью тяжести инсульта (среднее арифметическое (M) NIHSS <8 баллов);
- Проведение оценки состояния в ранний восстановительный период (1–6 мес. после инсульта).

Критериями исключения являлись:

- РКИ, изучающие эффективность ЛП при лечении других подтипов инсульта;
- Возраст пациентов менее 40 и более 80 лет;
- Сравнение эффективности терапии одного ЛП с другим ЛП.

В результате отбора исследований по критериям включения и исключения соответствовали три рандомизированных контролируемых клинических исследования (РКИ).

1. Мексидол® – рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности при последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического

инсульта (ЭПИКА) [14]. Пациенты были распределены на две группы методом простой рандомизации. Пациенты первой группы получали ЛП Мексидол® первые десять дней по 500 мг/сут. внутривенно с последующим переходом на пероральную форму по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки на протяжении 8 недель. Пациенты второй группы получали плацебо по аналогичной схеме. Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 150 человек, по 75 в каждой группе. Время наблюдения за пациентом составило не менее двух с половиной месяцев. Оценку эффективности проводили по модифицированной шкале Рэнкина, шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), индексу Бартел, опроснику качества жизни EQ-5D. По результатам исследования в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. При тестировании по шкале NIHSS в обеих группах была выявлена положительная динамика.

2. Цитофлавин® – сравнительное открытое исследование «влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта» продемонстрировало клиническую эффективность Цитофлавина® в восстановительном периоде ИИ [15]. 52 пациента были рандомизированы методом конвертов на две группы. Основную группу составили 25 больных, которым наряду со стандартной терапией проводили курсовое лечение ЛП Цитофлавин®: внутривенно по 20 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия раз в сутки в течение 10 дней, с последующим переходом на пероральную форму: 2 таблет-

ки 2 раза в сутки в течение месяца. Группу сравнения составили 27 пациентов, получавших стандартную терапию. Оценку эффективности лечения проводили на основе клинико-лабораторного обследования, включавшего определение фактора роста нервов (NGF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также оценку по опросникам: шкале NIHSS, индексу Бартел, шкале Бека, тесту Спилбергера-Ханина, тесту лобной дисфункции и краткой шкале оценки психического статуса. Анализ данных в динамике выявил, что после проведенного лечения у всех пациентов наступило улучшение состояния, более выраженное в группе пациентов, получивших ЛП Цитофлавин®.

3. Актовегин® – результаты 12-месячного международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARTEMIDA, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата для лечения постинсультных когнитивных нарушений [16]. В исследовании АРТЕМИДА приняли участие 503 пациента, которые были разделены на две группы. Первая группа получала ЛП Актовегин® внутривенно 0,9% хлорида натрия, 2000 мг/250 мл до 20 инфузий ежедневно, затем 1200 мг/день перорально (ежедневно две таблетки по 200 мг три раза в день) в течение 6 месяцев. Вторая группа получала плацебо в течение шести месяцев. Все пациенты получали стандартную терапию при инсульте. Наблюдение

за состоянием пациентов продолжали в течение 12 месяцев. Эффективность лечения проводилась по шкале ADAS-Cog⁺, оценивающей изменение когнитивного функционирования, Монреальской шкале оценки когнитивных функций, шкале депрессии Бека, шкале NIHSS, индексу Бартел, шкале качества жизни EQ-5D. Исходные значения по индексу Бартел, шкале депрессии Бека и опроснику качества жизни не были оценены. В результате исследования ЛП Актовегин® показал преимущество перед плацебо после 6 месяцев терапии пациентов с ишемическим инсультом.

Более детальная характеристика исследований, включенных в не прямое сравнение, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика РКИ, включенных в не прямое сравнение

Изучаемый ЛП	ЛП Мексидол® [14]	ЛП Цитофлавин® [15]	ЛП Актовегин® [16]
Дизайн исследования	Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	Мультицентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование	Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование
Объекты изучения	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ишемическим инсультом	Пациенты с ишемическим инсультом
Изучаемые технологии	Мексидол + стандартная терапия против стандартной терапии	Цитофлавин + стандартная терапия против стандартной терапии	Актовегин + стандартная терапия против стандартной терапии
Изучаемые критерии эффективности	Шкала инсульта Национального института здоровья NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина, индекс Бартел, опросник качества жизни EQ-5D	Шкала инсульта Национального института здоровья NIHSS, индекс Бартел, шкала Бека, Спилбергера-Ханина, тест лобной дисфункции, краткая шкала оценки психического статуса	Шкала инсульта Национального института здоровья NIHSS, Монреальская шкала, индекс Бартел, опросник качества жизни EQ-5D
Количество пациентов	151	52	503
Мужчины %	41,3	44,2	47
Возраст пациентов, годы	63,9	52–74	70
Продолжительность исследования, дней	70	60	365
Длительность инфузионной терапии, дней	10	10	≤20
Дозировка	Внутривенно по 500 мг/сут. в течение 10 дней, затем таблетки 375 мг в сутки в течение двух месяцев	Внутривенно по 20 мл раз в день 10 дней, затем внутрь по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение месяца	Внутривенно 2000 мг/250 мл NaCl ≤20 дней, затем таблетки 1200 мг в сутки в течение 6 месяцев
Степень тяжести инсульта при поступлении по шкале NIHSS	Легкая (<8 баллов по шкале NIHSS)	Легкая (<8 баллов по шкале NIHSS)	Легкая (<8 баллов по шкале NIHSS)

Включенные в не прямое сравнение клинические исследования являются рандомизированными, что свидетельствует о низкой вероятности системной ошибки отбора пациентов. Исходные характеристики пациентов были одинаковы – у всех пациентов на момент начала терапии была определена легкая степень тяжести инсульта (средний балл по шкале NIHSS был меньше 8). Во всех отобранных РКИ сравнивался эффект изучаемого ЛП с общим контролем – стандартной терапией. Более того, во всех исследованиях пациенты получали подобную схему лечения: в острый период инсульта пациенты получали ЛП внутривенно, затем продолжали лечение пероральной формой того же препарата в раннем восстановительном периоде после выписки из стационара. Изучаемые ЛП имеют прямое показание к назначению при ишемическом инсульте. Перечисленные выше аргументы позволяют сделать допущение о том, что все группы пациентов могли бы рассматриваться в рамках одного исследования, а значит, анализируемые РКИ могут быть включены в не прямое сравнение.

Общего для всех исследований дня визита не было, поэтому для оценки эффективности лечения пациентов был выбран временной диапазон – ранний восстанови-

тельный период (1–6 месяцев после случая инсульта). Общим критерием эффективности, на основании которого была проведена оценка во всех РКИ в ранний восстановительный период, была выбрана шкала инсульта, разработанная Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

Шкала создает целостное представление о степени тяжести инсульта и позволяет использовать ее основным и единственным критерием эффективности в проводимом не прямом сравнении.

Анализ эффективности

Под проведением не прямого сравнения понимается расчет точечной величины относительно эффекта и ее доверительного интервала (ДИ). В нашем случае мерой эффекта выбран балл по шкале NIHSS, т.е. сравнение проводилось по исходам, основанным на непрерывных данных. При проведении такого сравнения мерой исхода является разность средних (РС) и ее ДИ. Для каждого исследования, включенного в не прямое сравнение, была рассчитана отдельно разность средних. Значение РС определялось как дельта между изменением состояния после терапии двух групп: получавших ЛП в сочетании со стандартной терапией и

группы, получавшей только стандартную терапию. В свою очередь, изменение состояния после терапии было получено путем вычитания из среднего балла на момент поступления среднего балла в раннем восстановительном периоде в каждой группе пациентов.

Разберем на примере исследования ЭПИКА расчет разности средних для ЛП Мексидол®. Средний балл по шкале NIHSS в группе, получавшей Мексидол® вместе со стандартной терапией, на момент поступления составлял 6,9 балла (здесь и далее приведены средние значения, М), в ранний восстановительный период – 1,7 балла. Таким образом, за время лечения состояние улучшилось на 5,2 балла. В группе, получавшей только стандартную терапию, состояние пациентов изменилось с 7,2 до 2,2 баллов, т.е. улучшилось на 5 баллов. Разность средних значений между двумя группами составляет 0,2 балла. Аналогичным образом рассчитана разность средних и для двух других исследований.

Динамика среднего балла со дня поступления до проведения оценки состояния по трем исследованиям представлена в таблице 2.

На следующем этапе был рассчитан доверительный интервал для каждой РС. Полученные в ходе расчетов данные представлены в виде таблицы 3.

Таблица 2. Динамика среднего балла по шкале NIHSS

Группа	Средний балл на момент поступления по шкале NIHSS	Средний балл в ранний восстановительный период по шкале NIHSS	Изменение состояния после терапии, балл	Разность средних, балл
Актовегин® + стандартная терапия [16]	5,3	2,4	2,9	0,2
Стандартная терапия [16]	5,6	2,9	2,7	
Мексидол® + стандартная терапия [14]	6,9	1,7	5,2	0,2
Стандартная терапия [14]	7,2	2,2	5	
Цитофлавин® + стандартная терапия [15]	6,7	5,42	1,3	0,61
Стандартная терапия [15]	6,32	5,65	0,67	

Таблица 3. Результаты расчета разности средних (РС) и ее доверительного интервала (ДИ)

ЛП	Разность средних	Доверительный интервал ДИ (min)	Доверительный интервал ДИ (max)
ЛП Актовегин®	0,2	0,18	0,22
ЛП Мексидол®	0,2	-0,25	0,65
ЛП Цитофлавин®	0,61	0,23	0,99

Заключительным этапом анализа эффективности изучаемых препаратов стало проведение непрямого сравнения полученных РС и доверительных интервалов между собой. Для этого использовалось программное обеспечение Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения «Indirect treatment comparison (ITC)».

Сравнение проводили попарно: ЛП Мексидол® сравнивали с ЛП Актовегин®, ЛП Мексидол® с ЛП Цитофлавин® и ЛП Актовегин® с ЛП Цитофлавин®. В трех парных сравнениях доверительный интервал содержал ноль, поэтому

был сделан вывод об отсутствии статистически значимой разницы изучаемых медицинских технологий. Иными словами, в результате проведенного непрямого сравнения было доказано, что изучаемые ЛП обладают равной клинической эффективностью. В таком случае единственным способом оценить экономическую эффективность изучаемых препаратов возможно, применив анализ минимизации затрат.

Анализ «минимизации затрат»

Математически результат анализа «минимизации затрат» выра-

жается разностью совокупных затрат двух ЛП и рассчитывается по формуле:

$$CMA = Cost(1) - Cost(2)$$

CMA – результат анализа «минимизации затрат», тенге.

Cost(1), Cost(2) – соответственно затраты на анализируемый и стандартный ЛП, тенге.

Источником цен на все препараты являлись средние цены трех аптечных сетей: «Europharma», «Биосфера», «Садыхан». Цены актуальны на 16.07.2019. Аптечные цены на анализируемые препараты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Цены на изучаемые ЛП в сетевых аптеках «Europharma», «Биосфера», «Садыхан»

Торговая марка	Форма выпуска	Цена сеть «Europharma»	Цена 1 мг	Средняя цена 1 мг
Мексидол®	таблетки 125 мг №30	1474	T0,39	T0,42
Мексидол®	таблетки 125 мг №50	2753	T0,44	T0,42
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 2 мл №10	3101	T3,1	T2,78
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 5 мл №5	3079	T2,46	T2,78
Цитофлавин®	таблетки №50	3669	T73,38	T73,38
Цитофлавин®	ампулы 10 мл №10	8980	T89,80	T89,80
Актовегин® (Nucomed)	таблетки п/о 200 мг №50	8763	T0,88	T0,88
Актовегин® (Nucomed)	ампулы 40 мг/мл, 10 мл №5	6159	T3,08	T3,08
Торговая марка	Форма выпуска	Цена, сеть «Биосфера»	Цена 1 мг	Средняя цена 1 мг
Мексидол®	таблетки 125 мг №30	1680	T0,45	T0,45
Мексидол®	таблетки 125 мг №50	2780	T0,44	T0,45
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 2 мл №10	3080	T3,08	T2,74
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 5 мл №5	2990	T2,39	T2,74
Цитофлавин®	таблетки №50	4010	T80,20	T80,20
Цитофлавин®	ампулы 10 мл №10	10060	T96,20	T96,20
Актовегин® (Nucomed)	таблетки п/о 200 мг №50	9090	T0,91	T0,91
Актовегин® (Nucomed)	ампулы 40 мг/мл, 10 мл №5	6070	T3,04	T3,04
Торговая марка	Форма выпуска	Сеть «Садыхан»	Цена 1 мг	Средняя цена 1 мг
Мексидол®	таблетки 125 мг №30	1250	T0,33	T0,37
Мексидол®	таблетки 125 мг №50	2535	T0,41	T0,37
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 2 мл №10	2845	T2,85	T2,53
Мексидол®	ампулы 50 мг/мл, 5 мл №5	2765	T2,21	T2,53
Цитофлавин®	таблетки №50	3710	T74,20	T74,20
Цитофлавин®	ампулы 10 мл №10	9510	T95,10	T95,10
Актовегин® (Nucomed)	таблетки п/о 200 мг №50	8220	T0,82	T0,82
Актовегин® (Nucomed)	ампулы 40 мг/мл, 10 мл №5	5765	T2,88	T2,88

Таблица 5. Стоимость курса терапии в Республике Казахстан

ЛП	Лекарственная форма	Суточная дозировка (мг, мл, таб.)	Длительность терапии, дни	Стоимость 1 мг (мл, таб.), тенге	Стоимость терапии, тенге	Стоимость курса терапии, тенге
Актовегин® [15]	ампулы	2000	10	T2,66	T53 112	T79 185
	таблетки	1200	25	T0,87	T26 073	
Мексидол® [13]	ампулы	500	10	T2,68	T13 411	T17 263
	таблетки	375	25	T0,41	T3852	
Цитофлавин® [14]	ампулы	20	10	T93,70	T18 740	T26 333
	таблетки	4	25	T75,93	T7593	

Таблица 6. Текущее и будущее распределение ЛП на рынке и общие затраты

Сценарии	Схема терапии	Предполагаемая доля ЛП на рынке, %	Затраты на терапию, тенге	Общие затраты, тенге
Текущее распределение	ЛП Актовегин®	33	1 198 140 250	T1 857 784 663
	ЛП Мексидол®	33	261 205 812	
	ЛП Цитофлавин®	33	398 438 601	
Будущее распределение	ЛП Актовегин®	25	898 614 174	T1 589 258 749
	ЛП Мексидол®	50	391 812 636	
	ЛП Цитофлавин®	25	298 831 939	

Суточная дозировка для каждой лекарственной формы была взята из рандомизированных клинических исследований, в которых была изучена эффективность изучаемых препаратов в сравнении со стандартной терапией [14–16]. Расчет прямых затрат на лекарственную терапию проводили на один и тот же срок: 10 дней внутривенного введения ЛП с последующим приемом в течение 25 дней таблеток, что соответствует инструкции по медицинскому применению сравниваемых альтернатив.

Как следует из формулы, для проведения анализа минимизации затрат необходимо рассчитать затраты на терапию изучаемых ЛП отдельно. Затраты на фармакотерапию приведены в таблице 5. Цены указаны в тенге.

Результаты анализа «минимизации затрат» интерпретируются следующим образом: доминантным с позиции проводимого анализа является ЛП, затраты на который ниже. Исходя из данных, приведенных в таблице 5, фармакотерапия ЛП Мексидол® сопровождается наименьшими затратами и приводит к экономии средств. Экономия

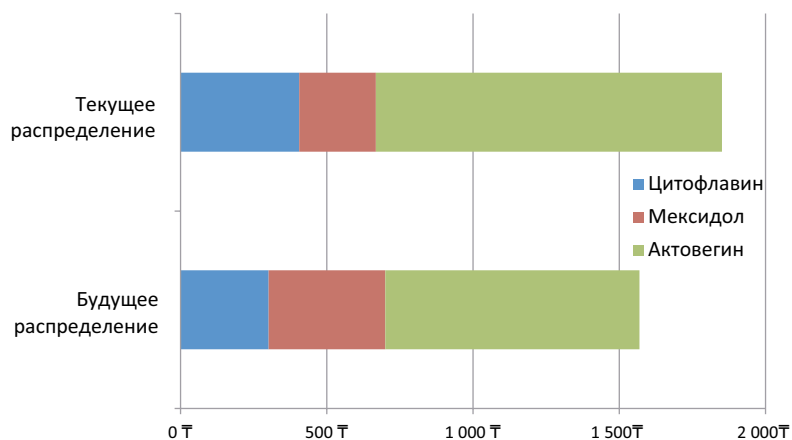


Рисунок 1. Результат анализа влияния на бюджет в Республике Казахстан

по сравнению с ЛП Актовегин® и ЛП Цитофлавин® составляет T61 922 (78%) и T9070 (34%) соответственно. На экономные средства можно дополнительно пролечить ЛП Мексидол® еще четыре больных с ишемическим инсультом.

Анализ влияния на бюджет

Далее, в ходе данного фармакоэкономического исследования, нами был проведен анализ «влияния на бюджет» с точки зрения системы здравоохранения Республики Казахстан в целом лечения ИИ. В настоящем исследовании анализ проводили

с позиции системы здравоохранения для лечения ИИ по двум сценариям – текущая ситуация (Сценарий-1) и моделируемая ситуация (Сценарий-2). Данные сценарии предусматривают возможность регулировать долю пациентов на той или иной схеме терапии. Численность населения согласно бюллетеню «Численность населения Республики Казахстан по полу и отдельным возрастным группам на начало 2019 года» составила 18 157 337 человек [17]. Распространенность ИИ была смоделирована на уровне 2,5 на 1000 человек в год [2]. Таким образом, было получено коли-

чество пациентов, переносящих ИИ в год – 45 393 пациента. Временной горизонт анализа влияния на бюджет составил 1 год. При проведении анализа учитывали только затраты на фармакотерапию.

Предположили, что в текущей ситуации 100% пациентов были поровну распределены между тремя схемами лечения. В новом сценарии была смоделирована ситуация увеличения доли ЛП Мексидол® до 50% и уменьшения долей альтернатив до 25%. В таблице 6 и на рисунке 1 представлены резуль-

таты анализа влияния на бюджет в РК при текущем и будущем сценарии.

Анализ влияния на бюджет показал, что суммарные затраты при текущем распределении пациентов по схемам лечения составляют **1,86 млрд.** тенге. При увеличении доли пациентов, получающих ЛП Мексидол®, до 50% суммарные затраты составят **1,59 млрд.** тенге. На сэкономленные **268 525 914** тенге можно дополнительно пролечить **15 555** пациентов с ишемическим инсультом ЛП Мексидол®.

Заключение

Данные двух ключевых методов фармакоэкономического анализа – влияния на бюджет и минимизации затрат – показали, что применение ЛП Мексидол® является экономически целесообразным, поскольку при выборе этой технологии отмечается явная экономия затрат. Баланс, с точки зрения клинической эффективности Мексидола® и экономической целесообразности, может существенно улучшить исход инсульта. ■

Список литературы

1. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: Геотар-Медиа, 2016. – 688 с.
2. Акшулаков С.К., Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г. Организация и состояние инсультной службы Республики Казахстан по итогам 2016 года. *Нейрохирургия и Неврология Казахстана*. – №1 (50). – 2018. – С. 31–36.
3. Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016–2019 годы: утв. 15 января 2016 года, №176.
4. «Стандарт организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан» №809 от 19.10.2015 года МЗСР РК. <http://www.rcrz.kz/old/docs/standart/standart809-ru.pdf>
5. «О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 19 октября 2015 года №809 «Об утверждении Стандарта организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан» МЗ РК №110 от 14 марта 2018 года.
6. Луцкий М.А., Есауленко Н.Э., Тонких Р.В., Анибал А.П. Окислительный стресс в патогенезе инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007; 107 (S21): 37–42.
7. Shirley R., Ord E.N., Work L.M. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke. *Antioxidants (Basel)*. – 2014; 3 (3): 472–501. <https://doi.org/10.3390/antiox3030472>
8. Кравцова Е.Ю., Соснин Д.Ю., Мартынова Г.А. Окислительная модификация белков как биохимический маркер прогноза ишемического инсульта. *Медицинский альманах*. – 2012; 2: 95–97.
9. Rodrigo R., Fernandez-Gajardo R., Gutierrez R., Matamala J.M., Carrasco R., Miranda-Merchak A., Feuerhake W. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2013; 12 (5): 698–714. <https://doi.org/10.2174/1871527311312050015>
10. İçme F., Erel O., Avci A., Satar S., Gülen M., Acehan S. The relation between oxidative stress parameters, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke. *Turkish journal of medical sciences*. – 2015; 45 (4): 947–953. <https://doi.org/10.3906/sag-1402-96>
11. Жумагулова К.Г., Сабырдылда Ж., Кайшибаева Г.С., Кузина Л.А., Жиенбаева Б.С., Хасенова Г.П. Опыт применения незаменимых аминокислот в комплексной терапии пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде // *Международ. неврол. журн.; МНЖ*. – 2016. – №5 (83). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-nezamenimyh-aminokislott-v-kompleksnoy-terapii-patsientov-s-ishemicheskim-insultom-v-ostrom-periodе>
12. Гафуров Б.Г., Ахмедова М.М. Эффективность нейропротекторной терапии ишемического мозгового инсульта с применением препарата корвитин // *Вестник КазНМУ*. – 2015. – №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-neuroprotektornoy-terapii-ishemicheskogo-mozgovogo-insulta-s-primeneniem-preparata-korvitin>
13. Омельяновский В.В. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России 2017 г.
14. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидол® при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2017; 117 (3): 55–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
15. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Филимонова Т.А., Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016; 116 (8): 36–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>
16. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., & Korczyn A.D. (2017). ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin). *Stroke*. – 48 (5): 1262–1270. doi: 10.1161/strokeaha.116.014321
17. Численность населения Республики Казахстан по полу и отдельным возрастным группам на начало 2019 года. http://stat.gov.kz/faces/wcnav_externalId/homeNumbersPopulation

Артериальная гипертензия и нарушения сна



Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова

Л.С. Коростовцева, М.В. Бочкарев, Ю.В. Свиричев
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
г. Санкт-Петербург
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,
г. Санкт-Петербург

В статье представлены данные о связи нарушений сна и артериальной гипертензии. Основной акцент сделан на результатах клинических (когортных, кросс-секционных, проспективных) исследований, в которых оценивались наиболее часто встречающиеся нозологии: синдром обструктивного апноэ сна, инсомния, циркадианные нарушения, синдром периодических движений конечностей. Рассматриваются вопросы фармакотерапии сочетанных нарушений сна и артериальной гипертензии. Уделяется внимание возможным лекарственным взаимодействиям между антигипертензивными препаратами и средствами, применяющимися для коррекции расстройств сна.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, что обуславливает важность коррекции факторов, способствующих ее возникновению. Ведется постоянный поиск состояний, устранив которые, можно предотвратить повышение артериального давления (АД) или уменьшить степень выраженности АГ [1]. В качестве таких потенциальных факторов интенсивно изучаются нарушения сна. Так, по результатам исследования MESA выявлено восемь кластеров показателей, которые регистрируются при полисомнографии и ассоциируются с подъемом АД:

- индекс электроэнцефалографических (ЭЭГ) активаций;
- эпизоды апноэ (центрального и обструктивного) и гипопноэ, ассоциированные с десатурацией на 4% или ЭЭГ-активациями;
- те же показатели, но регистрируемые только во время фазы быстрого сна;
- центральные апноэ;
- доля времени сна с насыщенностью менее 90%;
- периодические движения

нижних конечностей, ассоциированные с пробуждениями;

- эффективность сна;
- доля второй стадии сна от общего периода сна [2].

Подобный подход позволяет выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и распределить их по фенотипам, которые могут встречаться при различных патологических состояниях, что целесообразно учитывать при планировании профилактических мероприятий.

В настоящем обзоре акцент сделан на имеющихся сегодня данных о связи АГ и наиболее часто встречающихся нозологических форм нарушений сна: синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), инсомнии, синдрома периодических движений конечностей (СПДК), нарушений цикла сна-бодрствования.

Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна

Наиболее изучена ассоциация АГ и нарушений дыхания во время сна (в частности, СОАС) [1], что подтверждают данные о распространенности АГ у пациентов с СОАС. Так, повышение АД отмечается у 30–50% больных АГ, а при резистентной АГ этот показатель достигает 80% и более [3].

Согласно опубликованным в сентябре 2018 г. результатам проспективного корейского исследования, в котором под наблюдением на протяжении 14 лет находились 4954 человека в возрасте 40–69 лет, храп увеличивает риск развития АГ [4]. Однако обнаруженная связь оказалась специфичной только для мужчин в возрасте 40–45 лет, а 1,5-кратный повышенный риск развития АГ сохранялся и при учете других факторов риска (возраста, пола, индекса массы тела, наследственности по АГ, курения, недостаточной физической активности, употребления алкоголя, нарушений липидного обмена и сахарного диабета). В то же время в исследовании применялась субъективная оценка жалоб на храп по опроснику, поэтому нельзя исключить влияние СОАС [4].

Для пациентов с СОАС наиболее характерны подъем диастолического АД, АД в ночное время (причем не только средних показателей, но и индексов нагрузки и времени), недостаточное снижение АД ночью, то есть формирование профиля *non-dipper* [5]. Зачастую у пациентов с СОАС суточное мониторирование АД обнаруживает маскированную ночную АГ, хотя нередки случаи и стойкого повышения АД на про-

тяжении 24 часов. С учетом столь типичного для пациентов с СОАС изменения суточного профиля АД европейские и российские эксперты предлагают алгоритм обследования, предусматривающий проведение на первом этапе суточного мониторинга АД, более доступного в рутинной практике, а выполнение углубленного обследования только при выявлении профиля non-dipper [6].

В качестве основных патогенетических факторов повышения АД при СОАС рассматриваются интермиттирующие гипоксия, гипоксемия и гиперкапния. Они способствуют усилению окислительного стресса, воспалительного ответа, развитию эндотелиальной дисфункции, изменению активности свертывающей системы крови в сторону увеличения уровня прокоагулянтных компонентов. Большая роль отводится изменению вегетативной регуляции, которое характеризуется усилением активности симпатической нервной системы, ассоциированным и с активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) [6]. Необходимо отметить повышение хеморефлекторной и снижение барорефлекторной чувствительности, вносящих дополнительный вклад в подъем уровня АД. В последние годы обсуждается возможная роль перераспределения жидкости в организме при переходе в горизонтальное положение, что в большей степени выражено у лиц с заболеваниями, сопровождающимися задержкой жидкости (сердечная, почечная, печеночная недостаточность, резистентная АГ и др.) [7]. При этом в горизонтальном положении избыток жидкости аккумулируется в области шеи и верхних дыхательных путей, способствуя их обструкции.

Еще в 2000 г. F. Nieto и соавт. доказали прямую связь между степенью тяжести СОАС и вероятностью выявления АГ (чем больше индекс апноэ-гиппноэ и индекс десатурации, тем выше риск АГ) [8]. Данный факт нашел подтверждение в недавно опубликованном мета-анализе: риск АГ значительно выше у лиц с

более высокими показателями индекса апноэ-гиппноэ и возрастает на 17% при увеличении индекса апноэ-гиппноэ на каждые 10 эпизодов в час сна [9]. Более того, СОАС среднетяжелой степени признан одной из наиболее частых причин рефрактерности АГ к антигипертензивной терапии. При СОАС тяжелой степени риск резистентной АГ повышается в четыре раза независимо от других факторов риска [10]. В то же время ряд авторов не исключают и обратную связь. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых больным резистентной АГ проводилась процедура денервации симпатических нервов почечных артерий. У пациентов с успешно выполненным вмешательством отмечено не только выраженное снижение АД, но и уменьшение степени тяжести СОАС [11, 12]. Авторы объясняют этот эффект несколькими возможными механизмами. Среди них уменьшение задержки жидкости, характерной для резистентной АГ, в результате ослабления активности симпатической и РААС и снижение непосредственно уровня АД, что приводит к изменению барорефлекторной и хеморефлекторной регуляции, в том числе играющей роль в контроле дыхания [12]. Косвенно эту гипотезу подтверждают результаты клинических исследований по применению у больных СОАС антигипертензивных препаратов, обладающих симпатолитической активностью, – блокаторов рецепторов к ангиотензину второго типа и агонистов имидазолиновых рецепторов. На фоне приема представителей этих классов препаратов наряду со снижением АД регистрировалось уменьшение выраженности дыхательных нарушений [13, 14].

Несмотря на большой объем накопленных данных, свидетельствующих о взаимосвязи АГ и СОАС, остается целый ряд вопросов. Можно было предположить, что устранение эпизодов обструкции верхних дыхательных путей должно приводить к нормализации АД. Однако результаты исследований, оценивающих антигипертензивный эффект

патогенетически обусловленного режима неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапия), оказались противоречивыми. S.B. Montesi и соавт., проведя мета-анализ, объединивший 2303 пациентов из 32 исследований, установили, что антигипертензивный эффект СиПАП-терапии можно охарактеризовать как крайне умеренный. Так, среднесуточные показатели систолического АД снизились на 2,58 мм рт.ст. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от -3,57 до -1,59, $p < 0,001$), а диастолического АД – на 2,01 мм рт.ст. (95% ДИ от -2,84 до -1,18, $p < 0,001$). Несколько более выраженный эффект отмечен в отношении среднесуточного систолического АД – снижение на 4,09 мм рт.ст. (95% ДИ от -6,24 до -1,94, $p < 0,001$) [15]. Эти данные нашли подтверждение и в мета-анализе С. Favo и соавт. (2014) [16].

В проспективном исследовании ($n=1889$) J. Marin и соавт. (2012) установили, что СиПАП-терапия снижает риск развития новых случаев АГ (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) у лиц, приверженных к лечению, по сравнению с пациентами контрольной группы без нарушений дыхания во время сна (индекс апноэ-гиппноэ < 5 эпизодов в час сна) [17]. Данный эффект сохранялся независимо от изменений индекса массы тела, но в то же время отсутствовал у бессимптомных пациентов (без дневной сонливости) [17, 18].

Противоречия в результатах исследований, оценивающих антигипертензивный эффект СиПАП-терапии, могут быть объяснены целым рядом факторов, среди которых на первом месте стоит приверженность пациентов к терапии. В большинстве исследований наиболее выраженный эффект наблюдался у тех пациентов, которые использовали приборы не менее четырех-пяти часов за ночь. Эффективность, как правило, была выше у пациентов с более тяжелым СОАС, а также у больных с исходно более высокими показателями АД. Могут оказывать влияние и факторы, связанные не-

посредственно с режимом работы прибора (автоматическим или неавтоматическим), интенсивностью врачебного контроля, дизайном исследований (контролируемое, плацебо-контролируемое и др.).

При ведении пациентов с АГ и СОАС необходимо руководствоваться общими принципами и рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ [1, 3, 6]. При этом у пациентов с СОАС могут применяться антигипертензивные препараты любых классов. Однако с учетом патогенеза целесообразно назначение препаратов, обладающих симпатолитическим действием (блокаторов РААС, высокоспецифичных агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов), а также препаратов, уменьшающих задержку жидкости в организме (диуретиков, прежде всего антагонистов альдостерона и минералокортикоидных рецепторов). Больным АГ в сочетании с СОАС следует рекомендовать изменить образ жизни, прежде всего снизить массу тела и увеличить аэробные физические нагрузки, которые не только способствуют снижению АД, но и сопровождаются уменьшением выраженности нарушений дыхания во сне. Обоснованно использование других методов лечения СОАС.

Артериальная гипертензия и инсомния

Несмотря на субъективность диагноза инсомнии, основывающегося только на жалобах пациента, некоторые объективно измеряемые параметры могут косвенно свидетельствовать о нарушении сна. Так, в уже упоминавшемся исследовании MESA из восьми кластеров показателей, ассоциированных с повышением АД, по крайней мере три могут быть отнесены к инсомническому паттерну: индекс ЭЭГ-активаций, эффективность сна и доля второй стадии сна от общего периода сна [2], характеризующие фрагментацию сна и его качество.

Кросс-секционные исследования подтверждают связь между инсомнией и подъемом уровня АД, хотя их данные противоречивы [19,

20]. Так, в исследовании S.E. Montag и соавт. (n=510) установлена корреляция между АГ и фрагментацией сна, оцениваемой по актиграфии, независимо от других факторов риска (отношение шансов (ОШ) 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08). В то же время ассоциация АГ с продолжительностью и качеством сна не обнаружена [20]. Ряд авторов предполагают, что возможная связь инсомнии и АД опосредована другими факторами, такими как возраст, длительность инсомнии, особенность жалоб, длительность сна и др. Кроме того, противоречия могут быть обусловлены гетерогенностью пациентов с инсомнией, отличающихся по многим соматическим, психологическим и физиологическим характеристикам.

Недавно опубликованный систематический обзор исследований, проведенный D. Jarrin и соавт. (2018), подтверждает высокий риск выявления и развития АГ при инсомнии [21]. По заключению авторов, это касается как инсомнии, установленной в соответствии с диагностическими критериями, так и отдельных инсомнических жалоб, однако большой вклад вносят другие сопутствующие социально-демографические и медицинские факторы (в частности, прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, жалобы на другие нарушения сна).

Проспективные исследования также свидетельствуют об ассоциации АГ и инсомнии. В мета-анализе, включившем 11 проспективных исследований, оценивавших корреляцию инсомнии с новыми зарегистрированными случаями АГ у лиц без предшествующего подъема АД (n=42 636), выявлена различная направленность связи в зависимости от жалоб на нарушения сна [22]. Так, сочетание всех жалоб (нарушения засыпания, поддержания сна и ранние пробуждения), по результатам мета-анализа, приводило к увеличению риска возникновения АГ (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08, p=0,004). В то же время при оценке отдельных жалоб в общей группе связь трудностей засыпания с развитием АГ оказалась

незначимой (p=0,09), и лишь в подгруппе лиц азиатской расы отмечена более выраженная корреляция ($\chi^2=11,00$, p<0,001). Напротив, жалобы на ранние пробуждения и нарушения поддержания сна ассоциировались с повышением риска возникновения АГ в общем пуле исследований (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,07–1,20, p<0,0001 и ОШ 1,20, 95% ДИ 1,06–1,36, p=0,004 соответственно), который также был более выражен для лиц азиатской расы. В большинстве случаев ассоциация по крайней мере частично была опосредована другими нарушениями сна и психологическими факторами. Кроме того, авторы указали на высокий риск АГ у лиц с короткой (но не удлиненной) продолжительностью сна, которая может сочетаться с инсомническими жалобами. Необходимо отметить, что только в трех из 11 проанализированных исследований применялись методы объективной оценки сна.

Среди механизмов, лежащих в основе связи между инсомнией и АГ, обсуждаются повышенная активность симпатической нервной системы (продемонстрировано в работах с депривацией и фрагментацией сна), РААС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также эндотелиальная дисфункция, нарушения циркадианного ритма, изменение чувствительности к инсулину.

С учетом высокой встречаемости инсомнических жалоб у пациентов с АГ, преимущественно старшей возрастной группы, нужно учитывать возможные эффекты и взаимодействие лекарственных препаратов, направленных на коррекцию как АГ, так и нарушений сна [23]. Например, прием бета-блокаторов, обладающих высокой липофильностью и способных проникать через гематоэнцефалический барьер, ассоциировался с риском возникновения инсомнических жалоб, особенно у пожилых людей. В то же время, судя по последним данным, высокоселективным бета-блокаторам этот эффект присущ в значительно меньшей мере [24], а для других антигипертензивных препаратов не описан.

Для большинства современных снотворных препаратов установлено дополнительное гипотензивное действие при инсомнии, которое может рассматриваться как побочный эффект, но у пациентов с АГ оказывается полезным. Такое действие, с одной стороны, обусловлено центральными механизмами, с другой – опосредовано нормализацией психофизиологических характеристик (в частности, уменьшением тревоги) [25].

Широко обсуждается возможность назначения мелатонина пациентам с инсомнией. Установлено, что мелатонин не только обладает синергическим гипотензивным эффектом в комбинации с антигипертензивными препаратами, но и может самостоятельно нормализовать дневные показатели АД и суточный профиль АД [26]. Эти наблюдения объясняются антиоксидантным действием мелатонина, способствующим уменьшению окислительного стресса, улучшению реологических свойств крови, подавлению активации транскрипционного фактора NF-κB и снижению воспалительной инфильтрации почечной ткани в эксперименте [26, 27]. У пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета добавление мелатонина к сахароснижающей терапии метформином приводило к значимому улучшению эндотелиальной функции, нормализации АД (среднедневных, средненочных показателей систолического и диастолического АД и суточного профиля АД) и показателей обмена липидов [28–30]. Потенциальные механизмы этих эффектов изучались в экспериментальных работах. На крысиных моделях синтетический мелатонин демонстрировал вазодилатирующее (вероятно, NO-зависимое) и отрицательное хронотропное действие за счет связывания с мелатониновыми рецепторами гладкомышечных и эндотелиальных клеток, хотя не исключается и его прямое центральное действие [31, 32]. Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных схем дозирования, приема мелатонина у пациентов с АГ, выявления групп

пациентов, у которых применение препарата может дать наибольший эффект в отношении снижения показателей АД. Вероятно, в будущем накопленные доказательства позволят включить мелатонин в рекомендации по ведению пациентов с сочетанием АГ и инсомнии. В настоящее время среди показаний к применению препаратов мелатонина, доступных в России, в частности препарата Меларитм (АО «ФП «Оболenskoe»»), есть указание на возможность его использования в качестве снотворного средства (рекомендованная доза 3 мг за 30–40 минут перед сном).

Артериальная гипертензия и нарушения цикла сна-бодрствования

Нарушения циркадианного ритма сна-бодрствования объединяют группу гетерогенных заболеваний, возникающих при несоответствии желаемого времени сна циркадианному ритму возможности сна, приводящему к дневной сонливости или симптомам инсомнии (трудностям засыпания, поддержания сна или ранним утренним пробуждениям) [25]. В основе нарушений лежит несоответствие биологических, социальных и поведенческих факторов. К нарушениям циркадианного ритма сна-бодрствования относят:

- синдром задержки фазы сна-бодрствования (чаще встречается у подростков и молодых людей – до 16%);
- синдром опережения фазы сна-бодрствования (более распространен в старшей возрастной группе – до 1% лиц среднего и пожилого возраста);
- нерегулярный ритм сна-бодрствования (чаще возникает у лиц, мало подверженных воздействию факторов, навязывающих циркадианный ритм: света, физической и социальной активности);
- свободный ритм сна-бодрствования (чаще определяется у слепых);
- джет-лаг (наблюдается у лиц, часто меняющих часовые пояса).

Отдельно принято выделять циркадианные нарушения при сменной работе (чаще возникают при утренних и ночных сменах, причем почти у 10% сменных рабочих развиваются нарушения сна в виде симптомов инсомнии и дневной сонливости) [25].

Большинству физиологических процессов в организме присуща циркадианная динамика. Изменение времени отхода ко сну, времени пробуждения и дневной активности влияет на многие параметры, такие как время начала секреции мелатонина и других биологических веществ, температура тела, АД. Например, изменение циркадианных ритмов способствует увеличению дневного АД, уменьшению степени снижения ночного АД, повышению variability АД [25]. Учитывая, что уровень АД во время сна – наиболее важный предиктор смертности и сердечно-сосудистых событий [25], факторы, приводящие к его подъему, требуют своевременного выявления и устранения.

Согласно экспериментальным исследованиям, кратковременная десинхронизация биологических ритмов (инверсия ритма сна-бодрствования в течение трех дней) у здоровых добровольцев повышает среднесуточное систолическое АД на 3 мм рт.ст. и среднесуточное диастолическое АД на 1,5 мм рт.ст. преимущественно за счет подъема АД в период сна – на 5,6 и 1,9 мм рт.ст. для систолического и диастолического АД соответственно. Кроме того, инверсия сна-бодрствования снижает суточную экскрецию эпинефрина в моче на 7%, увеличивает уровень интерлейкина-6, C-реактивного белка, резистина и фактора некроза опухоли альфа на 3–29% [25]. В другой работе изменение суточного ритма на 28-часовой день в течение недели приводило к повышению среднего АД на 3 мм рт.ст. у здоровых добровольцев [33]. В то же время депривация ночного сна (уже в течение восьми ночей) в сочетании с десинхронизацией биологических ритмов у здоровых добровольцев не вызвала существенного подъема АД, хотя сопровождалась значимой

реакцией со стороны вегетативной нервной системы, подтверждаемой снижением вариабельности сердечного ритма в ночное время и повышением экскреции норадреналина с мочой [34].

Большая часть исследований по ассоциации нарушений циркадианного ритма сна-бодрствования и АГ проведена среди сменных рабочих, составляющих почти четверть трудоспособного населения. Установлено, что во время четырехдневной ночной смены у рабочих с АГ в первую ночь регистрируется суточный профиль АД non-dipper, который возвращается к норме при переходе на дневные смены [33].

Проспективное наблюдение когорты японских рабочих в течение 14 лет показало, что сменная работа увеличивает риск развития АГ на 23%, а тяжесть АГ прогрессирует независимо от индекса массы тела, курения и употребления алкоголя [33]. Сменная работа ассоциировалась с высоким риском АГ, ишемической болезни сердца и смертности от них [35]. Это стало следствием комплекса нарушений, связанных с десинхронизацией биологических ритмов, хронической депривацией сна, ассоциированной с усилением симпатической активности, а также расстройством пищевого поведения, более высокой частотой вредных привычек, влиянием освещения в ночные часы [36].

Несколько эпидемиологических исследований оценивали ассоциацию хронотипа и АГ. Так, по данным финского исследования FINRISK, у респондентов с вечерним хронотипом относительный риск встречаемости АГ был в 1,3 раза выше (95% ДИ 1,0–1,8, $p < 0,05$), чем у респондентов с утренним хронотипом [37]. Известно, что вечерний хронотип у подростков ассоциирован с более высокой распространенностью модифицируемых факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем и низкая физическая активность [36], что может вносить дополнительный вклад в повышение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытым остается вопрос, касающийся времени приема антигипертензивных препаратов. Принятые вечером антигипертензивные препараты проявляют более выраженный эффект и в большей степени способствуют нормализации суточного профиля АД [36]. Однако нет опубликованных исследований о связи времени приема препаратов при нарушениях ритма сна-бодрствования с гемодинамическими показателями и сердечно-сосудистыми исходами.

Как уже упоминалось ранее, мелатонин, будучи физиологическим модулятором циркадиантных ритмов, оказывает гипотензивное действие в зависимости от времени суток. Это свойство в последние годы привлекает внимание ученых, поскольку открывает перспективы использования синтетических аналогов мелатонина в комплексной терапии пациентов с АГ и нарушениями сна, в частности с изменениями циркадиантных ритмов. Физиологические эффекты синтетического (экзогенного) мелатонина зависят не только от назначаемой дозы препарата, но и от времени приема, а также формы лекарственного вещества (медленного или быстрого высвобождения) и длительности терапии, что, возможно, связано с его накопительным действием и включением дополнительных путей синхронизации биологических ритмов [38]. Кроме того, могут иметь значение пол, возраст и другие модифицируемые и немодифицируемые факторы. Косвенно о таком влиянии свидетельствуют результаты японского исследования, в котором в когорте пожилых пациентов выявлена обратная корреляция между ночной экскрецией мелатонина с мочой и снижением систолического АД ночью [39].

Интерес представляют и другие пути немедикаментозной модуляции циркадиантных ритмов, в частности с помощью иных физиологических факторов – светотерапии с различными режимами освещения, изменения режима приема пищи, физической активности. Были проведены экспериментальные работы

с применением различных модификаций протоколов constant routine. Они предполагают изменение циркадианного ритма за счет поддержания определенного, как правило, неизменно низкого уровня физической активности, контролируемого внешнего освещения, отсутствия сна и равномерного питания малыми порциями в течение всего периода исследования, отличного от 24 часов и обычно длящегося 26 часов. Было показано, что освещение способно повышать уровень АД, и этот эффект в большей степени выражен для систолического АД и чаще отмечается у женщин [38, 40]. В экспериментальных работах продемонстрировано, что добавление экзогенного мелатонина способно частично предотвращать негативные гемодинамические (подъем АД) эффекты постоянного освещения в ночное время [41].

Необходимо отметить, что эндогенная секреция мелатонина в эпифизе опосредована стимулирующей бета- и альфа-адренорецепторов и снижается при их блокаде [42]. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что бета-блокаторы могут подавлять секрецию мелатонина [23]. Предполагается, что полиморфизм генов адренорецепторов ассоциирован с количественными, качественными, временными изменениями синтеза мелатонина. Одним из последствий таких изменений является нарушение циркадианного ритма АД, резистентное к стандартной антигипертензивной терапии, что открывает перспективы для персонализированной тактики ведения таких пациентов и может стать основанием для использования экзогенного мелатонина или препаратов, регулирующих его выработку, в комплексном лечении резистентной АГ (по крайней мере некоторых ее форм). В то же время это позволяет предположить менее благоприятное влияние бета-адреноблокаторов (в частности, при их приеме в вечернее время перед сном), снижающих синтез мелатонина. Данные о воздействии других антигипертензивных препаратов

на циркадианные ритмы в литературе не встречаются.

Артериальная гипертензия и синдром периодических движений конечностей

Все больше внимания уделяется взаимосвязи СПДК и АГ, чему способствует и частое сочетание этих состояний, особенно среди пациентов с индексом СПДК >30 эпизодов в час [43]. Как и в случае нарушений дыхания во время сна, АД чаще повышается в ночное время, но может сохраняться и днем.

Уже более 20 лет назад J. Espinar-Sierra и соавт. указали на более частое выявление СПДК у пациентов с АГ, как правило, старшего возраста и имеющих более высокую степень АГ (13 и 36,4% у лиц с первой, второй и третьей степенью АГ соответственно, $p < 0,02$) [44]. Было высказано предположение о возможном влиянии СПДК на возникновение и течение АГ, что на текущий момент не нашло однозначного подтверждения в клинических исследованиях. Вместе с тем АГ может быть фактором, действующим на функционирование центральной нервной системы, и способствовать развитию двигательных нарушений. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В то же время анализ показателей, регистрируемых в ходе полисомнографического исследования, демонстрирует, что почти каждое отдельно взятое движение нижних конечностей, составляющее последовательность СПДК, сопровождается ЭЭГ-активацией, резким подъемом АД (в среднем на 10–20 мм рт.ст.) и увеличением частоты сердечных сокращений (в среднем на 10 уд./мин.) [45]. Однако M. Manconi и соавт., опираясь на результаты исследований с фармакологической диссоциацией СПДК и ЭЭГ-активаций, отрицают прямую связь между этими феноменами, ставя, таким образом, под сомнение и влияние СПДК на повышение АД [46].

В упоминавшемся ранее крупномасштабном кросс-секционном исследовании MESA с участием 1740 человек, которым была выполнена

полисомнография, из связанных с АГ показателей сна отдельно выделен кластер, включивший СПДК, ассоциированный с микропробуждениями [2]. Несмотря на то что в общей группе связь между индексом СПДК и АГ носила слабый характер и нивелировалась при учете других факторов риска, анализ в подгруппах, выделенных по расово-этнической принадлежности, подтвердил значимую ассоциацию среди афроамериканцев [47]. При этом увеличение индекса СПДК на 10 единиц сопровождалось повышением риска развития АГ на 21% (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,01–1,45, $p = 0,02$). Кроме того, при введении поправки на все значимые факторы (пол, возраст, индекс массы тела, принадлежность к расово-этнической группе, образование, уровень дохода, курение, употребление алкоголя, физическая активность, депрессия, индекс апноэ-гиппноэ, индекс пробуждений) в подгруппе афроамериканцев сохранялась связь между риском АГ и индексом пробуждений, ассоциированных с СПДК. Так, увеличение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, на 1 единицу приводило к 20%-ному росту риска АГ (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,02–1,42, $p = 0,005$). Аналогичные данные получены и в отношении уровня систолического (но не диастолического) АД. Только в группе афроамериканцев установленная связь приводила к увеличению уровня АД и индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК. При выделении подгруппы тех участников, кто не принимал антигипертензивную терапию, обнаружено, что повышение индекса СПДК приводило к увеличению уровня систолического АД у афроамериканцев почти на 2,5 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), а повышение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, – почти на 4 мм рт.ст. ($p = 0,0004$). В меньшей степени влияние СПДК было выражено в группе американцев китайского происхождения [47].

Однако при проспективном наблюдении мужской выборки ($n = 2911$) в исследовании MrOS Sleep Study не обнаружено связи между

возникновением новых случаев АГ и СПДК [42].

Более убедительные данные получены в популяции детей школьного возраста, у которых СПДК (индекс СПДК ≥ 5 в час) ассоциировались с 4–6-кратным повышением риска ночной гипертензии. Даже без развития АГ частота СПДК и пробуждений, ассоциированных с СПДК, превышающая норму в 2,72 раза, сопровождалась значимым подъемом АД не только ночью (на 2,09 мм рт.ст. для диастолического АД), но и в дневные часы (на 8,04 мм рт.ст. для систолического АД и 5,28 мм рт.ст. для диастолического АД) [48].

Среди возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи СПДК и АГ, обсуждаются изменение автономной регуляции (с усилением симпатической активности и/или снижением тонуса парасимпатической нервной системы) и дисфункция дофаминергической системы, которая может быть опосредована дефицитом железа. Косвенным аргументом в пользу этой гипотезы выступают данные эпидемиологических исследований, в которых употребление железосодержащих продуктов питания сопровождалось более низкими показателями АД [49]. В то же время нельзя исключить вклад других факторов, в частности сопутствующих дыхательных нарушений, которые могут сопровождаться движениями нижних конечностей, сходными с картиной при СПДК, что не всегда учитывалось в ранних исследованиях [50, 51].

Данные о влиянии антигипертензивных препаратов на СПДК практически отсутствуют. С учетом характерной для лиц с СПДК автономной дисфункцией (с преимущественным повышением активности симпатической нервной системы) требуются дальнейшие исследования по применению симпатолитических препаратов в этой группе больных. Единичные работы свидетельствуют об эффективности препаратов центрального действия. В частности, описаны успешные случаи использования клониди-

на при синдроме беспокойных ног [52]. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечено улучшение субъективных симптомов, в то время как эффективность этого препарата в отношении СПДК не подтвердилась [53, 54]. В то же время работ по оценке селективных препаратов центрального действия (агонистов I-имидазолиновых рецепторов) в настоящее время в литературе не встречается. Интерес представляет также изучение влияния ингибиторов РААС и бета-блокаторов. Среди последних представляется наиболее обоснованным изучение липофильных препаратов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на центральную нервную систему, тем более что препараты этой группы успешно используются при других двигательных нарушениях. Отдельные экспериментальные работы свидетельствуют о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают изменения в функционировании дофаминергической системы на уровне полосатого тела [55], в частности за счет увеличения экспрессии дофаминовых D_2 -рецепторов. У пациентов с болезнью Паркинсона, в патогенезе которой ведущую роль играет дегенерация нейронов в системе черной субстанции и полосатого тела, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводило к улучшению клинической картины [56]. Однако данных о преимуществе этой группы препаратов у пациентов с АГ и СПДК в настоящее время нет.

Важны и гемодинамические эффекты средств, используемых для лечения двигательных нарушений. Леводопа оказывает гипотензивный эффект как в экспериментальных условиях, так и в клинических исследованиях, что объясняется различными точками приложения активной субстанции:

- вазодилатация в результате стимуляции периферических D_1 -дофаминовых рецепторов;

- подавление симпатической активности за счет стимуляции пресинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов [57];
- действие на центральную нервную систему [58];
- действие на РААС и снижение активности ренина плазмы.

Агонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (прамипексол и ропинирол), по данным экспериментальных исследований, демонстрируют разнонаправленные эффекты в отношении АД. Так, в малых дозах, стимулируя пресинаптические дофаминовые D_2 -рецепторы, они оказывают гипотензивное действие, в то время как в высоких дозах вызывают противоположный эффект, приводя к повышению АД, что опосредовано стимуляцией постсинаптических альфа-2-рецепторов [59]. Кроме того, агонисты дофаминовых рецепторов могут влиять на водно-солевой обмен и в частности за счет усиления натрийуреза также способствовать снижению АД вплоть до ортостатической гипотензии [57, 59]. Однако у пациентов с сочетанием двигательных нарушений и АГ гипотензивный эффект агонистов дофаминовых рецепторов может оказаться полезным. Но необходимо учитывать возможное их взаимное и синергическое действие при одновременном назначении с антигипертензивными препаратами, особенно это важно для комбинации леводопы с диуретиками и антагонистами кальция. Наиболее безопасным можно считать сочетание агонистов дофаминовых рецепторов с блокаторами РААС и бета-адреноблокаторами [60]. Для структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты (габапентина и прегабалина) хотя и неоднозначно [61], но описано гипотензивное действие, благодаря чему они используются для премедикации при хирургических вмешательствах [61, 62].

Заключение

Значению нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделяют все больше внимания в медицинском сообществе. Этому способствует накопленный опыт крупномасштабных эпидемиологических, кросс-секционных и проспективных исследований. В то же время уровень доказательности данных сильно варьируется в зависимости от конкретных нозологических форм как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений сна. В настоящее время можно считать доказанной связь нарушений дыхания во время сна с развитием АГ, о чем свидетельствует и опубликованный пересмотр рекомендаций экспертов Европейского общества кардиологов 2018 г. [1]. В них СОАС, наряду с ожирением, гиподинамией, гипертрофией левого желудочка и другими состояниями, включен в перечень факторов, модифицирующих уровень сердечно-сосудистого риска. Эксперты Американской кардиологической ассоциации в числе факторов, способствующих развитию резистентной АГ, приводят не только СОАС, но и низкое качество сна, которое ассоциируется с частыми эпизодами резкого подъема АД, обусловленного усилением симпатической активности [3].

Значимый аспект ведения пациентов с АГ с сочетанием нарушений сна – выбор медикаментозной терапии. Следует учитывать, как возможное синергическое действие антигипертензивных препаратов и средств, направленных на коррекцию нарушений сна, так и вероятность развития нежелательных явлений, во-первых, в отношении изменения структуры и качества сна, а во-вторых, в отношении гемодинамических эффектов.

Таким образом, при определении тактики ведения лиц с нарушениями сна и повышением АД представляется важным взаимодействие специалистов в области кардиологии и сомнологии. ■

Публикация поддержана компанией АО «Фармпредприятие «Оболонское».

Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

О.В. Косивцова, В.В. Захаров
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Речевые расстройства являются распространенным симптомом инсульта (15–38%). Они часто приводят к стойкой инвалидизации, значительно затрудняют реабилитацию в восстановительном периоде, снижают качество жизни как самих больных, так и окружающих лиц, вызывают негативные психоэмоциональные реакции, повышают экономические затраты на лечение. У пациентов с постинсультными афазиями по сравнению с пациентами с инсультом, но без речевых расстройств выше смертность, они дольше остаются в стационаре. Предикторами хорошего восстановления речевой функции являются легкая и умеренная степень выраженности речевых расстройств в остром периоде инсульта, объем повреждения головного мозга (чем меньше ишемический очаг, тем выше шансы на восстановление), молодой возраст, высокий индекс Бартел, высокий уровень образования. Помимо терапии базисного сосудистого заболевания пациенты с речевыми расстройствами нуждаются в систематических логопедических занятиях и приеме препаратов с целью оптимизации церебральных нейрорепаративных процессов.

Ключевые слова: афазии, инсульт, шрифт Брайля, полушарие, мозг, речь, чтение, письмо, Цераксон.

O.V. Kosivcova, V.V. Zakharov

FSBEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Post-Stroke Aphasia: Clinical Picture, Differential Diagnosis, Treatment

Speech disorder is a common symptom associated with stroke (15–38%) that usually results in resistant disability, significantly hindering rehabilitation during recovery period, lowers quality of life both in patients with surrounding people, causes negative psycho-emotional reactions, increases economic expenses related to treatment. Patients with post-stroke aphasia vs. patients without speech disorders have higher mortality rate and stay longer in hospital. Predictors of good recovery of speech function are mild and moderate degree of speech disorders during acute stage of stroke, volume of cerebral injury (the smaller ischemic focus the higher changes for recovery), your age, high Barthel Index, high level of education. Apart from therapy of basic vascular disorder, patients with speech disorders require systemic logopedic sessions and prescription of preparations aimed at optimizing cerebral neuro-reparative processes.

Keywords: aphasia, stroke, speech zone, treatment, Ceraxon.

Афазии – это нарушение высших психических функций человека, которое заключается в утрате или снижении способности к вербальной коммуникации, включая построение собственного речевого высказывания и/или понимание обращенной речи. Как правило, у пациентов с афазией отмечается патология как устной, так и письменной речи (чтение, письмо), а также обнаруживаются трудности при использовании языка жестов и шрифта Брайля (рельефно-точеч-

ный шрифт для письма и чтения слепых).

Нейроанатомия афазий

Речевые зоны представляют собой сложноорганизованную нейрокognитивную сеть, расположенную в доминантном полушарии. Примерно у 95% людей доминантным по речи является левое полушарие, а в 5% случаев или оба полушария участвуют в иннервации речи, или доминантным становится правое полушарие. Уже при рождении более чем

у половины новорожденных кора в области Вернике и угловой извилины в левом полушарии примерно на 50% больше по объему, чем в правом [1]. Если по какой-либо причине в очень раннем детстве левые речевые области страдают, то правое полушарие мозга приобретает признаки доминантного [1].

Речевые центры включают в себя задние отделы левой лобной доли (область Брока) и левую верхнюю височную извилину (область Вернике), а также связи между этими

Таблица. Виды афазий

Синдром	Беглость речи	Повторение	Понимание	Чтение	Письмо	Локализация
Брока (моторная афазия)	Снижена	Нарушено	Сохранено	Сохранено	Нарушено	Зона Брока, нижние отделы лобной извилины слева, область кровоснабжения передних ветвей левой средней мозговой артерии
Вернике-Кожевникова (сенсорная афазия)	Сохранена	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Зона Вернике, верхние отделы височной доли и нижние отделы теменной доли, область кровоснабжения задних ветвей левой средней мозговой артерии
Тотальная сенсорно-моторная афазия	Снижена	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Обширное поражение заднелобных отделов и височной доли
Транскортикальная моторная афазия (динамическая)	Снижена	Сохранено	Сохранено	Сохранено	Нарушено	Поражение префронтальных отделов левой лобной доли, область кровоснабжения передней мозговой артерии
Транскортикальная сенсорная афазия	Сохранена	Сохранено	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Поражение теменно-затылочных отделов левого полушария, область смежного кровоснабжения средней и задней мозговых артерий
Транскортикальная смешанная афазия	Снижена	Сохранено	Нарушено	Нарушено	Нарушено	Поражение префронтальных отделов лобных долей и зоны стыка теменной и затылочной долей
Амнестическая афазия	Сохранена	Сохранено	Сохранено	Сохранено	Сохранено	Базальные отделы и/или передние отделы височной доли, височно-теменно-затылочный стык, нижняя теменная долька

зонами. В зоне Брока формируется двигательная программа речевого высказывания. Область Брока проецируется непосредственно на нейроны прецентральной извилины, которые иннервируют мышцы гортани и ротовой полости. Область Вернике отвечает за сличение слуховой информации со зрительными и кинестетическими образами, что необходимо для понимания обращенной речи. Сличение информации обеспечивается связями между областью Вернике и затылочной, а также теменной корой. Еще один важный для речи церебральный отдел – угловая извилина в нижней теменной дольке, которая ответственна за восприятие письменной речи и языка жестов.

Помимо классических речевых центров в формировании речи важную роль играют и другие области головного мозга. К ним относят островок (имеет важное значение для артикуляции), зоны лобной и височной доли (осуществляют обработку предложений), а также зоны затылочной и теменной коры головного мозга (отвечают за память на значения слов) [2–5].

Подкорковые ядра головного мозга также вносят существенный вклад в поддержание нормальной речевой функции. Диффузионно-взвешенная и перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у пациентов с ишемическим повреждением подкорковых ядер и афазией показала

вторичное снижение перфузии в подкорковых серых узлах. Однако прогноз при подкорковой афазии более благоприятный, чем при корковом поражении [6]. В последние годы также активно обсуждается роль повреждения мозжечка, поскольку оно также может приводить к дисфазическим расстройствам в виде нарушения грамматического строя речи [7].

Этиология афазий

Наиболее частой причиной афазии является ишемический инсульт. Реже расстройства речи наблюдаются при геморрагических инсультах, объемных образованиях головного мозга, инфекционных повреждениях (абсцессе, энцефалите), черепно-

мозговой травме. Описаны редкие случаи развития афазий при демиелинизирующих заболеваниях [8, 9].

Преходящие афазии могут наблюдаться при транзиторных ишемических атаках, эпилепсии, мигрени. Наличие афазии во время транзиторной ишемической атаки – один из факторов высокого риска развития инсульта в ближайшие дни и недели [10].

Постепенно прогрессирующая афазия может быть также проявлением нейродегенеративного заболевания. Чаще всего постепенно прогрессирующая афазия связана с лобно-височной дегенерацией, реже – с болезнью Альцгеймера или другими дементирующими заболеваниями. При этом в некоторых случаях в клинической картине на протяжении многих лет отсутствуют какие-либо иные когнитивные и/или поведенческие расстройства (так называемая первичная прогрессирующая афазия) [11–13].

Исследование речевого статуса

Для диагностики и анализа особенностей дисфазии необходимо внимательно выслушать речь пациента, исследовать понимание обращенной речи, чтение и письмо. Следует обращать внимание на число слов, произносимых за минуту (беглость речи), немотивированные повторения отдельных слов и фраз (персеверации), укороченные фразы (менее пяти слов), ошибки в грамматическом построении высказывания (падежные окончания, предлоги, союзы, порядок слов в предложении и др.) и/или трудности в понимании грамматических конструкций. Кроме того, нужно оценить способность управлять движениями артикуляционных мышц (речевой праксис). Для этого можно попросить пациента несколько раз повторить словосочетание «артиллерийская бригада».

Важная часть исследования речи – оценка ее номинативной функции. Пациенту показывают те или иные предметы и просят их назвать, начиная с привычных (например, ложку, ручку, кружку) и переходя к необычным (например, фонендоскопу). Недостаточность номинативной функции речи отмечается при мно-

гих афазиях, иногда становясь одним из основных проявлений дисфазии.

Оценка понимания устной речи проводится путем проверки выполнения устных команд, вначале простых, а затем сложных («закройте ваши глаза», «покажите мне два пальца», «дотроньтесь правой рукой до левого уха»). Далее можно перейти к исследованию понимания более сложных грамматических структур («Отец брата и брат отца – это один и тот же человек?» или «Дядя моей тети – мужчина или женщина?»). Последние пробы могут выявить недостаточность понимания, в том числе у тех, кто выполнил простые устные команды.

При проверке функции чтения пациента просят прочитать вслух абзац из газеты, журнала, оценивая правильность произнесения слов. Понимание письменной речи может быть проверено с помощью письменных команд (например, «возьмите этот листок бумаги, сложите его пополам и положите на пол» или «закройте ваши глаза»).

Оценка письма – пациента просят написать любое предложение. Можно также продиктовать больному любой текст или предложить написать названия предметов, нарисованных на картинках.

Приведенные выше методики позволяют диагностировать дисфазию, не отходя от постели пациента, что имеет большое значение в остром периоде инсульта. При диагностировании у пациента речевых расстройств необходимо более подробно их исследовать, проанализировать количественные и качественные особенности, а также оценить другие высшие мозговые функции: внимание, память, праксис, зрительно-пространственную ориентацию и др.

Эпидемиология и виды афазий

По данным литературы, афазия является распространенным симптомом инсульта (15–38%). Обычно в клинической картине при этом присутствуют и другие симптомы повреждения доминантного полушария (правосторонние гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия) [14]. Рассмотрим основные виды афазий (таблица).

Афазия Брока (моторная афазия) характеризуется нарушением построения собственного речевого высказывания, а также повторения фраз. Речь пациента немногословна, плохо артикулирована, характерны звуковые и вербальные персеверации. Письмо нарушено. Понимание обращенной речи может быть неполным в первые несколько дней после острого нарушения мозгового кровообращения, но затем быстро восстанавливается. Моторная афазия развивается в результате острого ишемического инсульта в передних ветвях левой средней мозговой артерии и часто сочетается с гемипарезом и гемигипестезией.

Афазия Вернике-Кожевникова (сенсорная афазия) характеризуется в первую очередь нарушением понимания устной и письменной речи. Собственная речь пациента, как правило, сохраняет нормальный темп и интонацию, но бессмысленна, так как содержит многочисленные замены слогов и слов на близкие по звучанию, но бессмысленные по значению (литеральные и вербальные парафазии), а также новые необычные слова (неологизмы). При значительной выраженности указанных расстройств речевая продукция приобретает характер так называемой словесной окрошки. При этом многие пациенты не осознают свой дефект. Сенсорная афазия развивается при поражении верхних отделов височной доли и нижних отделов теменной доли в результате инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. Она часто сочетается с правой верхнеквадрантной гемианопсией.

Тотальная сенсомоторная афазия – совокупность симптомов моторной и сенсорной афазии. Развивается в результате обширных инсультов в левой средней мозговой артерии, обычно сочетается с гемипарезом, гемигипестезией и гемианопсией. Редко причиной тотальной афазии могут быть энцефалиты, поздние проявления нейродегенеративных процессов.

Динамическая афазия (транскортикальная моторная афазия) в значительной степени напоминает моторную афазию Брока. Отмечается нарушение инициации речевой

активности, имеют место персеверации и грамматические ошибки, в то время как понимание обращенной речи не страдает. Основное отличие динамической афазии от моторной – сохранная повторная речь: пациент может повторять слова и фразы за врачом. Обычно динамическая афазия развивается при инфаркте в бассейне левой передней мозговой артерии.

Транскортикальная сенсорная афазия характеризуется нарушением понимания обращенной речи, что напоминает афазию Вернике-Кожевникова, однако выраженность этих расстройств несколько меньшая. Собственная речь пациентов беглая, но малосодержательная, могут наблюдаться вербальные парафазии. Однако в отличие от афазии Вернике при транскортикальной сенсорной афазии сохранена повторная речь. Пациенты могут также читать вслух, но без понимания смысла прочитанного. Транскортикальная сенсорная афазия развивается при поражении прилегающих к зоне Вернике височно-затылочных или височно-теменных областей в результате инсульта, может сочетаться с гемианопсией.

Транскортикальная смешанная афазия – пациенты имеют признаки транскортикальной моторной и сенсорной афазии, однако остается сохранной способность повторения слов и фраз за врачом. Понимание письменной и устной речи также существенно ухудшается. Возникает при повреждении в передней и задней мозговых артериях при повторных церебральных эмболиях, инфарктах в зонах смежного кровоснабжения, связанных с системными циркуляторными нарушениями, например, острой сердечной недостаточностью.

Амнестическая афазия – пациенты с амнестической афазией не могут назвать слово или предмет, при этом могут описать значение и функции предмета. Спонтанная речь характеризуется паузами, замещением слов, возможны парафазии. Повторение слов и понимание устной речи не нарушены. Амнестическая афазия описана при повреждении различных анатомических зон, в том числе базальных отделов височной доли,

передних отделов височной доли, височно-теменно-затылочного стыка, нижней теменной доли.

Алексия без аграфии – пациенты могут писать, но не читать. Понимание устной речи сохранно, спонтанная речь не изменена. Развивается при повреждении левой затылочной доли и валика мозолистого тела при ишемическом инсульте в бассейне левой задней мозговой артерии [15].

Дифференциальный диагноз

В большинстве случаев у пациентов с факторами риска инсульта (в пожилом возрасте, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, сопутствующей кардиальной патологии, фибрилляции предсердий и др.) при остром развитии нейроваскулярного синдрома, характерного для повреждения средней и/или задней мозговой артерии доминантного полушария, диагноз ишемического инсульта не вызывает больших сомнений. Для верификации диагноза используются методы нейровизуализации.

Нарушения понимания речи и говорения, напоминающие дисфазию, могут развиваться при *острой дисметаболической энцефалопатии (делирии)*. В этом случае нередко остро возникают трудности понимания обращенной речи, пациент не выполняет команды. В собственной речи пациента появляются грамматические ошибки, парафазии. Помогают в диагностике признаки спутанного состояния сознания, наличие галлюцинаций, тремора, психомоторного возбуждения и бреда.

Акинетический мутизм развивается при повреждении медиальной лобной области. У таких больных отмечаются отсутствие или крайняя скудость спонтанной речи, плохое выполнение команд, уменьшение двигательных реакций, признаки кататонии (восковой гибкости).

Пациенты, страдающие *депрессией*, могут избегать общения с окружающими. Они не смотрят в глаза врачу, лежат, отвернувшись от окружающих людей. В данном случае большую роль в дифференциальном диагнозе играет анамнез, собранный

у родственников и/или близких пациента.

При наличии у больного эпизодов *транзиторной афазии* дифференциальный диагноз выполняется между *транзиторной ишемической атакой и эпилепсией*. Проводятся суточный электроэнцефалографический мониторинг, ангиография сосудов головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Афазии с постепенным началом и медленным прогрессированием, особенно у людей среднего и пожилого возраста, требуют проведения дифференциального диагноза между *нейродегенеративными заболеваниями и объемными образованиями головного мозга*. В данном случае показано проведение МРТ головного мозга.

Лечение и прогноз постинсультных афазий

Речевые расстройства значительно инвалидизируют пациентов, снижают качество жизни как их самих, так и окружающих их лиц, препятствуют полноценной нейрореабилитации, повышают экономические затраты на лечение. Кроме того, у пациентов с постинсультными афазиями по сравнению с пациентами с инсультом, но без речевых расстройств выше смертность, они дольше остаются в стационаре [16].

Степень восстановления речи зависит в первую очередь от локализации и объема повреждения вещества головного мозга. Например, сенсомоторная афазия в результате ишемического инсульта по кардиоэмболическому типу обычно в сочетании с правосторонним гемипарезом и гемигипестезией имеет менее благоприятный прогноз, чем моторная афазия в результате инсульта в передних корковых ветвях средней мозговой артерии [17].

Предикторами хорошего восстановления речевой функции являются молодой возраст, высокий индекс Бартел, высокий уровень образования и геморрагический характер инсульта [17].

Ведение пациента с афазией предполагает помимо лечения базисного сосудистого заболевания систематические логопедические упражнения

[17–19]. Они проводятся пациентами самостоятельно под контролем родственников. Клиническая эффективность речевой реабилитации оценивалась в ряде исследований [20, 21]. Было показано, что конкретная методика логопедической коррекции не имеет принципиального значения, в то время как частота и интенсивность занятий достоверно влияют на прогноз [22, 23]. Логопедические упражнения необходимо начинать уже в острой фазе инсульта и продолжать на протяжении всего восстановительного периода, пока у пациента сохраняются речевые расстройства. В настоящий момент разработаны компьютерные программы и приложения для телефонов и планшетов, позволяющие пациенту общаться с окружающими и самостоятельно выполнять речевые упражнения.

Восстановление речи в первые месяцы после перенесенного инсульта связано с реперфузией соответствующих корковых центров, активацией смежных корковых областей и гомологичных областей мозга в контрлатеральном полушарии. Об этом свидетельствуют работы с использованием методов диффузионно-взвешенной и перфузионной МРТ [24, 25].

Медикаментозная терапия у пациентов с афазией должна быть направлена на метаболическую поддержку нейрорепаративных процессов и улучшение мозгового кровотока.

К настоящему времени проведено несколько рандомизированных двойных слепых исследований лекарственных препаратов при постинсультных афазиях. Не была доказана эффективность бромкриптина [26], амфетамина [27], а мета-анализ клинических исследо-

ваний пирацетама свидетельствовал о достаточно скромном эффекте данного препарата [28]. Есть небольшой клинический опыт применения ингибиторов антихолинэстеразы, таких как донепезил и галантамин, однако их клиническая эффективность нуждается в дальнейшем изучении [29, 30].

В настоящее время представляется перспективным использование цитиколина у пациентов с постинсультной афазией. Цитиколин (Цераксон) – эндогенный мононуклеотид, содержащий в химической структуре рибозу, цитозин, пирофосфат и холин. Будучи необходимым промежуточным веществом в синтезе структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов, цитиколин восстанавливает их целостность при ишемическом повреждении. В ряде экспериментальных работ было показано, что цитиколин ингибирует фермент фосфолипазу А₂, нормализует энергетические процессы в митохондриях, восстанавливая функционирование мембранной натрий-калиевой и митохондриальной аденозинтрифосфатаз. Кроме того, он усиливает активность антиоксидантных систем, оказывая тем самым нейрорепаративный эффект и препятствуя процессам окислительного стресса и апоптоза. Другой механизм действия Цераксона заключается в восполнении церебрального ацетилхолинергического дефицита, что имеет большое значение для метаболической поддержки познавательной деятельности в целом. Наконец, данный препарат влияет на дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию. Цитиколин обладает плейотропным эффектом, также об-

условленным влиянием на процессы нейрорепарации, которые играют ключевую роль в восстановлении утраченных функций [31]. В ряде экспериментов было продемонстрировано влияние препарата на процессы активации нейроглии, усиление постшемического нейрогенеза, ангиогенеза и нейропластичности [32, 33]. Установлено, что цитиколин уменьшает объем поражения мозга при экспериментальной ишемии и гипоксии, повышает способность к обучаемости и благоприятно влияет на память у экспериментальных животных с возрастными изменениями головного мозга.

В клинических исследованиях Цераксон улучшал функциональное восстановление и ускорял реабилитацию пациентов с ишемическим инсультом [34]. В настоящее время показана эффективность цитиколина при постинсультных когнитивных и двигательных расстройствах [35, 36]. При этом препарат характеризуется удовлетворительным профилем безопасности и переносимости. Положительное влияние препарата на речевые нарушения у пациентов после инсульта отдельно не оценивалось. Однако можно предположить, что нейрорегенераторные свойства Цераксона и его эффекты в когнитивной сфере будут способствовать улучшению и речевых функций ввиду тесной взаимосвязи этих нарушений.

Заключение

При лечении пациентов с афазией необходимы регулярные логопедические занятия и длительная медикаментозная терапия, направленная на метаболическую поддержку нейрорепаративных процессов и улучшение мозгового кровотока. ■

Список литературы

1. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрин. – М.: Логосфера, 2008.
2. Dronkers N.F. A new brain region for coordinating speech articulation // *Nature*. – 1996. – Vol. 384. – №6605. – P. 159–161.
3. Damasio H., Grabowski T.J., Tranel D. et al. A neural basis for lexical retrieval // *Nature*. – 1996. – Vol. 380. – №6574. – P. 499–505.
4. Tranel D., Damasio H., Damasio A.R. A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge // *Neuropsychologia*. – 1997. – Vol. 35. – №10. – P. 1319–1327.
5. Blank S.C., Scott S.K., Murphy K. et al. Speech production: Wernicke, Broca and beyond // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – Pt. 8. – P. 1829–1838.
6. Hillis A.E., Wityk R.J., Barker P.B. et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – Pt. 5. – P. 1094–1104.
7. Karaci R., Oztürk S., Ozbakir S., Cansaran N. Evaluation of language functions in acute cerebellar vascular diseases // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 17. – №5. – P. 251–256.

8. Okuda B., Kawabata K., Tachibana H. et al. Postencephalitic pure anomic aphasia: 2-year follow-up // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol. 187. – №1–2. – P. 99–102.
9. Devere T.R., Trotter J.L., Cross A.H. Acute aphasia in multiple sclerosis // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57. – №8. – P. 1207–1209.
10. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Shortterm prognosis after emergency department diagnosis of TIA // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – №22. – P. 2901–2906.
11. Кадыков А.С., Калашникова Л.А., Шахпаронова Н.В. и др. Первичная прогрессирующая афазия // Нервные болезни. – 2005. – №4. – С. 33–35.
12. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. – М., 2005.
13. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 30–35.
14. Yang Z.H., Zhao X.Q., Wang C.X. et al. Neuroanatomic correlation of the post-stroke aphasias studied with imaging // Neurol. Res. – 2008. – Vol. 30. – №4. – P. 356–360.
15. Яхно Н.Н., Шгульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей: в 2-х томах. – Т. 1. – М.: Медицина, 2001.
16. Ellis C., Simpson A.N., Bonilha H. et al. The one-year attributable cost of poststroke aphasia // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – №5. – P. 1429–1431.
17. El Hachoui H., Lingsma H.F., van de Sandt-Koenderman M.W. et al. Long-term prognosis of aphasia after stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2013. – Vol. 84. – №3. – P. 310–315.
18. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. – М.: МИА, 2012.
19. Косивцова О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №4. – С. 101–105.
20. Kelly H., Brady M.C., Enderby P. Speech and language therapy for aphasia following stroke // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 5. CD000425.
21. De Jong-Hagelstein M., van de Sandt-Koenderman W.M., Prins N.D. et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: a randomised controlled trial (RATS-2) // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2011. – Vol. 82. – №4. – P. 399–404.
22. Robey R.R. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia // J. Speech Lang. Hear. Res. – 1998. – Vol. 41. – №1. – P. 172–187.
23. Bhogal S.K., Teasell R., Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – №4. – P. 987–993.
24. Jordan L.C., Hillis A.E. Disorders of speech and language: aphasia, apraxia and dysarthria // Curr. Opin. Neurol. – 2006. – Vol. 19. – №6. – P. 580–585.
25. Richter M., Miltner W.H., Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia // Brain. – 2008. – Vol. 131. – Pt. 5. – P. 1391–1401.
26. Ashtary F., Janghorbani M., Chitsaz A. et al. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke // Neurology. – 2006. – Vol. 66. – №6. – P. 914–916.
27. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – №9. – P. 2093–2098.
28. Greener J., Enderby P., Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – Vol. 4. CD000424.
29. Berthier M.L., Hinojosa J., Martín Mdel C., Fernández I. Open-label study of donepezil in chronic post-stroke aphasia // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – №7. – P. 1218–1219.
30. Hong J.M., Shin D.H., Lim T.S. et al. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2012. – Vol. 83. – №7. – P. 675–680.
31. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. – 2011. – Vol. 52. – Suppl. 2. – P. S1–S62.
32. Diederich K., Frauenknecht K., Minnerup J. et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – №7. – P. 1931–1940.
33. Gutierrez-Fernandez M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke // Neurochem. Int. – 2012. – Vol. 60. – №3. – P. 310–317.
34. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2016. – Vol. 25. – №8. – P. 1984–1996.
35. Alvarez-Sabin L., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve post-stroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc. Dis. – 2013. – Vol. 35. – №2. – P. 146–154.
36. Ueda S., Hasegawa T., Ando K. et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method) // Strides Med. – 1994. – Vol. 170. – P. 297–314.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Неврология», №1 (1), 2017 г., стр. 10–16.

Опыт применения препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у пациентов с дегенеративно–дистрофическими изменениями позвоночника



Л.А. Дзяк, Е.В. Мизякина, П.А. Хаитов
Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, г. Днепр

Патология периферического отдела нервной системы является одной из наиболее распространенных в неврологической практике. Она составляет почти половину неврологической заболеваемости [1, 2]. При этом длительность восстановительного периода во многом определяется адекватностью проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий. В связи с этим расширение арсенала фармакологических средств, используемых в лечении данной патологии, вызывает практический интерес у неврологов [3].

Экспериментальные исследования продемонстрировали отчетливое повышение потребности в пиримидиновых нуклеотидах в случаях поражения периферических нервов [4, 5], а также то, что применение нуклеотидов уридина трифосфата и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервных путей после травматического разрушения ткани [6]. Было показано, что применение пиримидиновых нуклеотидов влияет на синтез нуклеиновой кислоты и миелиновых оболочек, а также на метаболические пути, продуцирующие энергию [7]. Нервные клетки не способны синтезировать эти нуклеотиды, поскольку им не хватает соответствующих запасов ферментов [8]. Поэтому, особенно на протяжении периодов повышенной потребности, клетки зависят от экзогенных поставок пиримидиновых нуклеотидов.

Препарат, содержащий активные составляющие уридин трифосфат и цитидин монофосфат (Нуклео Ц.М.Ф. форте), в настоящее время является единственным

на рынке препаратом, содержащим физиологические пиримидиновые нуклеотиды, показанным для лечения поражений периферической нервной системы.

Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у больных с проявлениями дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 20 больных в возрасте от 25 до 65 лет обоих полов, весом от 55 до 90 кг с неврологическими проявлениями дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

В клиническую группу 1 были включены 10 пациентов, получавших препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте в первые три дня инъекционно по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки, затем по 1 капсуле 3 раза в день в течение 15 дней.

В клиническую группу 2 были включены 10 пациентов, получав-

ших препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте в первые шесть дней инъекционно по 2 мл внутримышечно 1 раз в день, затем по 1 капсуле 3 раза в день в течение 30 дней.

Пациенты не получали анальгетики, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты с целью объективности оценки действия Нуклео Ц.М.Ф. форте.

Критериями включения в исследование являлись пациенты с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника (люмбаго, ишиас, шейная невралгия, спинная невралгия, межреберная невралгия).

Критериями исключения из исследования являлись пациенты младше 25 лет и старше 65 лет; наличие серьезной сердечной, печеночной и почечной патологии; злокачественные или доброкачественные новообразования; переломы костей; раны с частичным или полным расщеплением нерва; бурсит, теносиновит; ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, подагра, амилоидоз, хондрокальциноз; беременность, прием контрацеп-

Таблица 1. Динамика характеристик боли на этапах наблюдения (1-е, 3-и, 18-е, 33-и сутки) в клинической группе 1

1-я группа	1-е сутки	3-и сутки	18-е сутки	33-и сутки
Интенсивность боли	6,4±0,6	5,5±0,7	3,40±0,67*	2,00±0,54**
Острота боли	4,60±1,22	3,90±1,09	2,1±0,9*	1,10±0,54**
Жжение	4,50±1,24	4,80±1,13	2,0±0,9*	1,50±0,87**
Ноющая боль	5,20±0,82	5,3±0,8	2,50±0,56*	1,9±0,5**
Чувство боли	3,90±1,12	3,20±1,01	5,50±1,37	0,90±0,54**
Чувствительность кожи	4,30±0,88	4,4±0,9	2,90±0,84	2,00±0,42**
Зуд	0	0	0	0
Неприятность боли	7,50±0,54	6,30±0,78	3,90±0,75*	2,50±0,48**
Выраженность глубокой боли по отношению к поверхностной	5,90±0,71	5,60±0,79	3,6±0,7	1,90±0,46**
Выраженность поверхностной боли по отношению к глубокой	5,5±0,7	4,70±0,87	2,8±0,7*	1,40±0,52**

Примечания: достоверность изменений внутри группы: * – достоверные изменения между показателями 1-го визита (1-е сутки) и 3-го визита (18-е сутки); ** – достоверные изменения между показателями 1-го визита (1-е сутки) и 4-го визита (33-и сутки).

тивных средств, отеки; диабет, гипотиреоз; акромегалия; пациенты на гемодиализе; алкоголизм; гиповитаминоз В; известная аллергия на какой-либо компонент препарата.

Оценка эффективности осуществлялась посредством оценки изменения симптоматики во время визитов: для клинической группы 1 – 1-е, 3-и, 18-е, 33-и сутки, для клинической группы 2 – 1, 6, 36, 50-е сутки.

Оценка симптоматики проводилась по шкале интенсивности боли при невропатии.

Оценка полученных данных показала, что исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Коэффициент приверженности к лечению составил 1,0.

Динамическая оценка соматических показателей в обеих группах не выявила отклонений от базисных данных за весь период наблюдения.

Динамика характеристик боли на этапах наблюдения в первой клинической группе представлена в табл. 1.

В клинической группе 1 в 1-е сутки наблюдения средний балл интенсивности боли составлял 6,4±0,6. Данный показатель улучшался на всех этапах наблюдения. Так, на 3-и сутки интенсивность боли составляла 5,5±0,7, на 18-е сутки – 3,40±0,67

($p<0,01$), а на 33-и – 2,00±0,54 ($p<0,05$) в сравнении с 1-ми сутками.

При анализе показателей, характеризующих остроту боли, также была отмечена положительная динамика. Так, до начала лечения (1-е сутки) средний балл составлял 4,60±1,22, через 3 суток – 3,90±1,09, на 18-е сутки – 2,1±0,9 ($p<0,05$), к 33-м суткам – 1,10±0,54 ($p<0,05$) в сравнении с начальным этапом наблюдения.

При оценке чувства жжения у данной группы пациентов средний балл составлял 4,50±1,24, на 3-и сутки – 4,80±1,13, к 18-м суткам – достоверно снижались до 2,0±0,9 ($p<0,01$), а к 33-м – до 1,50±0,87 ($p<0,05$).

Ноющая боль оценивалась в 5,20±0,82 балла на начальном этапе наблюдения, к 3-м суткам – в 5,3±0,8 балла. Изменения не были статистически достоверными. К 18-м суткам наблюдалось достоверное улучшение данного показателя – 2,50±0,56 ($p<0,05$), а к 33-м суткам – 1,9±0,5 ($p<0,05$).

Средний балл, характеризующий чувство боли, в 1-е сутки составлял 3,9±1,1, на 3-и – 3,2±0,1, на 18-е – 5,50±1,37. Изменения не были статистически достоверными, тогда как к 33-м суткам наблюдения было отмечено достоверное улучшение данного показателя – 0,90±0,54 ($p<0,01$) в сравнении с 1-ми сутками.

Чувствительность кожи на начальном этапе наблюдения была оценена в 4,30±0,88 балла, к 3-м суткам – в 4,4±0,9, к 18-м – в 2,90±0,84. Зафиксированные изменения не являлись статистически достоверными. К 33-м суткам наблюдения средний балл достигал 2,00±0,42 ($p<0,05$), что статистически достоверно в сравнении с показателем 1-х суток.

На всех этапах исследования было отмечено снижение неприятности ощущений пациентами. Так, в 1-е сутки наблюдения исследуемый параметр оценивался в 7,50±0,54 балла, на 3-и сутки – в 6,30±0,78, а уже к 18-м – в 3,09±0,75 ($p<0,01$), к 33-м – в 2,50±0,48 балла ($p<0,01$). Данные изменения оказались статистически значимыми.

Выраженность глубокой боли по отношению к поверхностной составляла в 1-е сутки 5,90±0,71 балла, на 3-и – 5,60±0,79, на 18-е – 3,6±0,7. Данные изменения не носили статистически значимый характер, но к 33-м суткам было отмечено достоверное снижение оцениваемого параметра – 1,90±0,46 ($p<0,01$) в сравнении с 1-ми сутками наблюдения.

Выраженность поверхностной боли по отношению к глубокой также изменялась на всех этапах наблюдения. Так, в 1-е сутки средний балл составлял 5,5±0,7, на 3-и – 4,70±0,87.

К 18-м и 33-м суткам данные изменения оказались статистически значимыми – $2,8 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) и $1,40 \pm 0,52$ ($p < 0,001$) соответственно.

Динамика характеристик боли на начальном и завершающем этапах наблюдения в клинической группе 1 представлена графически на рис. 1.

Динамика характеристик боли на этапах наблюдения во второй клинической группе представлена в табл. 2.

В клинической группе 2 в 1-е сутки наблюдения средний балл интенсивности боли составлял $6,20 \pm 0,75$. Сравнительный анализ данного показателя на протяжении всего исследования выявил его снижение к 6-м суткам – до $4,4 \pm 0,6$, к 36-м – до $2,00 \pm 0,56$ ($p < 0,001$), а к 50-м суткам – до $1,10 \pm 0,31$ ($p < 0,01$). Данные изменения оказались статистически достоверными.

Острота боли в 1-е сутки наблюдения составляла $4,40 \pm 1,05$ балла, на 6-е сутки – $2,60 \pm 0,99$, на 36-е и 55-е сутки отмечалось достоверное улучшение данного показателя по сравнению с 1-ми сутками – $0,5 \pm 0,5$ ($p < 0,01$) и $0,1 \pm 0,1$ ($p < 0,01$).

Проведенный анализ полученных результатов в данной клини-

ческой группе показал, что чувство жжения поэтапно уменьшалось на всем протяжении исследования. Так, к 6-м суткам оно оценивалось в $1,80 \pm 0,88$ балла, к 36-м – в $0,40 \pm 0,36$ ($p < 0,05$), к 50-м суткам – в $0,1 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Изменения статистически достоверны в сравнении с результатами, полученными в 1-е сутки наблюдения.

Показатели, характеризующие ноющую боль, также снижались на всех этапах наблюдения. Так, в 1-е сутки средний балл составлял $7,00 \pm 0,86$, на 6-е – $5,0 \pm 0,5$ (изменения статистически недостоверны), а уже к 36-м суткам было отмечено достоверное снижение данного показателя до $2,00 \pm 0,47$ балла ($p < 0,001$), к 50-м суткам – до $1,20 \pm 0,33$ ($p < 0,01$).

Чувство боли в 1-й день наблюдения составляло $5,90 \pm 1,23$ балла, а к 6-м – $3,20 \pm 0,87$, изменения не являлись статистически достоверными. К 36-м и 50-м суткам наблюдалось достоверное улучшение данного показателя – $0,90 \pm 0,43$ ($p < 0,01$) и $0,2 \pm 0,2$ ($p < 0,1$) по сравнению с 1-ми сутками.

По степени выраженности чувствительности кожи результаты

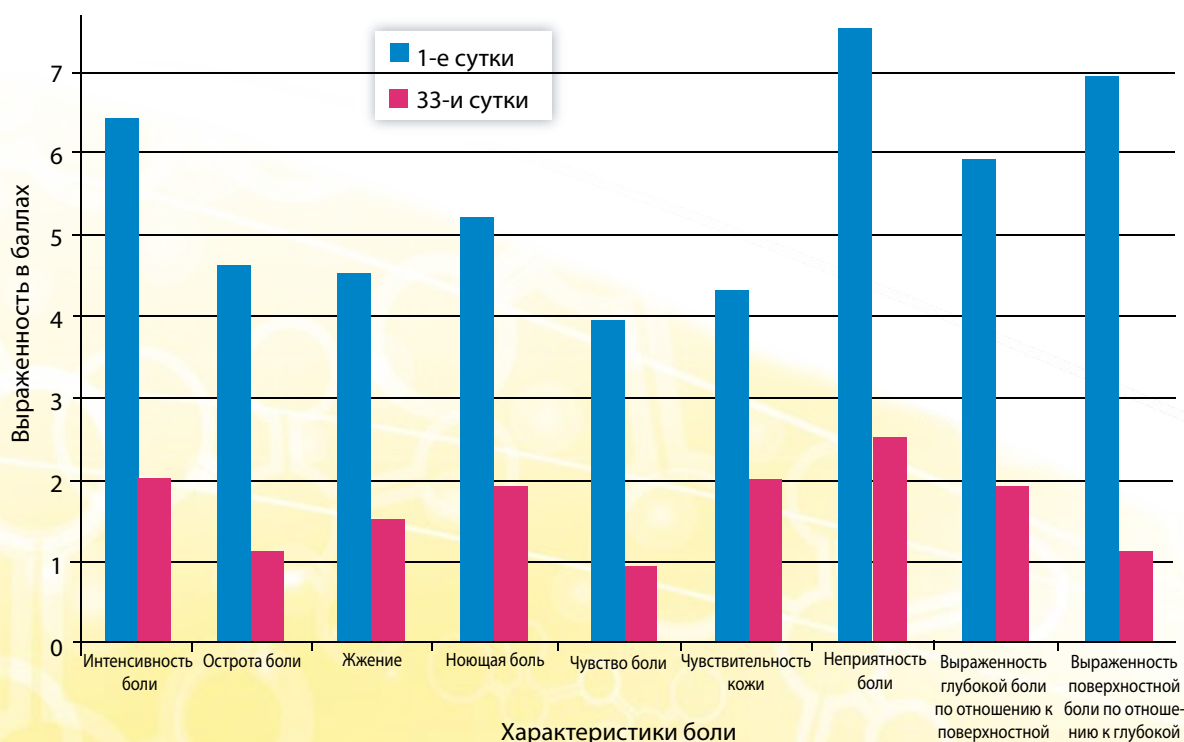
исследования улучшались к 6-м суткам – $1,20 \pm 0,57$, к 36-м суткам составляли $2,40 \pm 0,46$ балла. Но данные различия не были выражены статистически значимо. Тогда как к 50-м суткам отмечалось достоверное улучшение изучаемого показателя – $1,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) в сравнении с 1-ми сутками наблюдения.

Ощущение зуда в исследуемой группе на начальном этапе оценивалось в $0,7 \pm 0,6$ балла, на 6-е сутки – в $0,50 \pm 0,48$ (показатель не значим статистически).

К 36-м и 50-м суткам было отмечено статистически достоверное снижение данного показателя до $0,2 \pm 0,2$ ($p < 0,01$; $p < 0,05$ соответственно).

Показатель, характеризующий неприятность боли, в 1-е сутки исследования составлял $7,70 \pm 0,86$ балла, снижаясь к 6-м суткам до $6,50 \pm 0,78$, к 36-м – до $5,50 \pm 1,01$ (статистически недостоверно). А к 50-м суткам было отмечено достоверное его снижение до $1,60 \pm 0,43$ балла ($p < 0,01$) в сравнении с 1-ми сутками.

Выраженность глубокой боли по отношению к поверхностной уменьшалась на всех этапах исследования. Так, к 6-м суткам средний балл составлял $5,70 \pm 0,73$, к 36-м и 50-м сут-



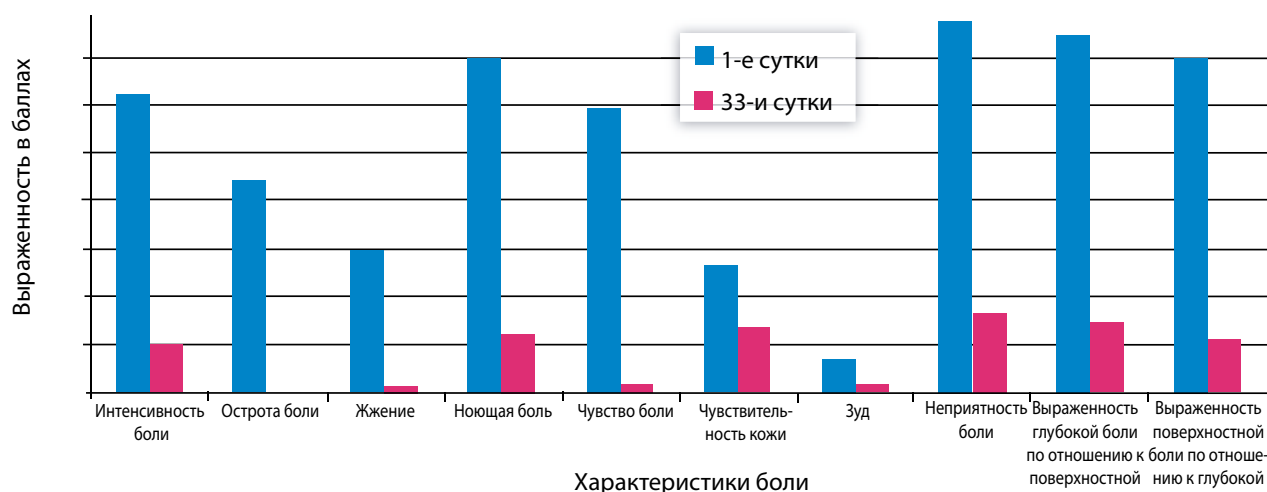
Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 1. Динамика характеристик боли (1-е и 33-и сутки) в клинической группе 1

Таблица 2. Динамика характеристик боли на этапах наблюдения (1, 6, 36, 50-е сутки) в клинической группе 2

Характеристика	1-е сутки	6-е сутки	36-е сутки	50-е сутки
Интенсивность боли	6,20±0,75	4,40±0,66	2,00±0,56*	1,10±0,31**
Острота боли	4,40±1,05	2,60±0,99	0,5±0,5*	0,1±0,1**
Жжение	2,90±1,16	1,80±0,88	0,40±0,36*	0,1±0,1**
Ноющая боль	7,00±0,86	5,00±0,58	2,00±0,47*	1,20±0,33**
Чувство боли	5,90±1,23	3,20±0,87	0,90±0,43*	0,2±0,2**
Чувствительность кожи	2,60±0,75	2,10±0,57	2,40±0,46	1,3±1,3**
Зуд	0,7±0,6	0,50±0,48	0,2±0,2*	0,2±0,2**
Неприятность боли	7,70±0,86	6,50±0,78	5,50±1,01	1,60±0,43**
Выраженность глубокой боли по отношению к поверхностной	7,40±0,78	5,70±0,73	2,60±0,58*	1,40±0,37**
Выраженность поверхностной боли по отношению к глубокой	6,90±0,71	5,20±0,66	2,20±1,44*	1,10±0,31**

Примечания: достоверность изменений внутри группы: * – достоверные изменения между показателями 1-го визита (1-е сутки) и 3-го визита (36-е сутки); ** – достоверные изменения между показателями 1-го визита (1-е сутки) и 4-го визита (50-е сутки).



Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 2. Динамика характеристик боли (1-е и 50-е сутки) в клинической группе 2

кам – 2,60±0,58 ($p < 0,01$) и 1,40±0,37 ($p < 0,01$) соответственно.

Выраженность поверхностной боли по отношению к глубокой снижалась недостоверно к 6-м суткам до 5,20±0,66, а к 36-м и 50-м суткам – до 2,20±1,44 ($p < 0,01$) и 1,10±0,31 ($p < 0,05$) в сравнении с результатами, полученными на начальном этапе наблюдения.

Динамика характеристик боли на начальном и завершающем этапе наблюдения в клинической группе 2 представлена графически на рис. 2.

Побочных эффектов, связанных с приемом препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте, в настоящем исследовании отмечено не было.

Выводы

1. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте показан для лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.
2. Выявлено статистически значимое положительное влияние препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте на проявление симптомов заболевания у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.
3. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте оказывает выраженный анальгезирующий эффект,

способствуя уменьшению болевого синдрома у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника.

4. Применение препарата Нуклео Ц.М.Ф. форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника является эффективным и безопасным независимо от предложенных терапевтических режимов. ■

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», №11 (544), 2015 г., стр. 10–11.

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№N014762 от 02 мая 2018 г.

Торговое название

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного введения в комплекте с растворителем.

Состав

Одна ампула препарата содержит **активные вещества** – цитидин 5'-динатрий монофосфат 10,00, уридин 5'-тринатрий трифосфат, уридин 5'-динатрий дифосфат, уридин 5'-динатрий монофосфат (всего) 6,00 (эквивалентно содержанию уридина 2,66) **вспомогательные вещества**: маннитол **состав растворителя**: натрия хлорида, вода для инъекции.

Описание

Порошок лиофилизированный белого или почти белого цвета, гигроскопичен. Растворитель – прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие.
Код АТХ N07XX

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Компоненты этого препарата имеют органическое происхождение, которые уже присутствуют в биологических жидкостях, обуславливает трудность проведения фармакокинетических исследований препарата, и это послужило основанием проведения исследования с использованием продукта, меченного радиоактивными изотопами. Цели этого исследования заключались в оценке абсорбции и фармакокинетики УМФ, ЦМФ, а также УТФ.

После применения 14С-УМФ дозой 4,97 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}), составляющие 1,749 мг/кг, достигались через 10 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с периодами полувыведения 0,5 и 0,6 часа для альфа-распределения и бета-элиминации, соответственно.

После применения 14С-ЦМФ дозой 4,83 мг/кг, значение C_{max} составляющие 1,567 мг/кг, достигались через 20 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с соответствующими периодами полувыведения 1,0 и 3,8 часа.

После применения 14С-УТФ дозой 4,86 мг/кг, значение C_{max} составляющие 1,291 мг/кг, достигались через 20 минут. Затем радиоактивность быстро выводилась с соответствующими периодами полувыведения 1,2 и 5,0 часов.

Был обнаружен тот же самый путь метаболизма у УМФ и УТФ, т.е. быстрое превращение через урацил до, как минимум, одной более полярной радиоактивной фракции.

Соединение ЦМФ быстро превращалось в цитозин, урацил и, как минимум, одну более полярную радиоактивную фракцию. Поэтому цитозин, в основном, превращался в урацил. Эти результаты указывают на то, что в крови наблюдался менее быстрый метаболизм урацила в присутствии цитозина, который образовывался из исходного принятого соединения – ЦМФ.

Фармакодинамика

Нуклео Ц.М.Ф. Форте содержит ряд нуклеотидов: цитидина монофосфат (ЦМФ), уридина трифосфат (УТФ), которые широко используют для лечения заболеваний ПНС (периферической нервной системы).

С биохимической точки зрения, действие этих двух компонентов можно описать следующим образом: ЦМФ принимает участие в синтезе комплекса липидов, которые образуют нейрональную мембрану, главным образом сфингомиелин – основной компонент миелиновой оболочки. ЦМФ также является предшественником нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые, в свою очередь, являются основными элементами клеточного метаболизма (например, в белковом синтезе). УТФ действует как кофермент в синтезе гликолипидов, нейрональных структур и миелиновой оболочки, дополняя действие ЦМФ. Кроме того, он действует как источник энергии в процессе сокращения мышц. В общем, ЦМФ и УТФ принимают участие в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, которые, в основном, составляют миелиновую оболочку и другие нервные структуры. Это приводит к интенсивной метаболической активности, способствующей, в свою очередь, процессу регенерации миелиновой оболочки, регулируя демиелинизацию при периферических нервных повреждениях. Таким образом, объединение действия ЦМФ и УТФ способствует регенерации миелиновой оболочки, правильному проведению нервного возбуждения и восстановлению мышечной трофики. Нуклео Ц.М.Ф. Форте обеспечивает организм фосфатными группами, необходимыми для объединения моносахаридов с керамидами для формирования нервных оболочек, и фосфатидными кислотами, составляющими сфингомиелин и глицерофосфолипиды – основные компоненты миелиновой оболочки. Таким образом, обеспечивается устойчивый трофический эффект, более полное созревание и регенерация аксональных нервных волокон. В результате чего уменьшается воспаление и нормализуется чувствительность поврежденного участка аксона, что способствует восстановлению аксонального транспорта.

Показания к применению

- ишиалгия
- радикулиты
- диабетическая полинейропатия
- алкогольные полиневриты
- опоясывающий лишай

- невралгия лицевого, тройничного, межреберных нервов
- люмбаго

Способ применения

Порошок лиофилизированный растворить в 2 мл растворителя и вводить внутримышечно сразу после разведения.

Взрослым: по 2 мл (1 ампула) 1 раз в день.

Курс лечения до 21 дня.

Детям с 2-х лет: 2 мл (1 ампула) 1 раз в 2 дня.

Курс лечения 6–12 дней.

Побочные действия

Не были описаны, но в случае возникновения любых неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата, проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский возраст до 2-х лет

Лекарственные взаимодействия

Не известны.

Особые указания

Беременность и период лактации

Целесообразность приема устанавливается в зависимости от преобладания преимуществ приема над потенциальным риском.

Особенности влияния на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

В связи с малой токсичностью препарата вероятность передозировки мала.

Форма выпуска и упаковка

Порошок лиофилизированный помещают в ампулы оранжевого нейтрального стекла с кольцом для вскрытия.

По 2 мл растворителя в ампулы бесцветного нейтрального стекла с кольцом для вскрытия.

По 3 ампулы с препаратом и 3 ампулы с растворителем вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона,
Испания.

Владелец регистрационного удостоверения

Феррер Интернациональ, С.А.,
Гран Виа Карлос III, 94, 08028, Барселона,
Испания.

Нуклео Ц.М.Ф. ФОРТЕ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№Н013995 от 06 марта 2013 г.

Торговое название

Нуклео Ц.М.Ф. форте

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула содержит *активные вещества* – цитидин 5'-динатрий монофосфат 5,00, уридин 5'-тринатрий трифосфат, уридин 5'-динатрий дифосфат, уридин 5'-динатрий монофосфат (всего) 3,00 (эквивалентно содержанию уридина) (1,33)

вспомогательные вещества: кислота лимонная, натрия цитрата дигидрат магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, маннитол

состав капсулы: железа оксид черный Е 172, титана диоксид Е 171, желатин, индигокармин Е 132.

Описание

Твердые желатиновые капсулы №2, корпус серого цвета, крышечка синего цвета. Содержимое капсул – порошок белого цвета, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Код АТХN07XX

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Данных о его фармакокинетических свойствах в действии на людей нет. Лекарственный препарат Нуклео Ц.М.Ф. форте представляет собой ассоциацию двух нуклеотидов: ЦМФ и УТФ. Эти нуклеотиды присутствуют в организме. Именно по этой причине трудно провести типичный фармакокинетический анализ с введением препарата и анализом содержащегося от внешнего введения в биологические жидкости с помощью обычных аналитических методов, поскольку это требует введения радиоактивно меченого продукта, позволяющего дифференцировать органическое содержащее от внешнего введения, и такое действие ставится под сомнение этически и юридически. Экспериментальные анализы на животных показали, что максимальная концентрация в плазме, как для ЦМФ, так и для УТФ, достигается через 20 минут после введения перорально. Период полураспада составляет

от 1,5 до 5 часов в фазе альфа-распределения. Что касается бета-фазы распределения (элиминация), период полураспада составляет около 8 часов. УТФ в основном элиминируется в виде уридина. ЦМФ элиминируется в первой фазе в виде цитозина, а затем в виде уридина. Тем не менее, были обнаружены радиоактивные следы даже через 72 часа после введения, что подтверждает его вклад в метаболические процессы организма.

Фармакодинамика

Нуклео Ц.М.Ф. форте содержит ряд нуклеотидов: цитидина монофосфат (ЦМФ), уридина трифосфат (УТФ), которые широко используют для лечения заболеваний ПНС (периферической нервной системы). С биохимической точки зрения, действие этих двух компонентов можно описать следующим образом: ЦМФ принимает участие в синтезе комплекса липидов, которые образуют нейрональную мембрану, главным образом сфингомиелин – основной компонент миелиновой оболочки. ЦМФ также является предшественником нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые, в свою очередь, являются основными элементами клеточного метаболизма (например, в белковом синтезе). УТФ действует как кофермент в синтезе гликолипидов, нейрональных структур и миелиновой оболочки, дополняя действие ЦМФ. Кроме того, он действует как источник энергии в процессе сокращения мышц. В целом, ЦМФ и УТФ принимают участие в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, которые, в основном, составляют миелиновую оболочку и другие нервные структуры. Это приводит к интенсивной метаболической активности, способствующей, в свою очередь, процессу регенерации миелиновой оболочки, регулируя демиелинизацию при периферических нервных повреждениях. Таким образом, объединение действия ЦМФ и УТФ способствует регенерации миелиновой оболочки, правильному проведению нервного возбуждения и восстановлению мышечной трофики. Нуклео Ц.М.Ф. форте обеспечивает организм фосфатными группами, необходимыми для объединения моносахаридов с керамидами для формирования нервных оболочек, и фосфатидными кислотами, составляющими сфингомиелин и глицерофосфолипиды – основные компоненты миелиновой оболочки. Таким образом, обеспечивается устойчивый трофический эффект, более полное созревание и регенерация аксональных нервных волокон. В результате чего уменьшается воспаление и нормализуется чувствительность поврежденного участка аксона, что способствует восстановлению аксонально-го транспорта.

Показания к применению

- ишиалгия
- радикулиты
- диабетическая полинейропатия

- алкогольные полиневриты
- опоясывающий герпес
- невралгия лицевого, тройничного, межреберных нервов
- люмбаго

Способ применения

Нуклео Ц.М.Ф. форте назначается перорально:

Взрослым: по 1–2 капсулы 3 раза в день от 1 месяца до 3 месяцев.

Курс лечения при необходимости до 6 месяцев.

Побочные действия

Не были описаны, но в случае возникновения любых неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата, проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не известны.

Особые указания

Беременность и период лактации. Целесообразность приема устанавливается в зависимости от преобладания преимуществ приема над потенциальным риском.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

В связи с малой токсичностью препарата вероятность передозировки мала.

Форма выпуска и упаковка

По 15 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Феррер Интернациональ, С.А., Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

Владелец регистрационного удостоверения

Феррер Интернациональ, С.А., Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания.

Расстройства аутистического спектра

На сегодняшний день расстройства аутистического спектра (РАС) повсеместно рассматриваются как нарушения нейроразвития, подразумевающие резко дисгармоничное развитие мозга и формирование нервных связей. Несмотря на рост заболеваемости данными видами расстройств, осведомленность общественности и специалистов о проблеме крайне низкая. Вашему вниманию представлен раздел практического руководства, разработанного Международной ассоциацией детской и подростковой психиатрии и смежных специальностей (IASAPAP, 2014) во главе с J. Fuentes, посвященный РАС.

Диагноз «РАС» относится к группе состояний, связанных с развитием нервной системы и характеризующихся нарушениями в трех сферах: социальном взаимодействии, коммуникации (использовании вербального и невербального языка), а также ограниченными и повторяющимися моделями в поведении, интересах и деятельности. Как правило, симптомы проявляются в возрасте до трех лет, при этом в большинстве регионов мира данные состояния до недавнего времени не диагностировались. Растущая с каждым годом распознаваемость расстройств, эмоциональное влияние, оказываемое ими на семьи, и связанное с лечением и социальной помощью бремя финансовых затрат делают РАС важным заболеванием с точки зрения науки, общественного здравоохранения и защиты прав человека. Благодаря доступным на сегодняшний день методам терапии, можно добиться более высокого уровня качества жизни для таких больных, по сравнению с предыдущими годами, однако следует признать, что у людей, страдающих этими расстройствами, невозможно добиться полного излечения. Большинство пациентов, особенно в развивающихся странах (за редким исключением), вообще не получают какого-либо лечения, не говоря уже о специализированной помощи.

В этой главе мы попытаемся представить современные взгляды на классификацию, эпидемиологию, этиологию, клиническую картину, оценку, прогноз и лечение РАС. Мы надеемся, что данные материалы окажутся полезными врачам, активно настроенным на изменение в глобальном масштабе отношения к этой группе пациентов и их семьям.

История

Термины «шизофрения» и «аутизм» (от греческого autos – сам) ввел швейцарский психиатр Эйген Блейлер. Понятие «аутизм» он применил для описания активного отстранения пациентов, страдающих шизофренией, в мир собственных фантазий, пытающихся таким образом справиться с невыносимыми раздражителями из внешнего мира или переживаниями (Kuhn, 2004). Использовать термин «аутизм» в его нынешнем понимании начали через тридцать лет, после того как австрийский педиатр Ганс Аспергер заимствовал терминологию Блейлера для описания аутистической психопатии в лекции, прочитанной в госпитале Венского университета (Asperger, 1938). Позже, в 1944 г., Аспергер опубликовал свою вторую докторскую диссертацию, в которой описал группу детей и подростков с дефицитом коммуникаций и социальных навыков, а также с ограниченными и повторяющимися моделями поведения.

Почти в то же самое время, в 1943 г., находясь на большом расстоянии, отдаленный Второй мировой войной и, по всей вероятности, не осведомленный о работе Аспергера, детский психиатр Лео Каннер, трудившийся в госпитале университета Джона Хопкинса в США, в своей классической работе «Аутистические нарушения аффективного контакта» (Kanner, 1943) описал 11 детей, поведение которых исключительным образом было сходно с поведением по Аспергеру. Большинство из клинических признаков, которые привел в своей работе Каннер, такие как «аутистическая отчужденность» и «настойчивое требование однообразия», до сих пор остаются частью диагностических критериев аутизма в современных классификациях.

У описанных Аспергером детей, в отличие от тех, которые были рассмотрены Каннером, не отмечалось значительной задержки когнитивного и речевого развития.

Опубликованная в Германии статья Аспергера длительное время оставалась неизвестной, пока Ута Фрит не перевела ее на английский язык (Asperger, 1944), благодаря чему работа стала широкодоступной. Взгляды Аспергера в Соединенном Королевстве поддерживала психиатр Лорна Уинг (Wing, 1997). Таким образом, постепенно сформировалось мнение об аутизме как о спектре расстройств с континуумом симптомов от легкой степени тяжести до тяжелой, при этом синдром Аспергера является частью данного континуума.

Проблема состоит в том, что оригинальное значение термина Блейлера, его теоретическая связь с шизофренией, а также психоаналитические теории, доминировавшие в середине XX века, привели к тому, что РАС относили к группе психотических расстройств, классифицируемых в рубрике «детская шизофрения». Ошибочно считалось, что в основе очевидного отстранения лежат те же механизмы, что и при шизофрении, – защитный уход от непереносимой внешней ситуации, созданной патогенной семьей (такое объяснение получило достаточно широкое признание). К сожалению, некоторые из этих дискредитированных себя идей до сих пор поддерживаются отдельными специалистами. Значимость РАС относительно других проблем здравоохранения остается недооцененной многими государствами и международными организациями. Так, например, в странах Африки лечебная работа с пациентами, страдающими РАС, на-

чалась лишь спустя три десятилетия после того, как Каннер и Аспергер опубликовали свои работы (Lotter, 1978; Bakare & Munir, 2011).

Определение

В МКБ-10 (World Health Organization, 1990) аутизм относится к группе расстройств общего (первазивного) развития. Она характеризуется качественными нарушениями социальной реципрокности, общения, ограниченными стереотипными интересами и повторяющейся деятельностью, которые являются общими чертами функционирования пациентов во всех ситуациях. В DSM-IV (APA, 2000) также использовалась дефиниция «первазивное нарушение развития», но с подтипами, отличными от МКБ. В обеих классификациях применяется перечень особенностей поведения с требованием соответствия определенному количеству критериев, необходимому для диагностики. Ожидается, что в DSM-5 будут внесены важные изменения, касающиеся данного раздела, тогда как в МКБ-10 не планируются какие-либо большие модификации¹.

В DSM-5 предлагается исключить имевшее место в DSM-IV разделение на аутизм, расстройство Ретта, расстройство Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и другие неспецифические общие расстройства развития. В DSM-5 используется единая диагностическая категория аутизма, характеризующаяся:

- стойким дефицитом социальной коммуникации и социальных взаимодействий без учета наличия общей задержки развития;
- ограниченными, повторяющимися формами поведения, интересов и деятельности;

- формированием нарушений в раннем детстве (могут не проявляться, пока растущие социальные требования не станут превышать ограниченные способности ребенка);
- нарушениями повседневного функционирования.

Таким образом, из DSM-5 изъята диагностическая категория расстройства Аспергера, тем самым обеспечена замена концепции дуализма данного состояния на таковую «спектра», при этом формализована концепция «спектра», предложенная Лорной Винг, считавшей синдром Аспергера подкатегорией унифицированной категории PAC (Wing et al., 2011)^{2,3}.

Среди диагностических критериев представлены классические симптомы, касающиеся двух сфер: дефицит навыков социальной коммуникации и ограниченные повторяющиеся модели поведения, сочетающиеся с гипер- или гипореактивностью к сенсорным сигналам или необычным интересом к сенсорным аспектам окружающей среды. В DSM-5 присутствует дополнительная классификация степени тяжести с разделением на категории: «нуждается в поддержке», «нуждается в значительной поддержке», «нуждается в очень значительной поддержке».

Исследование, проведенное Frazier и соавт. (2012), подтверждает надежность предложенных критериев. По результатам данного исследования, значительно повышается специфичность по сравнению с DSM-IV-R, кроме того, можно предположить, что более простой алгоритм позволит значительно улучшить распознаваемость расстройств, снизить финансовые затраты на диагностику и таким образом повысить ресурсы вмешательства. William и

соавт. (2012) пришли к заключению, что модель DSM-5 превзошла DSM-IV и подтвердила свою надежность в их выборке, независимо от возраста, пола и при диагностике как субклинических, так и клинических форм аутизма.

Эпидемиология

Ранее аутизм считался относительно редким расстройством. Недавние эпидемиологические данные радикально изменили это мнение. Основываясь на результатах больших исследований, проведенных в США, Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) оценивают распространенность PAC как 1 случай на 88 детей, имеющий место во всех расовых, этнических и социально-экономических группах, при этом расстройства встречаются в пять раз чаще среди мальчиков (1:54), чем среди девочек (1:252). На веб-сайте CDC представлены также данные многочисленных исследований, проведенных в Азии, Европе и Северной Америке, демонстрирующих, что в среднем распространенность PAC составляет около 1%. В соответствии с результатами исследования в Южной Корее, в котором проводился скрининг детей в школе, сообщается о среднем показателе 2,6–3,7% среди мальчиков и 1,5% среди девочек (Kim et al., 2011). Еще в одном исследовании, проведенном в Англии, распространенность среди взрослых оценивается почти в 1% (табл. 1).

Тем не менее эпидемиологические исследования сложно сравнивать. Они отличаются по составу изучаемой популяции, механизмам отбора в исследование, размеру выборки, дизайну, информированности, коэффициентам участия, диагностическим критериям, исполь-

1 DSM-5, опубликованное в мае 2013 г., претерпело значительные изменения, касающиеся данного раздела. Подобные изменения ожидаются и в МКБ-11.

2 Еще одной инновацией новой систематики аутизма стал пересмотр диагностических критериев заболевания. В DSM-5 вместо применявшейся в МКБ-10 и DSM-IV оценки классических симптомов аутизма раздельно в трех субсферах введена группировка с выделением двух сфер нарушений – дефицита социального общения и ограниченных, повторяющихся форм поведения. Диагностические критерии PAC в DSM-5 дополнительно предусматривают выделение гипер- и гипоактивности сенсорного восприятия и квалификацию необычных сенсорных интересов в окружающем мире. Введена ранее отсутствовавшая оценка тяжести PAC, выделены диагностические категории «нуждающихся в поддержке», «нуждающихся в существенной поддержке» и «нуждающихся в очень существенной поддержке».

3 Обобщенная рубрика первазивных расстройств развития была существенно расширена за счет включения в нее наряду с PAC расстройств речи, речевой артикуляции, заикания, социального (прагматичного) расстройства коммуникации, расстройства внимания, гиперкинетического расстройства, специфического расстройства обучения, нарушения двигательных функций и координации движений, стереотипного двигательного расстройства, тикозного расстройства.

зваемым инструментам, а также по тому, были ли включены критерии оценки ущерба (Fombonne, 2009). Все же, используя на протяжении восьми лет одну и ту же методологию, CDC и Сеть наблюдения и контроля инвалидности, связанной с задержкой развития и аутизмом (ADDM), обнаружили рост распространенности РАС в США.

Хотя в исследованиях не были исключены временные или внешние демографические факторы (такие как поздний возраст родителей при рождении ребенка; выживаемость недоношенных или высокий риск рождения детей с весом ниже нормы; ранняя диагностика детей с более высоким IQ и спонтанным прогрессом, наблюдаемым спустя какое-то время, который не отмечался ранее; или подсчет количества детей старшего возраста, получающих специализированную поддержку), эксперты в области детской психиатрии объясняют такой рост распространенности более высокой осведомленностью специалистов и повышением качества выявления и диагностики данного расстройства. Этим, возможно, объясняется более низкая распространенность РАС в Китае (6,4:10000) (Li et al., 2011). Несмотря на то что много эпидемиологических исследований было проведено в Европе и Северной Америке, ни одно не реализовано в странах Африки, расположенных южнее Сахары, однако был отмечен рост распространенности РАС среди детей, родившихся от матерей из Уганды (Gillberg et al., 1995) и Сомали, проживающих в Швеции (Barnevik-Olsson et al., 2008).

«Красные флажки» расстройств аутистического спектра и задержки развития на втором году жизни

«Красные флажки» РАС:

- не указывает на предметы с целью привлечь к ним внимание посторонних;
- нарушена координация невербальной коммуникации;
- не разделяет интерес или удовольствие с другими;
- повторяющиеся действия с предметами;
- отсутствует необходимый пристальный взгляд;
- не реагирует на свое имя;
- отсутствует выражение радости и тепла;
- необычная интонация речи;
- повторяющиеся движения тела и позы.

«Красные флажки» РАС и задержки развития:

- отсутствие указательных жестов;
- отсутствие игр с разнообразными игрушками;
- отсутствие реакции на контекстуальные стимулы;
- отсутствие коммуникативной вокализации согласных.

Примечание. Адаптировано согласно First Words.

Ранняя диагностика

Признано считать, что ранняя диагностика способствует достижению значительного успеха, так как позволяет вовремя подобрать правильное вмешательство, которое может способствовать благоприятному про-

гнозу у большего количества детей, страдающих РАС. Также она развеивает сомнения и облегчает страдания родителей, позволяет открыто планировать соответствующие мероприятия по размещению таких детей в школах и социальной помощи.

Известно, что более высокая заболеваемость РАС наблюдается среди сиблингов, у которых ранее были диагностированы случаи РАС. Осмысление этого факта привело к более тщательному обследованию новорожденных сиблингов и наблюдению за ними в первые годы жизни. Попытки идентифицировать ранние, связанные с развитием признаки, предшествующие диагностике РАС у сиблингов с высокой вероятностью развития расстройства, были плодотворным направлением в научных исследованиях. Такой переход от ретроспективного анализа нарушенного развития к проспективному наблюдению детей из группы риска позволил получить важные научные результаты. Было установлено, что у таких детей в первые 6 мес. не отмечались явные отклонения, которые можно было бы классифицировать как РАС; однако в следующие 6 мес. появлялись проблемы социальных взаимодействий (Zwaigenbaum et al., 2005). К двум годам дети из этой группы уже имели несомненные проблемы с социальной коммуникацией, игрой, речью и мышлением, а также другие сенсорные и двигательные нарушения (Zwaigenbaum et al., 2009). Эти результаты подтвердили точку зрения, что в некоторых случаях РАС могут быть диагностированы раньше, чем обычно, и что у многих детей возраст 24 мес. совпадает с

Таблица 1. Распространенность РАС по данным Сети наблюдения и контроля инвалидности, связанной с задержкой развития и аутизмом (ADDM) за период с 2000 до 2008 г. (сочетание данных из всех регионов)

Год исследования	Год рождения	Распространенность на 1000 детей (диапазон)	Частота
2000	1992	6,7 (4,5–9,9)	1/150
2002	1994	6,6 (3,3–10,6)	1/150
2004	1996	8,0 (4,6–9,8)	1/125
2006	1998	9,0 (4,2–12,1)	1/110
2008	2000	11,3 (4,8–21,2)	1/88
2010	2002	14,7 (14,2–15,1)	1/68

Примечание. Адаптировано согласно BCDC.

пиком развития симптомов, значительно облегчающих распознавание. Zwaigenbaum и соавт. сообщили (в устном выступлении на IMFAR-San Diego, 2011), что у 25% из 277 сиблингов, подвергнутых катамнестическому наблюдению, РАС были диагностированы в возрасте 36 мес., но вместе с тем отметили, что у 46% из них не был установлен диагноз при обследовании в 24 мес. Таким образом, по крайней мере, в этой, вероятно, нерепрезентативной выборке были установлены траектории проявлений РАС совсем не такие, как полученные при ретроспективной оценке.

Релевантная информация, которой могут руководствоваться клиницисты, была получена в долгосрочном исследовании, осуществленном в рамках First Words Project (Florida State University), выявившем «красные флажки» РАС, хотя авторы настаивают на том, что не существует патогномичных симптомов, гарантированно подтверждающих наличие РАС. Поскольку не у всех детей с РАС отмечается полный комплекс симптомов данного расстройства, это не позволит клиницистам сделать заявления такого типа, как: «Этот ребенок не страдает аутизмом, потому что я видел, как он смотрел в глаза другим детям», или что-либо подобное. Первый международный проект выявил девять «красных флажков», позволяющих отличить детей с РАС от таковых с задержкой и нормальным развитием, и четыре, отличающие детей с РАС и задержкой развития от нормально развивающихся сверстников (Wetherby et al., 2004).

Было разработано много опросников, которые можно было бы использовать в качестве скрининговых инструментов для оценки развития детей, а также для выявления РАС. Информацию, практические рекомендации и описание наиболее полезных из них можно найти на веб-сайте Центров по контролю и профилактике заболеваний США в разделе, посвященном РАС. Самые распространенные мифы относительно скрининга нарушений развития, бытующие среди многих профессионалов и высокопоставленных должностных лиц, представлены в

Таблица 2. Мифы о скрининге нарушений развития

Миф 1	«Отсутствуют адекватные скрининговые инструменты для детей дошкольного возраста»
Факт	Хотя это могло быть правдой несколько десятилетий назад, на сегодня достоверные скрининговые инструменты существуют. Многие из них обладают чувствительностью и специфичностью более 70%
Миф 2	«Для того чтобы корректно проводить скрининг, необходимо длительно обучать специалистов»
Факт	Для большинства скрининговых инструментов не требуется длительной подготовки
Миф 3	«Скрининг занимает много времени»
Факт	Многие инструменты скрининга занимают менее 15 мин., а некоторые из них требуют всего лишь около 2 мин. профессионального времени
Миф 4	«Инструменты, использующие информацию, полученную от родителей, не точны»
Факт	Обеспокоенность родителей является достаточно точной в плане определения задержек развития. Исследования показали, что обеспокоенность родителей обнаруживается в 70–80% случаев детей, страдающих расстройствами

Примечание. Адаптировано согласно CDC/Aurism.

таблице 2. Имеется также целый ряд практических схем, разработанных национальными обществами, однако золотым стандартом скрининга на наличие РАС в развивающихся странах является схема Американской педиатрической академии (Johnson & Mayers, 2007).

Скрининговые инструменты

Среди множества доступных инструментов особого внимания заслуживают два, поскольку они являются бесплатными, охватывают разные возрастные группы (один – детей младшего, другой – более старшего возраста), прошли адаптацию в различных культурах, правильно переведены на многие языки, а также прошли научные испытания во многих странах. К ним относятся модифицированный опросник по аутизму для детей дошкольного возраста (M-CHAT) (Robins et al., 2001) и тест на РАС в детском возрасте (CAST), ранее известный как тест на синдром Аспергера.

M-CHAT может быть дополнен M-CHAT Follow-Up Interview – интервью катамнестического наблюдения, которое также доступно на веб-сайте M-CHAT. В связи с данными недавних исследований, продемонстриро-

вавших, что использование интервью значительно снижает вероятность ложноположительных результатов, позволяя избежать необоснованных направлений к специалистам, всем, кто пользуется M-CHAT, рекомендовано подключать также и интервью катамнестического наблюдения.

Американская педиатрическая академия рекомендует проводить скрининг на РАС в возрасте 18 и 24 мес., используя при этом многоэтапную процедуру (Johnson & Meyers, 2007). Однако при ее выполнении возникают практические и этические проблемы и остается открытым вопрос, должен ли такой скрининг стать обязательным в мировом масштабе. Во-первых, психометрические свойства инструментов далеко не идеальны. Некоторые из них, например M-CHAT, дают определенный процент ложноположительных случаев, когда на самом деле РАС отсутствуют. Службы здравоохранения могут не считать это проблемой, поскольку такие инструменты позволяют выявить детей, нуждающихся в помощи из-за других состояний (например, задержки развития, проблемы с речью). Имеют место также и ложноотрицательные случаи – это дети, страдающие расстройством, но

не выявляемые с помощью скрининговых инструментов (не существует таковых с идеальной чувствительностью и специфичностью). Al-Qabandi и соавт. (2011) оспаривают точку зрения, что скрининг необходимо проводить, потому что существует эффективное лечение (например, ранняя поведенческая психотерапия). Несмотря на их перспективность, методы терапии не одинаково эффективны у всех детей с РАС, и мы находимся всего лишь в начале понимания, для кого она окажется наиболее эффективной, кроме того, многие вопросы все еще остаются без ответа. Общепризнанным считается, что проведение скрининга на наличие того или иного расстройства без необходимых ресурсов и возможности лечения может быть неэтичным (как в случае РАС в большинстве регионов мира). В то же время до конца не ясно, что позволяет лучше распознавать детей младшего возраста с РАС – использование универсальных скрининговых инструментов профессионалами или, например, основанные на культурных особенностях общественные кампании. Несмотря на все эти разногласия, общепризнанным остается факт, что предоставление дополнительной информации, обучение родителей, учителей и медицинского персонала распознанию РАС является серьезным шагом вперед.

По всей вероятности, механизмы выявления РАС будут отличаться в разных странах и регионах в зависимости от культуры и традиций воспитания детей, но главным образом от доступности наблюдения за развитием (а не «проверки» на наличие специфического состояния). Большинство детей в мире не имеют доступа к программам помощи детям, а за их развитием не осуществляется необходимого наблюдения. Доступ к здоровью должен включать предоставление возможности обществу и системам здравоохранения идентифицировать наиболее распространенные инвалидизирующие состояния. В экономически развитых странах к ним относятся: интеллектуальная недостаточность, церебральный паралич, глухота, слепота и РАС. В других странах приоритеты

по наблюдению за развитием могут существенно отличаться. Подводя итог вышесказанного, мы считаем, что не причиняющее вреда наблюдение за развитием необходимо проводить у всех детей с применением скрининговых инструментов в отношении тех, у которых есть основания подозревать наличие РАС.

Этиология и факторы риска

В США в конце 50-х и начале 60-х гг. считалось, что в основе аутизма лежит неправильное воспитание детей холодными и отталкивающими родителями, в результате которого у ребенка остается только одна возможность обрести комфорт – самоизоляция, как однажды заявил Бруно Беттельгейм. В своей книге «Пустая крепость. Детский аутизм и рождение Я» он сравнивал аутизм с пребыванием в концентрационном лагере (то, что он испытал на собственном опыте в Германии во время Второй мировой войны) (Finn, 1997). В 1964 г. Бернард Римланд открыл путь к современному пониманию аутизма, высказав в своей основополагающей книге «Детский аутизм: синдром и его значение для нейронной теории поведения» мнение, что это нарушение развития мозга (Rimland, 1964).

Генетические факторы

Данные о важности генетических факторов в этиологии аутизма были получены из многих источников, в том числе благодаря близнецовым и семейным исследованиям (Muhle et al., 2004). Так, например, было установлено, что аутизм встречается от 50 до 200 раз чаще у сиблингов, страдающих аутизмом пробандов, чем в общей популяции. Среди родственников пробандов, у которых не был диагностирован аутизм, отмечена повышенная распространенность легких форм задержек развития, связанных с коммуникациями и социальными навыками. Показатели конкордантности при аутизме колеблются в пределах от 36 до 96% у монозиготных близнецов и только от 0 до 27% у дизиготных (Shaddock & Shaddock, 2008).

Несмотря на то что наследуемость аутизма оценена в 90% (Freitag, 2007),

генетические факторы гетерогенны, сложны и во многих случаях недостаточно изучены. Точные механизмы изучаются с помощью общегеномного скрининга, методов цитогенетики и путем оценки генов-«кандидатов» (Muhle et al., 2004). При исследовании генов-«кандидатов» были получены воспроизводимые доказательства, что повышенный риск возникновения аутизма ассоциируется с отдельными генами, локализованными в 2, 3, 4, 6, 7, 10, 15, 17 и 22-й хромосоме (Freitag et al., 2010). Цитогенетические исследования выявили нарушения в локусе 15q11-q13 у лиц с аутизмом (Muhle et al., 2004; Smalley, 1991). В исследованиях полногеномных связей было обнаружено незначительное влияние на риск возникновения аутизма генетических вариаций в локусах 5p14.1 и 5p15 (Ma et al., 2009; Weiss et al., 2009). По результатам исследований полногеномных связей, были выявлены также вариации числа копий, локализованные в участках 1q21, 2p16.3, 3p25-26, 7q36.2, 15q11-13, 16p11.2 и 22q11.2 хромосом, наблюдающиеся чаще у лиц, страдающих аутизмом (Freitag et al., 2010). Перспектива генетических исследований заключается в обнаружении специфических взаимодействий между генами и окружающей средой (Schaefer & Medelsohn, 2013).

Данные нейроанатомии и нейровизуализации

Нейроанатомические признаки и данные, полученные с помощью методов нейровизуализации, хотя и не имеют прямого диагностического значения, обнаруживаются постоянно в виде изменений объема головного мозга, за счет как белого, так и серого вещества. С помощью методов нейровизуализации у детей, страдающих аутизмом, выявлены также такие признаки, как нарушение биохимии мозга, синтеза серотонина и электрофизиологии (Courchesne et al., 2004; Hazlett et al., 2005; Lainhart, 2006).

В настоящее время возникновение расстройств аутистического спектра связывают с нарушением нервнопсихического развития, имея в виду, что изменяются паттерны развития мозга. Так, например, по-

лучены данные о том, что в первые два года жизни у таких пациентов наблюдается ранний, ускоренный рост головного мозга (Courchesne et al., 2001), а в дальнейшем – явные отличия в структуре и функционировании «эмпатической цепи» мозга (миндалевидные железы, вентромедиальная префронтальная область коры, височно-теменное соединение, орбитофронтальная область, передняя поясная область и другие связанные зоны мозга) (Lombardo et al., 2011). Кроме того, отмечаются отличия в установлении функциональных связей между лобной и височной долями головного мозга, которые отвечают за когнитивный стиль, в частности, приводя к чрезмерной концентрации внимания на деталях и слабом стремлении к интерпретации стимулов в обобщенной форме (Belmonte et al., 2004).

Факторы внешней среды

Существует достаточно много утверждений относительно факторов внешней среды, играющих роль в возникновении РАС, особенно много таких материалов в сети Интернет. К ним относят, например, подверженность токсическому воздействию ртути, кадмия, никеля, трихлорэтилена, хлористого винила (Kinney et al., 2010). Следует отметить, что высказанное ранее предположение о связи между вакцинацией тривакциной (корь, краснуха, эпидемический паротит) и РАС было опровергнуто такими международными организациями, как Центры по профилактике и контролю заболеваний, Институт медицины Национальной академии наук США, Государственная служба здравоохранения Великобритании и Кокрановская библиотека. Опубликованная Wakefield и соавт. (1988) статья в журнале Lancet о предполагаемой связи между тривакциной и аутизмом объявлена фальсифицированной и официально опровергнута (Goodlee et al., 2011).

Было высказано также предположение о возможной связи между разнообразными факторами окружающей среды, приводящими к дефициту витамина D, и повышенным риском возникновения аутизма (Grant & Soles, 2009). Однако такая

гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

Эпигенетические факторы

Существуют данные, указывающие на то, что в дополнение к генетическим и средовым факторам некоторую роль могут играть и эпигенетические, что подтверждается тем фактом, что некоторые генетические синдромы, сочетающиеся с РАС, демонстрируют дисрегуляцию эпигенетических маркеров, помогающих регулировать экспрессию генов (Grafodatskaya et al., 2010). Эпигенетическое направление испытаний также относится к многообещающим, поскольку может со временем привести к открытию модели, которая сможет объяснить предполагаемый рост заболеваемости аутизмом, отмеченный в эпидемиологических исследованиях.

Факторы риска

В клиническом руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) «Аутизм: распознавание, направление к специалисту и диагностика детей и молодых людей с РАС» со сноской на низкое качество полученных доказательств приводится список наиболее клинически и статистически значимых факторов риска РАС:

- сиблинг с аутизмом;
- сиблинг с другими видами РАС;
- шизофреноподобные психотические расстройства в семейном анамнезе;
- аффективное расстройство в семейном анамнезе;
- другое психическое или поведенческое расстройство в семейном анамнезе;
- возраст матери более 40 лет;
- возраст отца от 40 до 49 лет (при РАС);
- возраст отца более 40 лет (при аутизме);
- вес при рождении менее 2,5 кг;
- недоношенность (до 35 нед.);
- пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных;
- наличие врожденных пороков развития;
- мужской пол;

- угроза абортa в период до 20 нед.;
- проживание в городе;
- проживание в пригороде.

В руководстве NICE приведен также список распространенности РАС при некоторых заболеваниях, ассоциированных с данными состояниями, с той же оговоркой на низкое качество доказательств (распространенность РАС указана в скобках):

- интеллектуальная недостаточность (8–27,9%);
- синдром ломкой X-хромосомы (24–60%);
- туберозный склероз (36–79%);
- неонатальная энцефалопатия/инфантильные спазмы (4–14%);
- церебральный паралич (15%);
- мышечная дистрофия (3–37%);
- нейрофиброматоз (4–8%).

Опубликованы данные о том, что возникновению симптомов РАС предшествовали неонатальные соматические заболевания, такие как постэнцефалитические инфекции и сепсис, особенно в регионах Африки, расположенных к югу от Сахары. Имеются также утверждения (окончательно не доказанные) о том, что к этиологическим факторам РАС следует отнести аутоиммунные, то есть результаты реакции между антителами матери и плода (Bakare & Munir, 2011).

Таким образом, несмотря на то, что наследуемость аутизма оценена как очень высокая, мы сталкиваемся с неоднозначностью в понимании этиологии этого расстройства, поскольку в основе лежат сложные гетерогенные генетические факторы, а связь между генами и окружающей средой плохо изучена. В настоящее время проводятся амбициозные индивидуальные и семейные продольные исследования, которые, мы надеемся, предоставят полезные данные в этом направлении.

Перспектива генетических испытаний заключается в обнаружении специфических взаимодействий между генами и окружающей средой. Исследования должны справиться с задачей выяснения роли генетической гетерогенности, эпигенетических механизмов и модификаторов внешней среды. Можно надеяться, что технологические достижения в сочетании с продольными

проектами помогут нам в ближайшем будущем понять этиологические сложности этих расстройств и найти эффективные методы лечения и профилактики.

Клинические аспекты

Качественные нарушения социального взаимодействия

Из трех ключевых симптомокомплексов, определяющих РАС, центральное место занимают расстройства социального взаимодействия. К ним относятся нарушения невербального поведения, используемого для регулирования социальных взаимодействий, неспособность наладить взаимоотношения со сверстниками, соответствующие стадии развития ребенка и отсутствие спонтанного желания делиться радостью, интересами и достижениями с другими людьми (например, направить внимание другого человека на объект общего интереса). У детей с такими нарушениями наблюдается отсутствие социальной или эмоциональной взаимности.

Реагирование на привлечение общего внимания окружающими и его инициирование ребенком играет важную роль в социальном обучении и ассоциируется с развитием речи и мышления. Нарушения способности привлечения общего внимания является значимым ранним симптомом, который можно наблюдать у детей с аутизмом уже в младенческом возрасте.

Исследования моделей психического состояния показали, что способность ребенка имитировать поведение других людей лежит в основе понимания точки зрения окружающих. Модель психического состояния позволит формировать представление о психическом состоянии других людей и до определенной степени предсказывать их действия. Она также связана со способностью понимать обман и эмоции других людей (эмпатией). Нарушения модели психического состояния негативно влияют на ролевые игры, эмпатию, способность делиться чувствами, социальную и эмоциональную взаимность и взаимоотношения со сверстниками. Данные нарушения выявляются у всех лиц с РАС незави-

симо от возраста и уровня интеллекта при использовании тестов, соответствующих ментальному возрасту испытуемых (Baron-Cohen, 2009). Однако такие нарушения не являются чем-то исключительным для РАС и могут наблюдаться при шизофрении и некоторых расстройствах личности.

Другим важным понятием является чрезмерная избирательность восприятия стимулов: дети с РАС демонстрируют чрезвычайную избирательность внимания. Это также не уникальное явление для РАС и может наблюдаться у детей с интеллектуальной недостаточностью.

Избирательность восприятия стимулов может быть связана с ограниченным вниманием или смещением в сторону восприятия не общей, а локальной информации. Последнее объясняется «теорией слабой центральной согласованности» (Harpe & Frith, 2006). У лиц, страдающих РАС, в результате такого смещения преобладают способности обработки локальной информации. В соответствии с теорией усиленного перцептивного функционирования (Mottron et al., 2006), у лиц с РАС смещено восприятие, вследствие чего доминирует ориентация на локальные аспекты; усилено восприятие деталей и ослаблено восприятие движений. Baron-Cohen и соавт. (2009) утверждают, что сенсорная гиперчувствительность приводит к превосходному вниманию к деталям, а «гиперсистематизация» – к избирательному восприятию подающейся систематизации (управляемой законами) информации, что может способствовать развитию необычных талантов.

Дети, страдающие РАС, реже, чем их нормально развивающиеся сверстники, используют невербальное поведение, то есть зрительный контакт, жесты, позы и выражения лица. Одним из важных открытий последних лет было наблюдение, что дети двухлетнего возраста с аутизмом не ориентируются в биологических движениях – то есть тела (Klin et al., 2009) и не смотрят в глаза взрослого человека, когда обращаются к нему (Jones et al., 2008).

Дети, страдающие РАС, демонстрируют некоторые варианты не-

обычного поведения, связанные, вероятно, с сенсорной гиперчувствительностью, которая может проявляться в зрительной, слуховой и тактильной сферах и быть специфической по отношению к определенным стимулам (Baron-Cohen et al., 2009). Зрительная гиперчувствительность иногда приводит к формированию бокового зрения – стремлению смотреть на объекты с отведением зрачков в углы глаз (Mottron et al., 2006). Это объясняется попыткой ограничить чрезмерный поток информации или сфокусироваться на оптимальной информации. Слуховая и тактильная гиперчувствительность может очень тяжело переноситься ребенком. С другой стороны, сенсорная гиперчувствительность нередко связана с чрезмерным вниманием к деталям.

Даже высокофункциональные индивиды, страдающие РАС, могут иметь проблемы во взаимоотношениях со сверстниками. В то время как некоторые из них вообще не проявляют какого-либо интереса по отношению к детям своего возраста, другие могут иметь проблемы с участием в игре с разных сторон (например, как искать, так и прятаться). Некоторые дети проявляют интерес к сверстникам, но им не удается наладить взаимоотношения из-за проблем с интерпретацией действий других людей и адекватным реагированием. Многие субъекты, страдающие РАС, не понимают природу социальных взаимоотношений и особенно свою роль в них. Среди них есть пациенты, которые не способны проявлять эмпатию. Все эти проблемы приводят к нарушению социальных взаимодействий.

Качественные нарушения коммуникации

Этот стержневой симптомокомплекс включает в себя: задержку или отсутствие развития разговорной речи, которое не сопровождается компенсаторными попытками невербальной коммуникации; выраженное нарушение способности инициировать или поддерживать разговор; стереотипную, повторяющуюся или идиосинкразическую речь; отсутствие разнообразной, спонтанно

имитирующей или воображаемой игры. Задержка речевого развития, отсутствие речи и своеобразие разговорной речи – очень частые симптомы РАС, и именно они вызывают беспокойство у родителей.

Важным отличительным признаком являются попытки компенсировать проблемы с речью. Так, дети с другими сенсорными нарушениями или задержками развития для коммуникации обычно используют невербальные средства, такие как жесты. У детей речь, ее функциональная и социальная направленность имеют важное значение. При РАС очень часто наблюдается такой симптом, как эхолалия – повторение слов, произнесенных другим человеком. По скорости, громкости и интонации речь может быть слишком высокой, низкой, быстрой, медленной, нелепой, монотонной и т.п. Лица с РАС часто придумывают свои слова или фразы. Их речь может быть повторяющейся, то есть они произносят одни и те же фразы, даже если они не соответствуют контексту. Даже у высокофункциональных индивидов с РАС могут наблюдаться проблемы с инициацией и поддержанием разговора. К таким проблемам относят отсутствие способности вести светскую беседу, предоставлять необходимую информацию, требовать информацию, комментировать ее и делать замечания. Если все это сочетается с ограниченными интересами, то поддерживать разговор с человеком, страдающим РАС, будет очень сложно.

Игры могут быть функциональными или имитирующими. Функциональные – это те, в которых игрушки используются по их прямому назначению, например, игрушечная вилка используется как обычная, или когда нажимается кнопка в причинно-следственной игрушке. У многих детей с РАС отмечаются явные проблемы с имитирующими или воображаемыми играми. Обычно нормально развитые дети играют с разными материалами, проявляя при этом творчество и изобретательность. Так, например, в имитирующей игре ребенок может использовать любую игрушку как генерала, а деревянный брусок как автомобиль вражеских солдат (воображаемая

игра). Любой материал или предмет может быть творчески использован в воображаемой игре.

Повторяющиеся, ограниченные и стереотипные паттерны поведения, виды занятий и интересы

В соответствии с DSM-IV этот третий стержневой симптомокомплекс включает: постоянное предпочтение стереотипным и ограниченным паттернам; негибкую приверженность выполнению однообразных рутинных действий; стереотипные и повторяющиеся моторные манеризмы и постоянный интерес к определенным деталям или предметам. Предполагается, что симптомокомплекс очень широкий и включает в себя по меньшей мере два подтипа поведения: повторяющееся сенсомоторное поведение (низшего порядка) и настаивание на одинаковости и возможно ограниченные интересы (высшего порядка). Повторяющееся сенсомоторное поведение чаще всего наблюдается у детей младшего возраста и ассоциируется с более низким невербальным интеллектом.

Многие индивиды демонстрируют чрезвычайный интерес к определенной теме: очень много читают о ней, коллекционируют предметы, имеющие к ней отношение, могут часами о ней рассказывать и в подростковом возрасте объединяться в группы по интересам или вступать в общества, специализирующиеся на этой теме. Разница между таким нормальным поведением и тем, что наблюдается у лиц, страдающих РАС, состоит в чрезмерной узости фокуса интересов, негибкости, персеверации и отсутствии социального качества. Индивиды с РАС могут фокусироваться на очень специфических частях объекта их интереса. Например, только на количестве зубов у динозавра. Они могут испытывать трудности с переключением на другие темы, даже в тех случаях, когда другие люди явно дают понять, что им не интересно то, о чем они рассказывают. Лица с РАС продолжают фокусироваться на своей теме, даже тогда, когда ожидается, что они должны заняться решением других задач, и могут волноваться и расстраиваться, если их прерывают. Им

могут быть неинтересны социальные формы разделения хобби, такие как вступление в клуб.

Типичным симптомом РАС является также приверженность выполнению специфических нефункциональных рутинных действий или ритуалов. Попытки даже незначительного изменения личного режима и окружающей обстановки могут создавать серьезные проблемы в повседневной жизни как самих пациентов, так и их семей.

Стереотипные и повторяющиеся моторные манеризмы и постоянный интерес к определенным деталям или предметам могут быть более очевидными у детей раннего возраста и у лиц с интеллектуальной недостаточностью. К ним, среди других, относятся: потряхивание пальцами и кистями рук, манеризмы, раскачивание, хождение на носочках, обнюхивание и облизывание несъедобных предметов, вращения, необычный взгляд. Постоянный интерес к определенным деталям или частям предметов может проявляться, например, кручением колес или хлопаньем глазами кукол.

Стереотипные движения могут наблюдаться при некоторых других состояниях: расстройство Туретта, синдром ломкой X-хромосомы, расстройство Ретта, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), глухота, слепота, шизофрения и разнообразные формы интеллектуальной недостаточности без симптомов РАС. По-видимому, отличительным признаком РАС является не паттерн поведения (который связан с уровнем развития), а его частота (Bodfish et al., 2000).

Диагноз

Общепризнанной является точка зрения, что если есть подозрения на наличие у ребенка РАС, то его необходимо направить на мультидисциплинарное обследование, которое должно проводиться специалистами, прошедшими подготовку по распознаванию РАС. При этом как минимум один из них должен быть обучен методам оценки и диагностики РАС с использованием стандартизированных инструментов. В идеале рекомендуется обследовать ребенка в

двух разных условиях – структурированных и неструктурированных. Тем не менее необходимо признать, что в мировом масштабе подавляющее большинство детских и подростковых психиатрических служб не располагают инструментами, которые соответствуют современным требованиям и используются в специализированных клиниках экономически развитых стран. К данным методикам относятся: план диагностического обследования при аутизме ADOS, интервью при диагностике аутизма (ADI), диагностическое интервью социальных и коммуникационных расстройств (DISCO). Отсутствие таких инструментов у большинства специалистов подчеркивает необходимость в их распространении, организации соответствующих тренингов, а также в разработке мультикультуральных, мультиязыковых, недорогих, ориентированных на реальные условия, удобных в использовании инструментов.

Руководство, изданное NICE, является широкодоступным и касается всех аспектов специфической диагностической оценки РАС. В нем можно найти подробные рекомендации, касающиеся ключевых элементов этих расстройств, специфичные для РАС средства диагностики, а также рекомендации относительно того, как и в какой форме лучше сообщить родителям о том, что их ребенок страдает аутизмом. В руководстве NICE собрана наиболее полезная информация из других руководств, включая детальное рассмотрение проблем, с которыми сталкиваются члены семьи и педагоги; вопросы, касающиеся анамнеза; рекомендации по организации медицинского обслуживания, семейной жизни, обучения и социальной помощи; исторические аспекты и данные по изучению указанных в МКБ-10 и DSM-IV признаков, связанных с развитием и особенностями поведения. Этой информации обычно достаточно для постановки диагноза аутизма, в тех случаях, когда он прост. Кроме непосредственной диагностики РАС, анализ должен также включать краткую характеристику сильных и слабых сторон ребенка, его потребностей, навыков и сопутствующих наруше-

ний. Подбор необходимых инструментов будет зависеть от возраста пациента и уровня его развития, но в любом случае они должны содействовать оценке:

- интеллектуальных способностей и стиля обучения;
- академических навыков;
- речевых и коммуникационных навыков;
- тонких и крупных двигательных навыков;
- навыков адаптации (включая самообслуживание);
- навыков социализации;
- психического и эмоционального состояния, включая самооценку, физическое здоровье и питание;
- гипер- и гипочувствительности;
- влияния поведения на приобретение жизненного опыта, возможность получать поддержку и коррекцию.

Общемедицинское обследование

Немаловажно также провести комплексное медицинское обследование. Оно поможет выявить сопутствующие состояния или симптомы расстройств, которые могут играть причинно-следственную роль или усиливать подозрение о наличии РАС. Особое внимание следует уделить обнаружению кожных стигм нейрофиброматоза или туберозного склероза, а также врожденных аномалий и нарушений развития, таких как микро- и макроцефалия. Кроме того, при обследовании необходимо обратить внимание на признаки физических повреждений, таких как нанесение себе увечий и недостаточное питание (Volkmar et al., 2014).

Дифференциальный диагноз

Распознавание аутистического расстройства в его типичной форме не представляет трудностей для опытного профессионала. Тем не менее врач должен исключить общие медицинские, генетические, неврологические или сенсорные дисфункции и расстройства. Ситуация совершенно другая, если клиническая картина не полностью соответствует традици-

онному описанию заболевания, что встречается все чаще и чаще в связи с расширением концепции аутистического спектра, что, в свою очередь, может приводить к диагностическим разногласиям.

Младенцы и дети преддошкольного возраста

При дифференциальной диагностике в этом возрасте необходимо исключить расстройства, которые препятствуют нормальному развитию социальных и речевых навыков.

Тугоухость. Можно заподозрить, если у ребенка пропал детский лепет, он демонстрирует очень ограниченный набор средств речевой выразительности или индифферентен к слуховым стимулам. К обязательным методам обследования детей раннего возраста из-за того что нельзя рассчитывать на сотрудничество с их стороны, относятся отоакустическая эмиссия и импедансная аудиометрия. Если с помощью этих методов не обнаруживаются отклонения от нормы, нет необходимости в дальнейшем обследовании. В противном случае следует провести осмотр наружного уха и повторить оба теста через 2–3 мес. При отклонениях от нормы следует исследовать вызванный слуховой потенциал.

Тяжелая психосоциальная депривация. Хорошо известно, что тяжелая эмоциональная депривация в детском возрасте может приводить к серьезным психологическим нарушениям, в том числе и к псевдоаутистической клинической картине (Rutter et al., 1999). В данном случае к симптомам, похожим на аутистические, относятся: относительная индифферентность к окружающему миру, задержка речевого развития, ограниченные интересы и повторяющееся поведение. В отличие от аутизма, социальное взаимодействие нарушено неглубоко (хотя могут быть задеты социальные связи) и в большинстве случаев при поддержке со стороны окружения быстро восстанавливается.

Интеллектуальная недостаточность. Ранее известная как умственная отсталость. Часто очень сложно проводить дифференциальную диагностику в раннем детстве, потому

что в этом возрасте оценивать когнитивное функционирование тяжелее всего. Некоторые симптомы (например, дисморфия лица, микроцефалия) могут говорить о наличии генетических или неврологических проблем, которые, как известно, приводят к интеллектуальной недостаточности. Имеются также опубликованные данные о том, что интеллектуальная недостаточность позитивно коррелирует с дефицитом социальных взаимоотношений (Wing & Gould, 1979). Таким образом, очень сложно отличить дефекты коммуникации и социализации, самоповреждения или стереотипные действия при аутизме от таких же симптомов при тяжелой интеллектуальной недостаточности. Эту проблему можно условно решить, если есть данные о нарушении развития социальных, коммуникационных навыков и воображения, которые не соответствуют общему уровню интеллекта (очень сложно определить, если ментальный возраст менее 18 мес.). Здесь важно подчеркнуть, что связь между РАС и интеллектуальной недостаточностью встречается очень часто, и многие известные причины интеллектуальной недостаточности, такие как хромосомные aberrации, часто представлены симптомами аутизма (синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли).

Расстройство Ретта. В DSM-IV это состояние было включено в группу расстройств общего развития. Однако в DSM-5 его исключили из этой диагностической категории, поскольку, несмотря на то что у пациентов на самом деле часто отмечаются аутистические симптомы, они присутствуют короткий период времени в раннем детстве. Таким образом, включение расстройства Ретта в группу РАС было неправомерным для большинства пациентов. Состояние представляет собой связанное с X-хромосомой нарушение развития мозга, которое поражает почти исключительно девочек. Как правило, до 6–18 мес. развитие протекает нормально, затем останавливается и происходит регресс (потеря речи и целенаправленного движения рук), появляются стереотипные дви-

жения рук, социальная отчужденность, имитируя картину аутизма. Кроме того, происходит замедление роста головы, что приводит к приобретенной микроцефалии – все это может сопровождаться появлением судорожных припадков. В исследованиях обнаружен специфический ген (MECP2) X-хромосомы, ответственный за возникновение этого заболевания (что объясняет также более высокую его частоту среди девочек, хотя описаны несколько случаев расстройства Ретта у мальчиков) (Amir et al., 1999).

Расстройство рецептивной и экспрессивной речи. Очень часто встречается у детей и обычно проявляется простой задержкой в усвоении фонологии, лексики и синтаксиса, которое очень избирательно в контексте обычного развития социальных, когнитивных навыков, невербальной коммуникации и воображения. Ситуация более проблематична у незначительного числа детей, страдающих аутизмом, с нормальным уровнем невербального интеллекта, но имеющих тяжелые расстройства рецептивной и экспрессивной речи. Такое состояние описано как «семантически-прагматическое расстройство» с проблемами аспектов социальной коммуникации, касающихся использования и содержания речи, включая эхолалию. Однако при нем значительно реже, чем при аутизме, встречаются ритуалы и необычные предпочтения. Следует отметить, что это расстройство не включено в МКБ-10 и DSM-IV.

Синдром Ландау-Клеффнера. Приобретенная афазия с эпилепсией, или синдром Ландау-Клеффнера, характеризуется нормальным развитием до возраста трех-четырёх лет, после чего следует массивная регрессия рецептивной, а позже – экспрессивной речи, обычно сопровождающаяся появлением судорожных припадков или изменениями на электроэнцефалограмме во время сна. Регрессия может ассоциироваться с преходящим социальным отчуждением, однако полная клиническая картина аутизма не наблюдается. Существует подтип общего нарушения развития – дезинтегрированное расстройство детского

возраста, при котором также наблюдается явная регрессия, но происходит раньше (в возрасте 18–24 мес.).

Селективный мутизм и сепарационная тревога. Часто наблюдаются отчуждение, тревога и коммуникационные проблемы. Однако эти состояния легко отделить от аутизма, поскольку присутствуют социальные и коммуникационные навыки в домашних условиях или в другой знакомой ребенку обстановке.

Дети старшего возраста

Дифференциальную диагностику при типичных проявлениях аутизма у детей старшего возраста проводить легче, однако сложными могут оказаться случаи с более широким фенотипом: то есть находящиеся на «периферии» спектра, особенно среди высокофункциональных детей или при нетипичном течении расстройства. Подробное изучение анамнеза, возникновение симптомов до или после трех лет могут быть важными индикаторами.

Врачам необходимо принимать во внимание детскую шизофрению. Потенциальная путаница с этим редким заболеванием и РАС может возникнуть из-за бедности эмоциональных проявлений и негативизма. Однако при шизофрении наблюдаются такие специфические симптомы, как бред и галлюцинации. Более того, большинство детей с ранним началом шизофрении не демонстрируют задержки речевого развития или его нарушения, а также типичных для аутизма социальных дефицитов.

Необходимо также исключить другие психические заболевания: расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ), тем более что оно довольно часто сопутствует РАС; ОКР из-за ритуалов и избирательности интересов, но дифференциальную диагностику легче проводить на основании данных анамнеза и общих клинических проявлений. Интересно отметить, что некоторые авторы ссылаются на состояние, не включенное в действующее в настоящее время классификации, – множественное комплексное расстройство развития (Towbin et al., 1993), заключающееся в нарушении

регуляции эмоциональной составляющей с примитивной тревогой, социальной взаимности и мышления, но не отвечающее критериям диагностики РАС.

Прогноз и исход во взрослом возрасте

РАС относятся к расстройствам, начинающимся в младенчестве, однако значительные изменения в период развития влияют на исход во взрослом возрасте. Эти изменения должны быть распознаны и требуют непрерывного наблюдения и индивидуальной адаптации, чтобы оптимизировать программы поддержки. Baghdadli и соавт. (2007) указали на высокую вариабельность краткосрочных результатов у дошкольников, подчеркивая важность учета индивидуальных особенностей и стратегий адаптации. Они высказали предположение, что эти отличия могут быть связаны с определенными первоначальными характеристиками, такими как речевые навыки и тяжесть симптомов аутизма.

Чем тяжелее коморбидная интеллектуальная недостаточность, тем неблагоприятнее исход. Общепризнанным является тот факт, что речь в возрасте до шести лет и более высокие показатели IQ ассоциируются с лучшими результатами (Billstedt et al., 2011). Однако количество исследований, в которых изучался бы весь спектр на протяжении всей жизни, очень ограничено.

Таким образом, врачи должны проявлять осторожность, пытаясь предсказать отдаленное будущее своих пациентов. РАС – пожизненные расстройства и не поддаются лечению. Тем не менее степень инвалидизации зависит не только от индивидуальных характеристик, но также и от условий окружающей среды, в которых находится пациент, от того, способствует ли она лучшей адаптации, минимизации нетрудоспособности.

В этой связи неопределенность в отношении прогноза РАС объясняется тремя причинами. Во-первых, было проведено мало исследований, в которых изучалась роль специальной поддержки. Во-вторых, в экономически развитых странах существу-

ет группа более молодых пациентов с менее тяжелыми формами недавно диагностированных РАС; в ней прогноз и реакция на лечение могут оказаться лучше, чем традиционно ожидается. Наконец, в-третьих, очень мало эпидемиологических данных, касающихся взрослых, особенно с расстройством Аспергера. Marriage и Wolverton (2009) показали, что, несмотря на хорошие академические достижения, такие параметры, как качество трудоустройства, уровень жизни и психическое здоровье в этой популяции хуже. По оценкам Lehdardt и соавт. (2011), показатель психиатрических консультаций на протяжении жизни у этих пациентов достигает уровня 78%.

В целом стоит отметить, что большинство детей с РАС будут продолжать демонстрировать отклонения и проблемы в социальных взаимодействиях на протяжении всей своей жизни. Можно предположить, что им понадобятся поддержка и помощь во многих сферах. Однако повышение качества жизни возможно, если для пациентов будут доступны адекватные программы. Так, общественные программы поддержки должны быть адаптированы к потребностям каждого индивида, принимая во внимание его слабые и сильные стороны, а также доступность ресурсов, которые может предложить общество. Люди, страдающие аутизмом на протяжении всей своей жизни, нуждаются в структурировании, понятности и предсказуемости.

Поведение и навыки адаптации с возрастом проявляют тенденцию к улучшению. Nordin & Gillberg (1998) установили, что высокие показатели приспособляемости и способности к когнитивному переключению прогнозируют хороший социальный исход. К сожалению, необходимо больше исследований во взрослой популяции, чтобы иметь возможность адаптировать программы к их потребностям, а также обеспечить поддержку при переходе во взрослую жизнь.

Прогноз необходимо обсудить с другими членами семьи для того, чтобы избежать нереалистичных ожиданий и сфокусировать внимание и усилия на ранних вмешательствах, а

также способствовать более высокой информированности и вовлечению семьи с участием общества. Важно подчеркнуть, что прилагаемые в настоящее время усилия, направленные на организацию лечения и создание специализированных служб (не существующих в большинстве стран мира), обеспечат будущее функционирование детей, диагностированных и принимающих лечение сейчас, по мере того, как они будут расти и становиться взрослыми.

Лечение

Лечение РАС зависит от факторов, которые могут нивелировать само понятие «лечение». Разница в возрасте, степени тяжести нарушений, сопутствующих заболеваниях, ситуации в семье и обществе, доступности ресурсов и экономическом развитии общества, обеспечении образования (или его отсутствии), медицинской и материальной помощи, возможностях защищенной занятости и проживания без дискриминации по достижению взрослого возраста может быть огромной. Если в двух словах выразить то, что должно быть сделано для лиц с РАС, то это «персонализировать» и «контекстуализировать».

Несмотря на всеобщее признание основанных на здравом смысле идей, все еще сохраняется тенденция поиска «средства излечения» РАС. Ведь если бы у этих расстройств была одна единственная причина, уникальный механизм и одно лежащее в основе синдрома состояние, то их обнаружение привело бы к излечению от всех РАС. Интернет настолько переполнен всевозможными предложениями «методов терапии» (одни из них основаны на современных знаниях, другие – на необоснованных представлениях и ложных убеждениях) как для специалистов, так и для семей пациентов, что многие люди теряются и не знают, что делать. Нередко родственники пациентов (и профессионалы) упускают возможность найти самое лучшее лечение для ребенка, страдающего РАС. Кроме того, очень часто игнорируются местные ограничения и возможности. Таким образом, программы, разработанные в течение многих лет в экономически развитых

странах, копируются и внедряются в абсолютно разных регионах мира без учета местных обстоятельств, возможностей и осуществимости поддержки в будущем.

Несмотря на то, что не существует способа излечения РАС, имеются строгие доказательства того, что соответствующие образовательные программы, рассчитанные на применение на протяжении всей жизни, поддержка для семей и профессионалов, а также создание высококачественных общественных служб могут разительно изменить в лучшую сторону жизнь лиц с РАС и их родственников. Во многих странах, таких как Испания и Великобритания, изданы современные практические руководства, в которых содержится обзор разнообразных методов лечения, рекомендованных при РАС. Департаментом образования и профессионального обучения и Министерством здравоохранения Великобритании разработаны такие же руководства для обучения студентов. Накоплено много знаний относительно того, какие методы подтверж-

даются научными данными, а какие нет, и какие из программ на самом деле меняют жизнь лиц, страдающих РАС. К сожалению, эти знания не внедрены в клиническую практику в мировом масштабе, в том числе и в богатых обществах. Таким образом, существует брешь между знаниями и возможностями; ясно, что только немногие из пациентов, страдающих РАС, получают отвечающую современным требованиям помощь.

Последние обзоры научных публикаций свидетельствуют о том, что лишь немногие из методов лечения соответствуют критериям оценки эффективности вмешательств. Тем не менее качество доказательств улучшается, растет количество хорошо спланированных исследований, а также рандомизированных контролируемых испытаний. Однако, даже если результаты положительны, большинство исследований все еще сфокусированы на краткосрочных целях и ограниченном количестве критериев исхода. Мало попыток делается для того, чтобы найти ответы на такие вопросы, как: эффек-

тивно ли лечение в долгосрочной перспективе или действительно ли оно повышает качество жизни пациентов? Такие проблемы могут требовать применения очень разных исследовательских стратегий, таких как аудиты и обзоры, систематический анализ проблем и оценка удовлетворенности. Также крайне важно накапливать информацию о взглядах и убеждениях самих людей с РАС.

На сегодняшний день наибольшую доказательную базу имеют программы, включающие вмешательство, основанные на принципах поведенческой терапии, предназначенные для улучшения взаимоотношений родитель-ребенок, а также те, которые делают акцент на развитии социальных и коммуникационных навыков, по меньшей мере, в краткосрочной перспективе (табл. 3). По мнению международной организации Autism Europe, существуют другие важные аспекты, позволяющие добиться улучшения долгосрочных результатов, а именно:

- По возможности наиболее раннее обучение, с особым внима-

Таблица 3. Методы лечения РАС, доказательства, подтверждающие их эффективность, и рекомендации по применению

Эффективность	Вмешательство	Рекомендации
Не подтверждена доказательствами	<ul style="list-style-type: none"> • Метод Домана-Делакато • Линзы Ирлена • Облегченная коммуникация • Психодинамическая психотерапия • Секретин • Противогрибковое лечение • Хелатирующая терапия • Иммунотерапия • Кранио-сакральная терапия • Терапия с участием животных 	Не рекомендовано
Слабо подтверждена доказательствами	<ul style="list-style-type: none"> • Слуховая интеграция • Сенсорная интеграция • Экспрессивная психотерапия (арт-терапия, музыкотерапия) • Витаминные и пищевые добавки • Глютенная/казеиновая диета • Тренинги выработки социальных навыков • Средства альтернативной и дополнительной коммуникации • Программа лечения и обучения детей с аутизмом и другими нарушениями коммуникации • Когнитивно-поведенческая терапия • Применение СИОЗС у взрослых с РАС (при сопутствующем ОКР) • Применение стимуляторов у лиц с РАС (при сопутствующем РДВГ) 	Рекомендовано только в контролируемых научных исследованиях
Подтверждена доказательствами	<ul style="list-style-type: none"> • Поведенческие вмешательства • Рисперидон (при сопутствующей выраженной раздражительности или проблемном поведении) 	Рекомендовано

Примечание. Адаптировано согласно Fuentes-Biggi и соавт. (2006).

нием к социальному, коммуникативному, академическому и поведенческому развитию, реализуемое в наименее ограниченном окружении персоналом, владеющим необходимыми знаниями по проблемам аутизма и хорошо ориентирующимся в индивидуальных особенностях обучаемого.

- Доступная поддержка со стороны общества в виде соответствующих, хорошо осведомленных, обеспечивающих сотрудничество между разными организациями служб, которые смогут помочь каждому индивиду реализовать свой потенциал и жизненные цели (сформированные как самим индивидом, так и теми, кто его знает, любит и на законных основаниях представляет его интересы).
- Доступ ко всему диапазону психологической и медицинской помощи (при необходимости адаптированной к нуждам и потребностям индивидов с РАС), доступной общей популяции.

В соответствии с рекомендациями Autism Europe, вмешательства, эффективность которых наилучшим образом подтверждена результатами научных исследований, отвечают четырем принципам:

- **Индивидуализация.** Не существует единого метода лечения, одинаково эффективного для всех пациентов с РАС. Разнообразие проявлений этого спектра, равно как и индивидуальные навыки, интересы, взгляды на жизнь, требуют индивидуального подхода.

- **Структура.** Адаптация окружающей среды с тем, чтобы обеспечить, по возможности, максимальное участие каждого индивида, предлагая разные степени предсказуемости и стабильности, более эффективные средства коммуникации, устанавливая короткие и долгосрочные цели, определяя пути достижения этих целей и способы мониторинга результатов.

- **Интенсивность и генерализация.** Используемые вмешательства не должны быть спорадичными либо краткосрочными, а применяться систематическим образом на ежедневной основе, в разных условиях, и всеми, кто работает и живет рядом с человеком, страдающим аутизмом. Это будет способствовать тому, что навыки, усвоенные в более структурированных условиях, могут также поддерживаться в реальной жизни. Те, кто отвечает за проведение вмешательства, должны также иметь доступ к соответствующей поддержке и консультироваться профессионалами, компетентными в вопросах лечения РАС.

- **Участие семьи.** В детстве и более позднем возрасте родители должны стать ключевым элементом каждого вмешательства. Общим знаменателем любого профессионального вмешательства должны быть информирование, обучение и поддержка, всегда реализуемые в контексте семейных ценностей и культуры. Для того чтобы избежать дискриминации, с которой все еще сталкиваются большинство таких семей, должны быть доступны

другие важные источники поддержки, такие как присмотр за ребенком, временных уход, дополнительный кратковременный отдых или налоговые льготы. Чтобы предоставить этим семьям возможность иметь такой же уровень качества жизни, как и у остальных, необходимо обеспечить им доступ к адекватному образованию, социальной и медицинской помощи.

В мировом масштабе, учитывая, что преобладающее большинство людей с РАС не получают специализированной терапии (зачастую адекватного общего лечения), детские психиатры должны направить свои усилия на формирование в обществе, в котором они практикуют, ресурсов и на поддержку семей таких детей. Независимо от возраста большинство людей с РАС проживают со своими родственниками. Именно у этих семей нужно спросить о том, в какой помощи они нуждаются, каковы их приоритеты, о чем они мечтают, как они хотели бы спланировать жизнь своего ребенка. Лица с РАС должны участвовать в этом диалоге, непосредственно или с помощью групп межличностной поддержки либо дополнительных средств коммуникации; в тех случаях, когда они не могут выразить свое мнение (это около 25%, что составляет меньшинство) путем передачи полномочий людям, которые их хорошо знают. Семьи являются важнейшей сетью поддержки, которую невозможно заменить государством. Их роль должна быть признана с благодарностью, а наша задача состоит в том, чтобы помочь им максимально реализовать свой потенциал. Мы говорим не только о целях в отношении здоровья, но и о борьбе с невежеством и дискриминацией. ■

Список литературы

1. Al-Qabandi M., Gorter J.W., Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? // *Pediatrics*. – 2011. – V. 128. – P. 211–217.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington / VA: American Psychiatric Association. – 2013.
3. Amir R.E., Van Den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2 // *Nature Genetics*. – 1999. – V. 23. – P. 185–188.
4. Asperger H. Das psychisch abnormale Kind // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 1938. – V. 51. – P. 1314–1317.
5. Asperger H. Die «Autistischen Psychopathen» im Kindesalter // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1944. – V. 117. – P. 76–136.

Полный список литературы, включающий 52 пункта, находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, Психиатрия, Психотерапия», №4 (47), декабрь 2018 г.

Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах

О.А. Громова^{1,2} – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель, И.Ю. Торшин^{1,2} – к.х.н., старший научный сотрудник, А.Ю. Волков³ – с.н.с. кафедры клинической лабораторной диагностики, В.В. Носиков⁴ – к.б.н., ученый секретарь

¹ ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Институт фармакоинформатики Российской академии наук», г. Москва

² Центр хранения и анализа больших данных, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ), г. Москва

⁴ ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт агрохимии им. Д.Н. Прянишникова» (ВНИИА) ФАНО России, г. Москва

Дефицит магния ассоциирован с комплексом патологий беременности, нарушения развития плода, патологиями периода новорожденности и раннего детства, коморбидными заболеваниями в зрелом и пожилом возрасте (атеросклероз, гипертония, ожирение, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, остеопороз и др.).

Клинически установленная диагностика дефицита магния («недостаточность магния», E 61.2 по МКБ-10) должна подтверждаться количественным определением магния в различных биосубстратах. Анализ содержания магния в нескольких биосубстратах (цельной крови, эритроцитах, плазме, сыворотке, слюне, моче, ногтях, волосах), взятых одновременно у индивидуального пациента, позволяет установить нарушения компартментализации магния, характерные для той или иной патологии.

Ключевые слова: *недостаточность магния, диагностика, гиподиагностика, биосубстраты, дети, взрослые, беременные.*

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.Yu. Volkov, V.V. Nosikov

Standards for diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates

Magnesium deficiency associated with complex pathologies of pregnancy, fetal developmental disorders, abnormalities neonatal period and early childhood, comorbid diseases in the middle and old age (atherosclerosis, hypertension, obesity, coronary heart disease, cerebrovascular pathology, osteoporosis, etc.). Clinically established diagnosis of magnesium deficiency («magnesium deficiency» E 61.2 ICD-10) must be confirmed by quantitative determination of magnesium in various biosubstrates. Analysis of content of magnesium in several biosubstrates (whole blood, red blood cells, plasma, serum, saliva, urine, nails, hair), taken at the same time in an individual patient, allows to establish a violation of compartmentalization of magnesium what is typical of a particular disease.

Keywords: *magnesium deficiency, diagnostics, underdiagnosis, biosubstrates, children, adults, pregnant.*

Введение

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования указывают, что дефицит магния стимулирует развитие патологий беременности, предменструального синдрома, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологий, уролитиаза, инсулинрезистентности и диабета, патологии соединительной ткани, бронхиальной обструкции, нарушений иммунитета, онкологических заболеваний и др. (всеобъемлющая информация по данному вопросу представлена в новой монографии [1]). Таким

образом, взаимосвязь между дефицитом магния и широко распространенными хроническими патологиями стала очевидной, что делает аккуратную диагностику дефицита магния насущной проблемой в повседневной клинической практике.

Комплекс клинических признаков дефицита магния детально описан и широко используется врачами (см., например, комплекс диагностических тестов в работах [1–3]). В то же время лабораторная диагностика дефицита магния ограничивается в подавляющем большинстве случаев всего лишь

одним тестом – определением уровней магния в плазме крови (или, что еще более малоинформативно, в сыворотке крови). Более того, представленная в различных справочных руководствах информация о «нормальном» диапазоне значений магния в плазме/сыворотке весьма разноречива.

Например, в справочнике Н.У. Тица в качестве референсных значений уровней магния в сыворотке крови указаны 0,66–1,07 ммоль/л (для лиц в возрасте 20–60 лет) [4], в справочнике В.В. Миньшикова 0,7–1,2 ммоль/л (в сыворотке, без указания возраста) [5], в моногра-

Таблица 1. Основные физико-химические методы определения магния в биосубстратах

Метод	Принцип метода	Примечания
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg^{2+}	Референтный метод
Колориметрия	Измерение светопоглощения в полосе 520 нм при образовании комплекса Mg^{2+} с ксилитиновым синим	Высокая чувствительность, недопустим гемолиз образцов
Ферментативный метод	Измерение скорости реакции Mg^{2+} АТФ + D-глюкоза + D-глюкоза-6-фосфат + Mg^{2+} АДФ, катализируемой ферментом гексокиназой	Используется в автоматических анализаторах
Флуориметрия	Анализ флуоресценции комплекса Mg^{2+} тальцеин в диапазоне 420–530 нм	Высокая чувствительность, но возможно паразитное тушение флуоресценции

фии И.С. Святова $0,82 \pm 0,09$ ммоль/л Mg^{2+} (сыворотка) [6].

Лаборатории, проводящие анализ крови, также предоставляют разноречивую информацию о «нормативах». Например, лаборатория Invitro.ru предоставляет «нормы» для сыворотки крови, близкие к значениям из справочника Н.У. Тица ($0,65-1,05$ ммоль/л для лиц старше 20 лет, без гендерных различий). Лабораторная служба Helix предоставляет в качестве референсных значений магния в сыворотке крови (для взрослых) $0,73-1,06$ ммоль/л для мужчин и $0,77-1,03$ ммоль/л для женщин [7]. На многочисленных интернет-сайтах чаще всего обнаруживается текст типа «референсные значения $0,65-1,05$ ммоль/л», причем далеко не везде указывается, к чему относятся такие «референсные» значения: к сыворотке или к плазме крови. Заметим, что ни в одном из справочников не приведены аргументы в пользу того или иного выбора диапазона таких «референсных» значений. Диапазон значений вроде « $0,65-1,05$ ммоль/л» известен с начала 1930-х годов. Поэтому создается впечатление, что эти цифры десятилетиями просто переписываются (с небольшими вариациями, конечно) из одного издания в другое.

Помимо очевидной необходимости установления четко обоснованного интервала референсных значений уровня магния в сыворотке/плазме крови, нельзя забывать о том, что значения уровней магния

в плазме/сыворотке далеко не всегда позволяют установить истощенность магниевое депо магния у пациента. Измерение уровней магния в других биосубстратах часто предоставляет практическому врачу крайне полезную информацию.

Например, в исследовании группы 56-ти студентов в состоянии хронического стресса (период сессии) с диагнозом «астения» (R53 по МКБ-10), уровни магния в плазме крови ($0,73 \pm 0,12$ ммоль/л) достоверно не отличались от показателей в контрольной группе ($0,78 \pm 0,21$ ммоль/л). В то же время почти у половины участников было установлено «истощение» уровнем магния в эритроцитах ($N=27$, Mg (эр.) ниже $1,0$ ммоль/л), а у девяти человек даже сверхнизкие уровни магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже $0,1$ ммоль/л), что свидетельствует о глубоком истощении магниевое депо в эритроцитах при астении [8]. При этом наиболее известной нормой содержания магния в эритроцитах является диапазон значений $1,65-2,65$ ммоль/л.

Другой пример: феномен «сверхистощения эритроцитов по магнию» весьма характерен для пациентов психиатрического стационара с пограничными нервно-психическими расстройствами (ПНПР, такие как F07 «Расстройства личности и поведения вследствие дисфункции головного мозга», F21 «Шизотипическое расстройство» и F34 «Хронические аффективные расстройства»). Нами была установ-

лена чрезвычайно высокая распространенность сверхнизких уровней магния в эритроцитах (Mg (эр.) ниже $0,3$ ммоль/л) среди пациентов с ПНПР по сравнению с контролем (пациенты без ПНПР, Mg (эр.) $1,62 \pm 0,48$ ммоль/л, неопубликованные данные). В то же время достоверных отличий по уровням магния в сыворотке крови не было найдено.

Эти два примера наглядно иллюстрируют важность определения уровней магния в нескольких биосубстратах, а не только в сыворотке или плазме крови. В настоящей работе представлены результаты систематизации имеющихся данных по референсным значениям уровней магния в различных биосубстратах: плазме, сыворотке, цельной крови, эритроцитах, спинномозговой жидкости, слюне, моче, желчи, волосах, ногтях. Последовательно рассмотрены методы лабораторной диагностики дефицита магния, особенности определения концентраций магния в крови, в суточной моче, в слюне и в волосах. Приводятся результаты клинико-эпидемиологических, лабораторно-клинических исследований и доказательной медицины.

Известные методики для проведения лабораторного анализа биосубстратов для установления в них концентрации магния

Способы определения магния в биосубстратах включают: преципитацию; комплексонометрию

и спектрофотометрию; плазменно-абсорбционную спектроскопию; электро-термальную абсорбционную спектроскопию; ионоселективную потенциометрию; плазменно-эмиссионную спектрофотометрию; ферментативные методы [9–11]. Практически в настоящее время используются атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы (табл. 1) [12].

Наиболее чувствительным и точным методом является атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС). Атомарный спектр магния характеризуется выраженной полосой поглощения (абсорбции) светового излучения в области 285,2 нм, что и позволяет устанавливать и измерять концентрацию магния с высокой точностью и специфичностью. В клинической практике наиболее широко используется спектрофотометрия (колориметрия), когда уровни магния в биосубстратах оцениваются по интенсивности окраски комплексов Mg с определенными красителями («титановым желтым» [9], «ксилединовым синим» [5] и др.). Наиболее чувствительным и специфичным к ионам магния является колориметрический метод определения магния с красителем «ксилединовым синим», который образует с ионом магния устойчивый комплекс, окрашенный в красный цвет.

Флюорометрический метод определения магния основан на образовании комплексов магния с кальцеином, кальмагином, 8-гидроксихинолином и рядом других лигандов. Например, при использовании 8-гидроксихинолина образуется хелатный комплекс с максимумом возбуждения при длине волны 420 нм и испускания при 530 нм. Существуют дополнительные модификации метода: например, добавление этиленгуанитетраацетата натрия предотвращает реакцию с кальцием [9] и др.

Для автоматизированного анализа наиболее приемлемым является ферментативный метод

определения содержания магния. Принцип этого метода заключается в специфическом взаимодействии магния с активными центрами таких гликолитических ферментов, как гексокиназа и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа. Эти ферменты действуют на различные производные глюкозы и в ходе реакции при избытке субстрата образование НАДФН пропорционально концентрации комплекса Mg-АТФ. Определение магния ферментативным методом хорошо согласуется с данными высокочувствительного атомно-абсорбционного анализа [12].

О физиологических и молекулярных механизмах регуляции уровней магния в биосубстратах

Обмен магния между клетками тканей и плазмой крови – медленный процесс (часы, дни), а реабсорбция магния в почках – процесс гораздо более интенсивный (минуты, часы). Поэтому вследствие существования специальных механизмов регуляции концентрации магния в плазме уровни магния в тканях депо (то есть в костях и мышцах) могут быть существенно истощены на фоне «нормальных» уровней магния в плазме крови. Поэтому с физиологической точки зрения установление диагноза недостаточности магния (Е 61.2) не может делаться только на основании измерении уровней магния в крови, требуется оценка клинической симптоматики дефицита магния и, возможно, дополнительная информация (например, магний в суточной моче, слюне, волосах).

В организме можно выделить несколько важных компарментов магния: плазма крови, форменные элементы крови (прежде всего эритроциты), кости, мышцы и все остальные ткани. Содержание ионов Mg^{2+} во всем объеме крови составляет в среднем всего 3 ммоль (~70 мг), то есть менее 1% от общего количества магния в организме (20–28 г). В максимальных количествах магний концентрируется в костях (60–65%) и в мышцах

(25–30%) [13]. Таким образом, кости и мышцы представляют собой основное «депо» магния в организме, а кровь служит переносчиком магния между тканями.

Важно отметить, что поддержание уровня магния в плазме крови в определенном диапазоне концентраций (условно 0,75–1,15 ммоль/л) относится к жестко контролируемым физиологическим процессам, отражающим, в частности, электролитный баланс организма. Нарушения электролитного баланса жизненно опасны, так как электролиты участвуют в контроле частоты сердечных сокращений, проведения нервного импульса и частоты дыхания. Поэтому в случае недостаточного поступления магния с диетой, резкого выведения магния в период стресса или при приеме алкоголя, диуретиков и др., в организме инициируется эвакуация магния из эритроцитов, мышц, костей и других тканей с целью поддержания нужного диапазона концентраций.

В организме существуют специальные молекулярные механизмы, которые поддерживают концентрацию магния в плазме крови в нужном диапазоне за счет регуляции обмена магния с клетками и почечной реабсорбции [14]. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей можно представить происходящим по принципу сообщающихся сосудов: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови.

Достигая почек и проходя через мембраны клубочков, плазма крови отфильтровывается от форменных элементов и белков крови. Образовавшаяся первичная моча поступает в противоточно-множительную систему канальцев почки, где происходит обратное всасывание магния в плазму крови. Белки TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) [15] и CASR (Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительный рецептор) регулируют реабсорбцию магния в почечных канальцах. Бла-

годаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях магния в плазме крови эти белки действуют как сенсоры (датчики), реагирующие на концентрацию магния. При пониженных уровнях магния в плазме реабсорбция магния в почках растет. И наоборот, при избыточной концентрации магния в плазме крови реабсорбция существенно снижается. Тем самым осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов Mg^{2+} в плазме крови в динамике.

Существование специальных молекулярно-физиологических механизмов для поддержания уровней магния в плазме крови (ПК) в определенном диапазоне позволяет сделать важный вывод: истощение основного депо магния (кости, мышцы, эритроциты) может длительное время оставаться незамеченным, если измеряются только уровни магния в сыворотке или в ПК. Снижение уровня магния в ПК указывает не просто на «дефицит магния», а на дисрегуляцию гомеостаза магния.

Уровни магния в сыворотке крови

В качестве биомаркера дефицита магния длительное время использовалось определение уровней магния в сыворотке крови. Определение магния именно в сыворотке обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно – ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке. В России чаще всего используются, например, такие табулированные по возрастам референтные значения для уровней магния в сыворотке: возраст 2 дня – 5 месяцев, 0,62–0,91 ммоль/л; 5 месяцев – 6 лет, 0,70–0,95 ммоль/л; 6–12 лет, 0,70–0,86 ммоль/л; 12–20 лет, 0,70–0,91 ммоль/л; старше 20 лет, 0,66–1,07 ммоль/л [16].

В настоящее время в клинической практике стали чаще определять уровни магния в плазме крови, что более физиологично, так

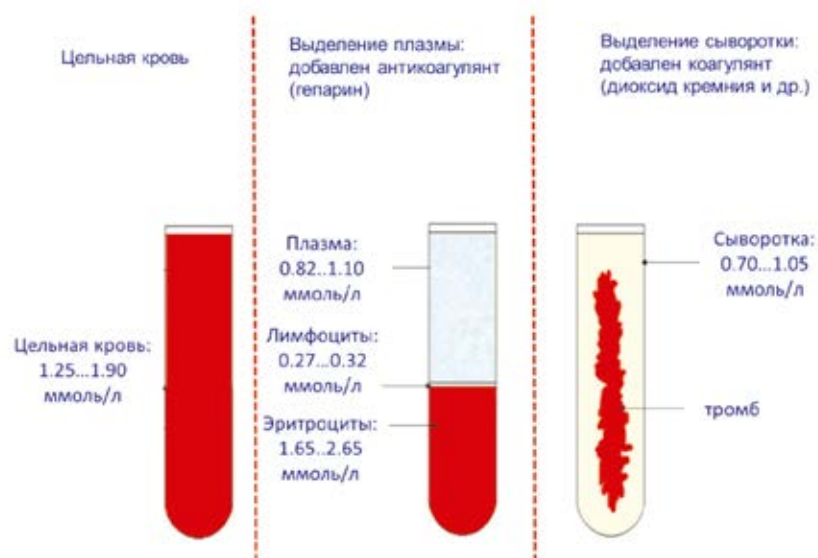


Рисунок 1. Об определении уровней магния в крови. Указаны оптимальные диапазоны концентраций магния для мужчин и женщин старше 20 лет

как учитывает наличие магния в составе белков плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке, референтные значения магния в плазме должны быть безусловно выше (так как в плазме часть магния связывается белками, которые отсутствуют в сыворотке). Кроме того, проведенные за последние 30 лет эпидемиологические исследования указывают на необходимость установления референтных значений магния в плазме крови в контексте коморбидной патологии.

Напомним, что плазма крови – это часть организма, тогда как сыворотка – искусственно полученная из плазмы жидкость. Процедура получения плазмы крови достаточно проста: к образцу крови добавляется антикоагулянт (для исследования электролитного состава крови – гепарин) и плазма отделяется после центрифугирования при 2000–3000 об./мин. Сыворотка крови – жидкая часть крови, лишенная форменных элементов и значительной пропорции белковой фракции плазмы. Получение сыворотки крови является результатом двухступенчатого биохимического процесса: свертывания (коагуляции) крови за счет внешнего активатора (например, частиц диоксида кремния) и ретракции (уплотнения) сгустка. После образования

сгустка начинается этап его уплотнения и выделения сыворотки. На практике ретракция сгустка ускоряется центрифугированием пробирок с кровью. Таким образом, получение сыворотки является более сложной технологической процедурой, во время которой происходят неконтролируемые потери магния («отжимается» магний в составе белков).

Так как референтные значения для уровней магния в сыворотке и в ПК четко не установлены, очень часто возникает путаница: те или иные референтные значения для уровней магния в сыворотке крови (например, 0,66–1,07 ммоль/л для взрослых) приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0,80 ммоль/л, см. далее). Отождествление уровней магния в плазме с уровнями магния в сыворотке является грубейшей диагностической ошибкой (рис. 1), недопустимой для профессионального врача.

Уровни магния в плазме крови и в эритроцитах

Референтные значения уровней магния в таких важных биосубстратах крови, как плазма крови (ПК) и эритроциты являются активным направлением современ-

ных клинических исследований. Особое значение имеют результаты крупномасштабных исследований, которые позволяют оценить применимость тех или иных референтных значений (предлагаемых, как правило, на основе каких-то «экспертных соображений», а не на анализе клинических данных) к большим выборкам населения.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в ПК менее 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных хронических патологий. Например, исследование 1679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (выше 0,83 ммоль/л магния в ПК), чем в группе с меньшими уровнями (ниже 0,75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) [17].

В проведенном в России скрининговом исследовании уровней магния в плазме крови и в эритроцитах в условиях многопрофильного стационара участвовали 2 тысячи пациентов и 500 здоровых добровольцев 18–90 лет. Для каждого из участников были собраны данные по 187 клинико-лабораторным показателям (данные анамнеза, диагноз, демографические, антропометрические показатели, содержание магния в плазме и эритроцитах, анализ мочи и др.), в том числе по 142 диагнозам по МКБ-10. Исследование проходило в четырех центрах с участием пациентов из шести крупных городов: Владимира, Иванова, Кемерово, Костромы, Москвы и Уфы, включая лиц с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической (150 пациентов), нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями (по 150 пациентов).

Анализ собранного материала современными методами интеллектуального анализа данных показал, что уровни магния в ПК менее

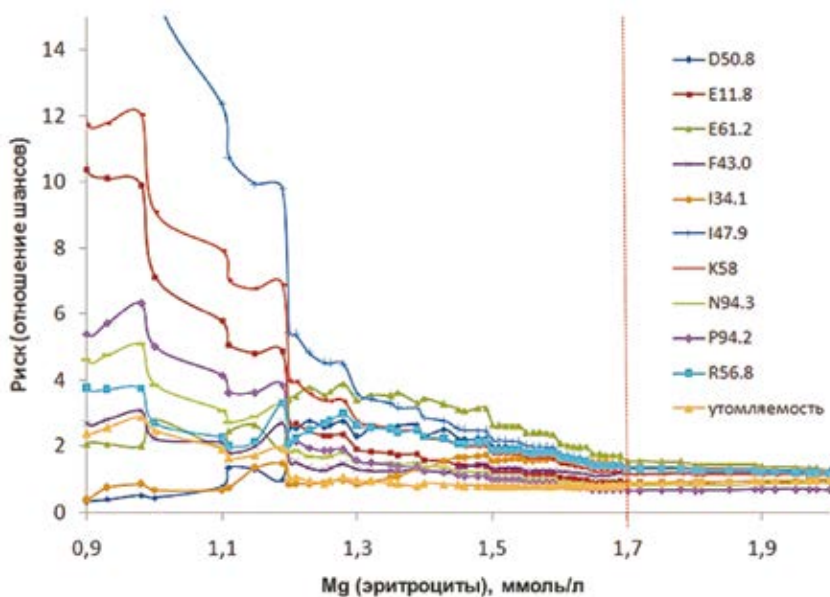


Рисунок 2. Возрастание риска различных патологий у женщин 18–45 лет при снижении уровней магния в эритроцитах. При снижении уровней Mg (эр.) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает ($P < 0,05$). Рассмотрены патологии: D50.8 (другие железодефицитные анемии); E11.8 (инсулиннезависимый сахарный диабет: с неуточненными осложнениями); E61.2 (недостаточность магния); F43.0 (острая реакция на стресс); I34.1 (пролапс митрального клапана); I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная); K58 (синдром раздраженного кишечника); N94.3 (предменструальный синдром); P94.2 (гипотония); R56.8 (другие и неуточненные судороги); R53 (астения, утомляемость)

0,80 ммоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском таких состояний, как E66.3 (избыточный вес), G47.8 (нарушения сна), R56.8 (судороги), H52 (миопия), I63.0 (ишемический инфаркт мозга), I10 (эссенциальная первичная гипертония), I34.1 (пролапс митрального клапана), F43.0 (острая реакция на стресс), I20.0 (нестабильная стенокардия), N94.3 (предменструальный синдром), E11.7, E11.8. (инсулиннезависимый сахарный диабет), I47.9 (пароксизмальная тахикардия неуточненная) и ряда других.

Низкий уровень магния в ПК (то есть менее 0,80 ммоль/л) был обнаружен у 956 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнями магния в плазме крови и в эритроцитах.

Так, в группе здоровых (пациентов, проходившие диспансеризацию) средние уровни магния в ПК составили $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л (95% ДИ 0,82–0,96), в эритроцитах – $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л (95% ДИ 1,71–3,56). Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142 уровни магния были достоверно снижены (плазма – $0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, эритроциты – $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л). При наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в ПК были ниже 0,82 ммоль/л, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния с повышенным риском коморбидных патологий. Результаты этого крупномасштабного скринингового исследования позволили сделать вывод, что оптимальные уровни магния в плазме крови, соответствующие минимальному риску исследованных диагнозов для лиц 18 лет и старше, лежат в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [18].

Таблица 2. Содержание кальция и магния в слюне у различных групп обследованных

Показатель	I группа (n=3) заболевания ЦЗ	II группа (n=3) условно здоровые	III группа (n=3) здоровые
Ca, ммоль/л	2,26±0,44	1,6±0,26	1,3±0,32
Mg, ммоль/л	1,18±0,15	0,66±0,23	0,61±0,32

Таблица 3. Содержание общего магния в сыворотке крови и слюне у больных с хронической патологией и в контрольной группе здоровых добровольцев (M±m)

Магний, ммоль/л	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=82)	ГК (n=20)	ПМК (n=15)	Удлинение QT (n=18)
Кровь, сыворотка	0,90±0,09	0,92±0,10	0,89±0,13	0,95±0,14	0,87±0,12
Слюна	0,63±0,13	0,29±0,11*	0,21±0,09*	0,10±0,03*	0,15±0,04*
KP	1,42	3,17	4,23	9,5	5,8

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (p<0,01).

Сокращения: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГК – гипертонический криз, ПМК – пролапс митрального клапана.

Анализ базы данных ИМБД (база данных Института микроэлементов) для подгруппы россиян репродуктивного возраста (18–45 лет, n=689) современными методами интеллектуального анализа данных позволил сделать количественные оценки для установления допустимых уровней магния в ПК и в эритроцитах (Статья Ж18–45-ИМДБ). В соответствии с проведенным анализом, при снижении уровней Mg (эр.) менее 1,70 ммоль/л риск всех рассмотренных патологий достоверно возрастает (рис. 2). Риск возрастал для всех исследуемых магниевых-зависимых патологий, как связанных с «быстрыми» эффектами дефицита магния, так и с долговременными последствиями дефицита магния (нарушения структуры соединительной ткани, сердечно-сосудистые патологии, метаболические нарушения).

При анализе уровней магния в плазме крови и в эритроцитах следует помнить о том, что в процессе забора крови и обработки образца может происходить частичная утечка магния из эритроцитов в плазму. Последнее завышает показатель магния в сыворотке и даже небольшой гемолиз приводит к значительному повышению показателя уровня магния в ПК и заниженному в эритроцитах. Для

предотвращения этой утечки следует принять ряд специальных мер. Жгут на руку желательно не накладывать, так как при сильном сдавливании уровень магния и кальция может быть завышенным вследствие микротравматизации. Взятая кровь после забора подвергается центрифугированию не позднее 30–60 минут, так как отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.).

Уровни магния в других форменных элементах крови

Среди форменных элементов крови лимфоциты наиболее выражено реагируют на стимуляцию альдостероном, инсулином и триглицеридами. У пациентов с гиперальдостеронизмом уровни Mg²⁺ в лимфоцитах значительно ниже (203±56 мкмоль/л), чем в группе здоровых контролей (291±43 мкмоль/л, p=0,001) [20]. Инсулин дозозависимо увеличивает уровни Mg²⁺ в лимфоцитах человека (инсулин – 301±30 мкМ, контроль – 227±14 мкМ, p<0,0001, N=12) [21]. Гипертриглицеридемия характеризуется сниженной концентрацией Mg²⁺ в лимфоцитах: при гипертриглицеридемии

235±10 мкмоль/л, в контрольной группе 294±8 мкмоль/л [22]. Поэтому у пациентов с гиперальдостеронизмом, алкоголизмом, соле-зависимой формой артериальной гипертонии, триглицеридемией, инсулинрезистентностью и диабетом лабораторная оценка дефицита магния должна включать определение магния в лимфоцитах.

Заметим, что недооцененным биомаркером для определения дефицита магния является измерение уровней магния в цельной крови. Анализ взаимосвязи между риском эпилепсии, нарушениями электролитного баланса, заболеваниями пациентов в анамнезе и другими данными о пациентах показал, что уровни калия и магния в цельной крови позволяют отличить 70% пациентов с эпилепсией от 90% пациентов контрольной группы. Средняя аккуратность распознавания пациентов с эпилепсией составила 72% (ложно-негативная ошибка классификации – 27% пациентов, ложно-положительная – 14% пациентов). Была установлена область сниженных значений уровней калия и магния в цельной крови (K (ц.) ниже 54 ммоль/л, Mg (ц.) ниже 1,2 ммоль/л), которая соответствует 11-кратному повышению риска эпилепсии по сравнению с контрольной группой [23].

При анализе содержания магния в крови концентрации магния определяются в цельной крови, в плазме и в сыворотке крови и отдельно в эритроцитах. Для установления состояния магниевых депо у пациента желательнее определять уровни магния во всех этих биосубстратах крови, так как каждый из этих анализов приносит важную дополнительную информацию о пациенте. Например, содержание магния в цельной крови указывает на уровни магния во всех форменных элементах крови и в сыворотке. Вычитая из этого показателя содержание магния в эритроцитах и в сыворотке, становится возможным оценить содержание магния в лимфоцитах. Различие между уровнями магния в плазме и в сыворотке указывает на количество магния, связанного с белковой фракцией плазмы крови, и т.д. В клинических исследованиях эти показатели содержания магния в крови зачастую определяются по отдельности, что существенно огрубляет данные о магниевом статусе пациента и не позволяет сравнивать результаты различных исследований.

Уровни магния в слюне

Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в слюне. Определение магния в слюне проводят чаще всего колориметрическим методом (с ксилидиновым синим), слюну предварительно разводят в соотношении 1:5 [24]. В норме у взрослых мужчин и женщин уровень магния в смешанной слюне составляет 0,4–0,9 ммоль/л, а у пожилых может быть несколько выше [25]. Важной особенностью анализа содержания магния в слюне является его малая инвазивность и оперативность определе-

ния уровня магния при различных патологических состояниях [26].

В работе [27] была установлена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов в слюне. В данной работе участники были подразделены на три группы: первая группа включала людей, имеющих заболевания щитовидной железы (ЩЗ); вторая группа была представлена людьми, имеющими факторы риска развития заболеваний ЩЗ; третья группа состояла из людей, не имеющих заболеваний ЩЗ. Для каждой из групп было определено содержание кальция и магния в слюне (табл. 2). У обследованных с заболеваниями ЩЗ (группа №1) содержание ионов кальция и магния было существенно выше средних значений в двух других группах [27].

Так называемый «коэффициент распределения» (КР) магния представляет собой отношение уровня магния в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации магния в слюне (ммоль/л) [28], что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита магния [29]. На практике у обследуемых берут кровь из локтевой вены утром натощак и выделяют сыворотку центрифугированием. В стеклянные флаконы, после предварительного ополаскивания ротовой полости водой, собирают слюну путем сплевывания в течение 10–15 минут, центрифугируют ее и отделяют надосадочную жидкость, затем определяют уровни магния тем или иным методом.

Диагностическая эффективность показателя КР была изучена у 20 здоровых лиц в возрасте 23–25 лет и пациентов с различными патологиями (табл. 3). Важно отметить, что во всех группах пациентов уровни магния в сыворотке

были достаточно высоки и не указывали на наличие дефицита магния. В то же время низкое содержание магния в слюне приводило к высоким значениям КР, отличным от значений показателя в группе здоровых участников.

Таким образом, существенное снижение уровня магния в слюне на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Определение уровня магния в слюне может быть использовано как дополнительный диагностический маркер при проведении клинико-эпидемиологических исследований.

Достоверно низкие концентрации магния в слюне выявлены при функциональной истмико-цервикальной недостаточности ($0,18 \pm 0,06$ ммоль/л, контроль – $0,42 \pm 0,06$ ммоль/л). При назначении препаратов магния прирост содержания Mg в слюне беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил $0,04 \pm 0,017$ ммоль/л [30].

Биохимический анализ слюны у 400 пациентов с пародонтитом показал, что в слюне курильщиц с периодонтитом существенно снижены уровни Mg ($0,80 \pm 3,87$ мг-экв/л, у здоровых $1,26 \pm 0,90$ мг-экв/л), кальция ($3,47 \pm 1,49$ мг/дл, у здоровых $13,89 \pm 10,34$ мг/дл) и общего белка ($0,43 \pm 0,50$ г/дл, у здоровых $1,70 \pm 2,09$ г/дл) [31].

При онкологических заболеваниях стимулируется распад клеток соответствующей ткани, так что ионы Mg²⁺ оказываются во внеклеточном пространстве, и их концентрация в жидкостях организма повышается. Например, уровни Mg в слюне и в плаз-

Таблица 4. Референсные интервалы значений содержания магния в волосах (мкг/г) [35]

Пол	Возраст, лет				
	До 1	1–6	7–11	12–17	старше 17
Мужской	20–50	15–40	15–40	25–50	30–70
Женский	20–50	15–40	25–70	40–105	60–200

ме значительно выше у пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы по сравнению с контрольной группой: уровни магния слюны повышались до $0,25 \pm 0,04$ ммоль/л (у здоровых $0,14 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,01$), а в плазме до $1,05 \pm 0,06$ ммоль/л (у здоровых $0,86 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$). Отношение в слюне Mg:Ca в контроле составило 0,12, а для пациентов 0,31 [32].

В слюне у детей с СДВГ отмечено значительное увеличение ($p < 0,001$) белковых тиолов и псевдохолинэстеразы, а уровни магния были значительно снижены (на 30–50%, $p < 0,001$) [33]. У детей с ювенильным идиопатическим артритом отмечена активность пероксидазы в слюне (на 8,5%, $p < 0,01$) на фоне снижения скорости слюноотделения на 33%, кислотности слюны и значительно более низкого содержания магния (на 44%, $p < 0,01$) [34]. В целом определение содержания магния в слюне является неинвазивным и весьма информативным методом оценки магниевого статуса пациента.

Уровни магния в волосах

Для определения содержания в организме микроэлементов и, в частности, магния удобным материалом являются волосы. Концентрации химических элементов в волосах наиболее полно отражают их тканевое содержание и хорошо коррелируют с элементным профилем внутренней среды организма. Химический состав волос – интегральный показатель, он менее подвержен изменениям, чем биосубстраты крови и моча, что определяет ценность данного биосубстрата как долговременного показателя магниевого статуса, особенно на стадии донозологической диагностики [35]. В настоящее время используются следующие референсные значения по содержанию магния в волосах (табл. 4).

Превышение верхней границы интервала нормы магния в волосах указывает на такие нарушения обмена магния, как острая и хроническая почечная недостаточность,

ятрогенная гипермагниемия (передозировка препаратов магния, антацидов), гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность.

Содержание магния в волосах снижено во втором и третьем триместрах беременности, при избыточной лактации и в пожилом возрасте [36]. Низкие значения содержания магния в волосах также могут указывать на недостаточное поступление магния с пищей (голодание, специальные диеты), длительную терапию диуретиками, цитостатиками (угнетение канальцевой реабсорбции магния), иммунодепрессантами, циклоспорином и на ряд таких патологических состояний, как нарушение всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника; диабетический ацидоз; гиперпаратиреоз; гипертиреоз; дефицит витамина D; острый и хронический панкреатит; наследственная гипопаратиреоз; хронический алкоголизм; гиперкальциемия; первичный альдостеронизм).

У пациентов с почечнокаменной болезнью отмечено более низкое содержание магния в волосах ($84,3 - 10$ мкг/г) по сравнению с контрольной группой ($107 - 128$ мкг/г) [37].

В группе пациенток с фибромиалгией ($n = 44$, средний возраст 43 года) отмечены значительно более низкое содержание в волосах магния (52 мкг/г, контроль 72 мкг/г), кальция (775 мкг/г, контроль 1093 мкг/г), железа (5,9 мкг/г, контроль 7,1 мкг/г), меди (28 мкг/г, контроль 40 мкг/г) и марганца (140 нг/г, контроль 190 нг/г) [38].

При сравнении группы 45 детей, страдающих аутизмом, и 50 здоровых детей 4–12 лет установлено значительное повышение в содержании токсичных свинца и ртути в волосах ($p < 0,001$) и сниженное содержание Mg и Se ($p < 0,001$) [39].

Уровни магния в волосах являются долговременным маркером магниевого статуса и используются для оценки эффективности лечения препаратами магния. Например, в группе 46 детей 2–6 лет с выраженным дефицитом магния принимали аспартат магния в течение трех

месяцев. По окончании курса у 87% детей ($n = 40$) отмечено существенное увеличение уровней магния (от 7,74 мкг/г до 11,03 мкг/г) и кальция (от 159,82 мкг/г до 191,60 мкг/г) в волосах. Контроль эффективности магниальной терапии по измерениям содержания магния в волосах является довольно удобным неинвазивным методом оценки магниевого статуса, позволяющим персонализировать стратегию ведения пациента с учетом начального уровня гипомagneмии, факторов, ингибирующих всасывание магния в кишечнике, сопутствующих заболеваний и др. [40].

Следует отметить существенные различия в содержании магния в волосах в различных популяционных группах. Например, в цитированном выше исследовании, проведенном в Восточной Европе, уровни магния в волосах, даже после компенсации дефицита, составили в среднем 11 мкг/г. В то же время в группе здоровых школьников из Японии (7–15 лет, 158 мальчиков, 184 девочки) средние уровни Mg²⁺ в волосах составили $30,4 \pm 1,4$ мкг/г для мальчиков и $61,2 \pm 1,7$ мкг/г для девочек; кальция – 326 ± 2 мкг/г (мальчики), 643 ± 2 мкг/г (девочки) [41]. Возможным объяснением может являться высокое потребление морепродуктов и водорослей – продуктов, концентрирующих магний.

Трактовка результатов определения уровней магния в волосах должна осуществляться на основании имеющейся клинической симптоматики и определения магния в других биосубстратах. Например, установление у пациента повышенного содержания магния в волосах на фоне клинических признаков дефицита магния и обедненной по магнию диеты означает, скорее всего, усиление потерь магния (экскреция магния с волосами) и требует проведения анализа дополнительных биосубстратов (крови, слюны).

Уровни магния в моче

Содержание магния следует определять именно в суточной моче, так как это характеризует

общее выведение магния. Просто установление концентрации магния в моче не имеет смысла, так как содержание магния в моче может варьировать в весьма широких пределах в течение суток.

Необходимость сбора всего объема суточной мочи резко ограничивает применимость данной процедуры условиями стационара. Принятой нормой содержания магния в суточной моче является 2,5–8,5 ммоль в сутки (60–120 мг в сутки). Уровни магния в сыворотке не коррелировали с уровнями магния в суточной моче, так что экскреция магния является независимым параметром, характеризующим дефицит магния и у пациента [42].

Основная ценность анализа суточной мочи на магний состоит в том, что данный биосубстрат позволяет провести нагрузочный тест магнием. Тест может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приема определенного количества органических солей магния (300–1000 мг в расчете на элементный магний). Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста пациенту вводят 30 ммоль сернокислого магния (в 0,5 л пятипроцентного раствора декстрозы) в течение 8–12 часов, одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введенного магния, это указывает на существенное истощение магниевого депо организма, то есть на скрытый дефицит магния [1, 9–12].

Повышенная экскреция магния была ассоциирована с риском гипертонии даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя и экскреции с мочой натрия, калия и кальция. Увеличение экскреции на каждые 2,72 ммоль в сутки было связано с 21-процентным снижением риска гипертонии (относительный риск 0,79. 95% ДИ 0,71–0,88) [43].

При ретроспективном обследовании когорты пациентов с уролитиазом была установлена подгруппа пациентов с чрезвычайно

низкой экскрецией магния (ниже 43 мг в сутки, $n=235$), у большинства пациентов уровни экскреции магния составили 43–246 мг в сутки ($n=1912$). Пациенты с пониженной экскрецией магния также характеризовались значительно меньшим суточным объемом мочи и пониженной суточной экскрецией цитрата, кальция, оксалатов, мочевой кислоты ($p<0,0001$), а также повышенной частотой рецидивов образования почечных камней [44].

У пациентов с сахарным диабетом первого типа суточная экскреция магния значимо повышена ($6,86\pm 3,5$ ммоль на 1 г креатинина в сутки, контроль – $4,3\pm 1,65$ ммоль/г креатинина в сутки, $p=0,02$), а средние концентрации Mg в эритроцитах были значительно ниже ($1,41\pm 0,56$ ммоль/л, контроль – $2,94\pm 1,13$ ммоль/л, $n=12$, $p<0,0001$). Концентрация Mg эритроцитов была достоверно обратно пропорциональна экскреции Mg ($r=-0,58$, $p=0,049$) [45].

Уровни магния в суточной моче позволяют оценить насыщение магниевого депо организма при приеме магниесодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния. Например, в работе [46] сравнивалась относительная биодоступность аминокислотного хелата, цитрата и оксида магния при приеме 300 мг в сутки элементного магния в течение 60 суток в группе 46 здоровых добровольцев. По оценке 24-часовой экскреции Mg с мочой органические формы Mg цитрата характеризовались существенно большим всасыванием ($p=0,033$), чем MgO. При этом цитрат Mg приводил к наиболее высокой средней концентрации Mg сыворотки по сравнению с другими методами лечения следующих как при однократном приеме ($P=0,026$), так и после двухмесячного курса ($P=0,006$). Курсовой прием цитрата магния также привел к достоверному повышению уровней магния в слюне ($P=0,027$), а прием оксида магния не приводил к каким-либо различиям по сравнению с плацебо [46].

Заключение

Гиподиагностика дефицита магния (диагноз E 61.2 по МКБ-10) повсеместно распространена. Игнорирование диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) – ярко выраженный пример гиподиагностики. Отметим, что в настоящее время гиподиагностика – основная ошибка врачей в странах Западной Европы и Северной Америки, в которых медицина перешла полностью на коммерческую основу. Проведенный в недавней работе [47] анализ претензий пациентов к западным врачам показал, что каждый второй пациент жалуется на гиподиагностику (то есть на незамеченные врачами заболевания). Такие жалобы составляют от 26 до 63% от общего количества претензий. Наиболее распространенным результатом такого рода ошибок является смерть пациента: от 15 до 48%, а на втором месте ошибки врачей при назначении лекарств [47]. К сожалению, уровень магния чаще всего определяют в реанимации и при ведении интенсивной терапии, когда речь идет буквально о жизни и смерти пациента.

Поэтому в современных условиях при наличии гипомagneиевого питания и хронического стресса нельзя недооценивать важность достоверного установления диагноза «недостаточность магния» (E 61.2). Этот диагноз, как правило, не является изолированным, а коморбиден таким диагнозам, как избыточный вес, сахарный диабет, артериальная гипертония, желудочковая тахикардия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиазис, желчнокаменная болезнь, судороги, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и многие другие. При этих патологиях определение уровней магния в различных биосубстратах предоставляет врачу информацию, важную для разработки стратегии успешного ведения пациента.

Даже если взять столь противоречивый и малоинформативный показатель дефицита магния, как уровни Mg^{2+} в сыворотке крови, то постулируемые интервалы

нормы вроде пресловутых «0,65–1,05 ммоль/л» являются существенно заниженными. Помимо аргументов, приводимых в тексте статьи (необходимость анализа данных крупномасштабных исследований, использование современных методов анализа данных, необходимость одновременного определения уровня магния и в плазме, и в эритроцитах), приведем один наглядный пример. Сравним эти «нормы» для человека с нормами, которые используются, например, врачами-ветеринарами в повседневной практике. Зачастую хозяева домашних животных проявляют обостренный интерес к состоянию здоровья своего питомца, что обуславливает необходимость использования «нормальных» норм, а не искусственно

заниженных «референсных значений». Так вот, например, для кошек и собак используемые в центрах диагностики и профилактики болезней животных референсные интервалы значения уровня магния в сыворотке составляют 0,85(!)–1,15 ммоль/л (см., например [48]). Комментарии, как говорится, излишни.

С учетом коморбидности диагноза «недостаточность магния» (E 61.2) с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологиями, ожирением, диабетом и пр., результатов клинико-эпидемиологических исследований факторов риска этих заболеваний и данных фундаментальных исследований, нижняя граница концентрации магния в плазме крови не может быть ниже 0,80 ммоль/л (для лиц 18 лет и стар-

ше). По эпидемиологическим данным, достоверное снижение риска «болезней цивилизации» наблюдается при уровнях магния в плазме крови выше порогового значения в 0,82–0,83 ммоль/л. Поэтому широко известное значение 0,70 ммоль/л, давно уже используемое в качестве нижней границы интервала нормы магния в плазме крови, совершенно необоснованно и неприемлемо для своевременной диагностики дефицита магния. В то же время, в соответствии с результатами проведенных крупномасштабных исследований, известный интервал нормы содержания магния в эритроцитах (1,65–2,65 ммоль/л) является вполне приемлемым для своевременной диагностики дефицита магния. ■

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин, основы знаний. Издание 2-ое переработанное и дополненное. – М., МЦНМО, 2014. – 653 с.
2. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. // Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев и др. // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 22–28.
3. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П., Перетятко Л.П., Торшин И.Ю., Кузнецов Р.А., Громова О.А. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. Гинекология. – Том 15. – 2013. – С. 92–98.
4. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов (перевод с англ., под ред. В.В. Меньшикова). – М.: изд-во «Лабинформ», 2001. – С. 313–315.
5. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1987. – С. 266.
6. Святков И.С. Магний в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений. Дисс... д.м.н. – М., 1999. – С. 214.
7. <http://www.helix.ru/kb/ifem/06-031>.
8. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина, Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю. Влияние препарата Магне-В₆ на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. Трудный пациент. – 2008. – №2. – С. 2–8.
9. Kunkel H.O., Pearson P.B., Schweiqert B.S. *Y. Lab. And Clin. Med.* – 1947. – 32, 8. – P. 1027–1033.
10. Holasek A., Flaschka H., *Z. Physiol. Chem.*, 290; 57 (1952).
11. Cjessing L., *Tidsk. Norske Loegeforening*, 80; 494 (1960).
12. Воцул В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография. – Мн.: ВЭ-ВЭР, 2006. – 268 с.
13. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging, *Magnesium Research*. – 2009; 22 (4): 235–246.
14. Alberts B. *Molecular. Biology of the Cell* (3rd ed.). New York: Garland Publ., 1994. – P. 615.
15. Chubanov V., Waldeger S. Disruption of TRPM6/TRPM7 complex formation by a mutation in the TRPM6 gene causes hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004 Mar. 2; 101 (9): 2894–9.
16. www.invifro.ru.
17. Rubenowitz E., Molin I., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*. – 2000; 11 (4): 416–421.
18. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. *Фарматека*. – 2013. – №6 (259). – С. 116–129.
19. Лиманова О.А., Громова О.А., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Егорова Е.Ю., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Семенов В.А., Федотова Л.Э., Юдина Н.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. – 2014. – №2.
20. Delva P., Pastori C. Intralymphocyte free magnesium in patients with primary aldosteronism: aldosterone and lymphocyte

- magnesium homeostasis. *Hypertension*. – 2000 Jan; 35 (1 Pf 1): 113–7.
21. Delva P., Degan M., Trettene M., Lechi A. Insulin and glucose mediate opposite intracellular ionized magnesium variations in human lymphocytes. *J. Endocrinol.* – 2006 Sep; 190 (3): 711–8.
 22. Delva P., Pastori C., Degan M., Montesi G., Lechi A. Intralymphocyte free magnesium and plasma triglycerides. *Life Sci.* – 1998; 62 (24): 2231–40.
 23. Прозорова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А. Анализ взаимосвязей между эпилепсией, электролитным балансом и коморбидными заболеваниями у пациентов Кемерово и Кемеровской области методами интеллектуального анализа данных. *Журн. Неврологии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – №7.
 24. Эргашев Ю. Автореф. дис... канд. мед. наук (14.00, 07): Гигиеническая оценка влияния зубных протезов на состояние полости рта. – Иркутск, 2002.
 25. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Учебное пособие: Основы биохимии тканей и органов полости рта. – Ставрополь, 2012.
 26. Андрусишина И.Н. Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2009. – №2. – С. 107–113.
 27. Девятков И.А., Машканцева М.Ю., Ермишина Е.Ю. Влияние качества питьевой воды на содержание кальция и магния в слюне. Екатеринбург. V Международная научная конференция «Студенческий научный форум», 15 февраля–31 марта 2013 года.
 28. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. – Нижний Новгород, 1994. – 96.
 29. Постникова Л.Б. (RU), Алексеева О.П. (RU). Способ диагностики дефицита магния при внутренней патологии (патент РФ №2263316), 2003.
 30. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2010.
 31. Kolte A.P., Kolte R.A., Laddha R.K. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012 Jul; 16 (3): 350–3.
 32. Gradinaru I., Ghiciuc C.M., Popescu E. Blood plasma and saliva levels of magnesium and other bivalent cations in patients with parotid gland tumors. *Magnes. Res.* – 2007 Dec; 20 (4): 254–8.
 33. Archana E., Pai P., Prabhu B.K., Shenoy R.P. Altered biochemical parameters in saliva of pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *Neurochem. Res.* – 2012 Feb; 37 (2): 330–4.
 34. Brik R., Livnat G., Pollack S., Catz R., Nagler R. Salivary gland involvement and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis: novel observation in oligoarticular-type patients. *J. Rheumatol.* – 2006 Dec; 33 (12): 2532–7.
 35. Халезов А., Цалев Д. Атомно-эмиссионный анализ. – Л.: Медицина, 1983. – 200 с.
 36. Unkiewicz-Winiarczyk A., Bagniuk A. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2009 May; 128 (2): 152–60.
 37. Panhwar A.H., Kazi T.G., Afridi H.I. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013 Dec; 156 (1–3): 67–73.
 38. Kim Y.S. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *J. Korean Med. Sci.* – 2011 Oct; 26 (10): 1253–7.
 39. Lakshmi Priya M.D., Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011 Aug; 142 (2): 148–58.
 40. Kozielec T. The influence of magnesium supplementation on magnesium and calcium concentrations in hair of children with magnesium shortage. *Magnes. Res.* – 2001 Mar; 14 (1–2): 33.
 41. Morita H. Interrelationships between the concentration of magnesium, calcium, and strontium in the hair of Japanese schoolchildren. *Sci. Total Environ.* – 1986 Oct; 54: 95–105.
 42. Djurhuus M.S., Gram J., Petersen P.H., Klitgaard N.A., Bollerslev J., Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* – 1995 Oct; 55 (6): 549–58.
 43. Joosten M.M., Gansevoort R.T., PREVEND Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension*. – 2013; 61 (6): 1161–7.
 44. Schwartz B.F., Bruce J., Leslie S., Stoller M.L. Rethinking the role of urinary magnesium in calcium urolithiasis. *J. Endourol.* – 2001 Apr; 15 (3): 233–5.
 45. Gurlek A., Bayraktar M., Ozaltin N. Intracellular magnesium depletion relates to increased urinary magnesium loss in type I diabetes. *Horm. Metab. Res.* – 1998 Feb; 30 (2): 99–102.
 46. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res.* – 2003 Sep; 16 (3): 183–91.
 47. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. *B.M.J. Open*. – 2013 Jul 18; 3 (7).
 48. <http://veflabcenfr.ru>.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский алфавит. Современная лаборатория №2», №12, 2014 г., стр. 34–43.

Полиמודальные эффекты Актовегина у пациентов с высоким уровнем коморбидности



М.Н. Кочуева – д.м.н., профессор
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Проблема коморбидности кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), а также обусловленной этим полипрагмазии крайне актуальна в Украине. Хроническая гипоперфузия головного мозга из-за снижения сердечного выброса при сердечно-сосудистых заболеваниях ведет к развитию когнитивных нарушений, что делает необходимым назначение антигипоксантов.

Препарат Актовегин, обладающий нейротекторными, метаболическими и микроциркуляторными эффектами, улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), повышает скорость когнитивных реакций у больных энцефалопатией, достоверно улучшает память и концентрацию внимания у лиц с возрастными нарушениями памяти. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность и безопасность терапии Актовегином у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПНП).

Медикаментозное лечение больных с коморбидной патологией является одной из важных нерешенных проблем внутренней медицины.

К проблеме коморбидности

Под термином «коморбидность» понимают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов/заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по

времени. Коморбидность характеризуется высокой частотой встречаемости, особенно у пожилых пациентов, увеличением тяжести состояния и ухудшением прогноза, трудностями в диагностике, увеличением затрат ресурсов, необходимостью учета сочетаемости препаратов, снижением приверженности к лечению и повышением риска развития побочных эффектов медикаментов (Ф.И. Белялов, 2009).

Одним из нежелательных последствий коморбидности также является увеличение частоты полипрагмазии. Имеются данные о том, что при назначении двух лекарственных средств взаимодействия возникают у 6% пациентов, применение пяти препаратов повышает их частоту до 50%, а при использовании десяти препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает почти 100%.

Из-за возрастных особенностей фармакокинетики риск развития побочных реакций у больных пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых людей, а при применении трех и более препаратов он возрастает в 10 раз (А.П. Викторов, 2000; Л.В. Деримедведь и соавт., 2002).

К сожалению, проблема коморбидности является крайне актуальной в Украине.

Портрет современного взрослого украинского пациента представлен сочетанием наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: АГ (около 10,5 млн. человек, среди которых 4,6 млн. трудоспособных), ИБС (более 7,8 млн. в том числе 50 тыс. инфарктов миокарда – ИМ), ЦВЗ (110 тыс. инсультов) (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016). Количество пациентов с сахарным диабетом (СД) составляет около 2 млн., 95% из них приходится на СД 2 типа, при этом количество недиагностированных случаев больше в 3–5 раз. Около 80% пациентов с СД страдают ДПНП, разные степени которой диагностируются при обследовании практически у каждого пациента с СД 2 типа.

Кроме того, до 80% больных СД 2 типа имеют АГ, что увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и неблагоприятного прогноза. В целом СД увеличивает риск развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний у мужчин – в 2–3 раза, у женщин – в 3–5 раз (В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкий, 2016).

Когнитивные нарушения

Распространенность ЦВЗ за последнее десятилетие увеличилась в 2 раза: в настоящее время в Украине насчитывается около 2 млн. пациентов с данной патологией.

При этом существует определенная взаимосвязь между кардио- и цереброваскулярными заболеваниями: сердечно-сосудистые заболевания обуславливают снижение сердечного выброса, в результате чего развивается хроническая гипоперфузия головного мозга и, как следствие, когнитивные нарушения, крайней степенью которых является деменция (А.В. Бильченко, Л.Ф. Матюха, 2014).

Когнитивные нарушения – один из показателей тяжести хронической недостаточности мозгового кровообращения. Актуальность проблемы когнитивных расстройств сосудистого генеза обусловлена высокой распространенностью, тенденцией к увеличению доли людей пожилого и старческого возраста в популяции, а также возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества (И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно, 2006).

Факторами риска развития когнитивных нарушений сосудистого генеза являются АГ, СД, атеросклероз церебральных сосудов, ИБС; они и способствуют развитию хронической недостаточности мозгового кровообращения (Т.А. Ромазина, 2010).

По статистике, АГ страдает 26,4% взрослого населения планеты, при этом заболеванию часто сопутствует атеросклероз. Около 73% пациентов с длительным (>5 лет) течением АГ имеют легкие или умеренные когнитивные нарушения, которые, в свою очередь, являются одним из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени при АГ (А. Федорович, Г. Соболева, 2015).

Как остановить повреждение нервной ткани?

Атеросклероз сосудов головного мозга, АГ, диабетическая ан-

гиопатия – важнейшие причины гипоксии головного мозга. Поэтому для того, чтобы остановить повреждение нервной ткани, необходима коррекция кислородного гомеостаза – одного из главных элементов гомеостаза высших животных и человека. Он создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы. Сущность кислородного гомеостаза заключается в создании и поддержании оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию, в том числе в головном мозге.

Таким образом, недостаточное энергетическое обеспечение процессов биологического окисления, лежащее в основе гипоксии, обуславливает необходимость назначения пациентам с кардио- и цереброваскулярной патологией антигипоксантов.

Три группы эффектов Актовегина

Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят) на молекулярном уровне способствует ускорению процессов утилизации кислорода и глюкозы, тем самым повышая интенсивность энергетического метаболизма клеток и их устойчивость к гипоксии.

Актовегин обладает эффектами, которые можно разделить на три группы:

- нейротропными – снижение уровня оксидативного стресса нервной ткани и уменьшение апоптоза (М.В. Elmlinger et al., 2011);
- метаболическими – улучшение доставки и усвоения кислорода, улучшение утилизации глюкозы (F. Buchmayer et al., 2011);
- микроциркуляторными – улучшение капиллярного кровообращения, оптимиза-

ция микрогемодинамических процессов (А.А. Fedorovich, 2012).

Клиническая эффективность Актовегина при когнитивных нарушениях была подтверждена рядом плацебо-контролируемых двойных слепых исследований.

Терапия Актовегином у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью способствует улучшению концентрации внимания, мышления. Выраженность этих эффектов была достоверно выше в сравнении с плацебо. Курсовое лечение препаратом снижает повышенную утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность пожилых пациентов (W. Jansen et al., 1982).

Актовегин улучшает нарушенные когнитивные функции у пациентов с АГ и ИБС, способствуя повышению концентрации внимания (А.А. Федорович, Г.Н. Соболева, 2015).

У пациентов с энцефалопатией легкой и средней тяжести с когнитивными нарушениями Актовегин улучшает скорость когнитивных реакций по шкале SCAG (шкала гериатрической оценки Sandoz) и общее клиническое впечатление (W. Oswald et al., 1991).

У пациентов с возрастными нарушениями памяти на фоне применения Актовегина было зафиксировано достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, некоторых параметров мышления и самочувствия по сравнению с группой плацебо (B. Saletu et al., 1990).

Следует отметить, что Актовегин рекомендован Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії), утвержденным 21.12.2012 г. приказом Министерства здравоохранения Украины №1118 в качестве патогенетической терапии ДППП.

Результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности

и безопасности терапии Актовегином у пациентов с ДПНП (n=567) продемонстрировали положительные терапевтические эффекты препарата в отношении нейропатических симптомов, порога вибрационной чувствительности, сенсорной функции и качества жизни. Как известно, высокий порог вибрационной чувствительности является независимым прогностическим фактором образования трофических язв на ногах у пациентов с СД. Актовегин значительно снижает этот показатель, тем самым позитивно влияя не только на текущие симптомы, но и на прогноз (D. Ziegler et al., 2009, 2017).

Клинические «ниши» для рационального и обоснованного использования Актовегина в практике семейного врача

Показаниями к применению Актовегина являются:

- лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции;
- лечение нарушений периферического (артериального и венозного) кровообращения и их осложнений;
- лечение ДПНП.

Препарат обычно хорошо переносится, до сих пор не сообщалось о каких-либо межлекарственных взаимодействиях его с другими лекарственными средствами. При заболеваниях головного мозга сосудистого генеза, в зависимости от клинической картины и тяжести состояния больного, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата лечение начинают с дозы 10–50 мл (400–2000 мг) внутривенно (в/в) 1 р./сут. в течение 2 нед., затем доза составляет 1–2 таблетки (200–400 мг) 3 р./сут. на протяжении 4–6 нед.

При ДПНП Актовегин назначают в качестве патогене-

тической терапии в дозе до 2 г/сут. в/в №10 с последующим приемом пероральных лекарственных форм до 2 мес. Курсы проводят 2–3 раза в год.

Если рассматривать сферу применения Актовегина более широко и с учетом коморбидности, то этот препарат показан следующим группам пациентов:

- больные с ЦВЗ на фоне коморбидной патологии (атеросклероз + АГ + СД = полиорганный ишемия и дисметаболические расстройства);
- больные после острого нарушения мозгового кровообращения (реабилитационный период после инсульта);
- больные с ЦВЗ любой этиологии (гипертонической, атеросклеротической, диабетической);
- больные с СД и ДПНП;
- при когнитивном снижении, деменции.

По сравнению с другими метаболическими препаратами и их комбинациями применение Актовегина обеспечивает следующие преимущества:

- системные полиорганные антигипоксические эффекты;
- борьба с полипрагмазией за счет полимодальности эффектов препарата;
- доказанность эффективности при ДПНП, сосудистых поражениях головного мозга, нарушениях периферического кровообращения;
- снижение экономических затрат на лечение коморбидной патологии.

Клинический случай

Больной М., 52 года. Обратился в поликлинику для получения медицинского заключения о состоянии здоровья для трудоустройства.

Жалобы на общую умеренно выраженную слабость, одышку при обычных нагрузках, периодические боли в ногах, онемения

и зябкость стоп, чувство «ползания мурашек» по голеням и стопам.

Анамнез. Указанные симптомы беспокоят около двух лет, к врачам не обращался; профессиональные вредности отрицает. Перенесенные заболевания: грипп, острые респираторные заболевания, около 10 лет назад эпизод повышения уровня глюкозы в крови; с 47 лет повышение артериального давления (АД). Курит, алкоголем не злоупотребляет. Отец умер от ИМ в возрасте 50 лет, мать страдает АГ и СД.

Данные осмотра. Индекс массы тела – 32,5 кг/м², кожные покровы чистые, в области голеней и стоп – сухость и шелушение кожи, стопы холодные, пульсация на артериях стоп симметричная; уменьшение объема движений в голеностопных суставах и суставах пальцев (небольшая отечность стоп).

Тоны сердца аритмичные, экстрасистолы (желудочковые на слух, 2–3/мин.), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд./мин., АД – 175/100 мм рт. ст., акцент второго тона над аортой; над легкими – везикулярное дыхание; живот мягкий, безболезненный при пальпации; в остальном – без особенностей.

Предварительный диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень, сердечная недостаточность I стадии. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (III). Ожирение 1 степени. Под вопросом – ИБС, заболевание сосудов нижних конечностей, полинейропатия.

Лабораторные данные. Клинический анализ крови – без особенностей. Анализ мочи – без особенностей. Глюкоза крови (натощак) – 8,2 ммоль/л, HbA_{1c} – 7,3%. Креатинин – 90 мкмоль/л, общий холестерин – 6,7 ммоль/л, триглицериды – 1,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,9 ммоль/л; билирубин, АСТ и АЛТ в норме, инсулин – 78 Ед.

Инструментальные данные. Электrokардиография: синус-

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АКТОВЕГИН®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
№014324, 014325, 014326 от 4 апреля 2018
14956 от 11 мая 2018

Торговое название. Актовегин®.

Международное непатентованное название. Нет.

Лекарственная форма (инъекции). Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл и 10 мл.

Состав. 1 мл содержит, *активное вещество* – депротенинизированный гемодериват крови телят (в пересчете на сухое вещество)* 40.0 мг. *вспомогательное вещество:* вода для инъекций. *содержит около 26,8 мг натрия хлорида.

Описание. Прозрачный раствор желтоватого цвета

Лекарственная форма (таблетки). Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг.

Состав. Одна таблетка покрытая оболочкой содержит: *активное вещество:* депротенинизированный гемодериват крови телят - 200,00 мг. *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, повидон – (К 90), магния стеарат, тальк. *состав оболочки:* сахараза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминиевый (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К-30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк.

Описание. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, блестящие.

Фармакотерапевтическая группа. Прочие гематологические препараты.

Код АТХ В06АВ.

Фармакологические свойства. Фармакокинетика (Инъекции).

Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. Актовегин® обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения.

Фармакокинетика (Таблетки). Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например, печеночная или почечная недостаточность, изменения метаболизма, связанные с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

Фармакодинамика. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Актовегин® – антигипоксант, оказывающий три вида эффектов: метаболический, нейропротективный и микроциркуляторный. Актовегин® повышает поглощение и утилизацию кислорода; входящие в состав препарата инозитол фосфо-олигосахариды положительно влияют на транспорт и утилизацию глюкозы, что приводит к улучшению энергетического метаболизма клеток и снижению образования лактата в условиях ишемии. Активность препарата Актовегин® подтверждена путем измерения увеличенного поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Рассматривается несколько путей реализации нейропротективного механизма действия препарата. Актовегин® препятствует развитию апоптоза, индуцированного пептидом бета-амилоида (Aβ25-35).

Актовегин® модулирует активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления в центральной и периферической нервной системе. Другой механизм действия связан с ядерным ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP). PARP играет важную роль в выявлении и репарации повреждений одноцепочечной ДНК, однако чрезмерная активация фермента может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Актовегин® ингибирует активность PARP, что приводит к функциональному и морфологическому улучшению состояния центральной и периферической нервной системы. Положительными эффектами препарата Актовегин®, влияющими на процессы микроциркуляции и на эндотелий, являются увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение перикапиллярной зоны, снижение миогенного тонуса прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, снижение степени артериоловеноулярного шунтирующего кровотока с преимущественной циркуляцией крови в капиллярном русле и стимуляция функции эндотелиальной синтазы оксида азота, влияющей на микроциркуляторное русло. Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН). У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов. В ходе различных исследований было установлено, что эффект препарата Актовегин® наступает не позднее, чем через 30 минут после его приема. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения. Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН). У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению. В составе комплексной терапии:

-симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; -симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; -симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН).

Способ применения и дозы (инъекции). Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриаартериально. Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась вверх. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку. В зависимости от степени тяжести клинической картины, сначала следует вводить по 10–20 мл препарата внутривенно или внутриа­рте­риально ежедневно; для дальнейшего лечения по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно, ежедневно или несколько раз в неделю. Для инфузионного введения от 10 до 50 мл препарата следует добавить к 200–300 мл основного раствора (изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). Скорость инфузии около 2 мл/мин. Для внутримышечных инъекций используют не более 5 мл препарата, который следует вводить медленно, поскольку раствор является гипертоническим. *Постинсультные когнитивные нарушения.* В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. *Деменция.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель. *Нарушения периферического кровообращения и их последствия.* По 800–2000 мг в сутки внутриа­рте­риально или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 недель. *Диабетическая полинейропатия.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Способ применения и дозы (таблетки)

Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды перед едой. *Постинсультные когнитивные нарушения.* В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. *Деменция.* По 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 20 недель. *Нарушения периферического кровообращения и их последствия.* По 1–2 таблетки 3 раза в день (600–1200 мг/день). Продолжительность лечения от 4 до 6 недель. *Диабетическая полинейропатия.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Побочные действия. Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); не известно (не может быть оценена по имеющимся данным). *Нарушения со стороны иммунной системы.* Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока). *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Редко: крапивница, внезапное покраснение.

Противопоказания: - гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®; - общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; - детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия. Не установлены.

Особые указания (Инъекции). Парентеральное введение препарата следует проводить в стерильных условиях. Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (тест на гиперчувствительность). **Особые указания (Общие).** *Клинические данные.* В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARTEMIDA (NCT01582854), целью которого было изучение терапевтического эффекта препарата Актовегин® в отношении когнитивных нарушений у 503 пациентов с ишемическим

инсультом, общая частота серьезных нежелательных явлений и смерти была одинаковой в обеих группах лечения. Хотя частота повторных ишемических инсультов была в пределах ожидаемой в данной популяции пациентов, было зафиксировано большее число случаев в группе, принимавшей препарат Актовегин®, по сравнению с группой плацебо, однако данное различие было статистически незначимо. Взаимосвязи между случаями повторного инсульта и исследуемым препаратом установлено не было. *Применение у пациентов детского возраста.* В настоящее время данные о применении препарата Актовегин® у лиц детского возраста отсутствуют, поэтому его применение у данной группы лиц не рекомендуется. *С осторожностью.* Беременность и период грудного вскармливания. *Применение при беременности и в период лактации.* Актовегин® следует применять только в тех случаях, когда терапевтическая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Не установлено.

Передозировка. Нет данных по возможности передозировки препаратом Актовегин®. На основе фармакологических данных никакие дополнительные нежелательные эффекты не ожидаются.

Форма выпуска и упаковка (Инъекции). По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома. По 5 ампул вкладывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия. Для ампул объемом 2 мл и 5 мл маркировка наносится на поверхность стекла ампулы или на этикетку, наклеивающуюся на ампулу. Для ампул объемом 10 мл маркировка наносится на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Форма выпуска и упаковка (Таблетки). По 50 таблеток помещают во флаконы темного стекла, завинчивающиеся крышками, снабженные контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения. 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель и упаковщик (Инъекции). Такеда Австрия ГмбХ., Австрия. Ст. Питер штрассе 25, 4020 Линц, Австрия/ St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Производитель (Таблетки). «Такеда ГмбХ», Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия. «Takeda GmbH», Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germany

Владелец регистрационного удостоверения. ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия, 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. «Takeda Pharmaceuticals» LLC, 2, Bl.1, Usacheva street, Moscow, 119048, Russia.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



совый ритм, ЧСС – 87 уд./мин., признаки гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (индекс Соколова-Лайона = 43). Желудочковые экстрасистолы.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие без особенностей; увеличен ЛЖ сердца. Аорта уплотнена, развернута.

Ультразвуковое исследование сердца: атеросклероз аорты, признаки гипертрофии ЛЖ (индекс массы миокарда – 142 г/м²). Комплекс «интима-медиа» – 1,15 мм, фракция выброса ЛЖ – 57%.

Консультация сосудистого хирурга: признаков облитерирующих заболеваний артерий не выявлено. Венозные сосуды без особенностей.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация невропатолога: дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза (гипертоническая, дисметаболическая и атеросклеротическая) с умеренно выраженным когнитивным дефицитом; ДПНП.

Клинический диагноз. Гипертоническая болезнь, II стадия, 2 степень. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. Сердечная недостаточность I стадии с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. СД 2 типа, впервые выявленный. ДПНП. Ожирение 1 степени. Очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (IV).

Лечение. Немедикаментозная коррекция факторов риска,

ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут., аторвастатин – 20 мг/сут., рамиприл – 10 мг/сут., амлодипин 2,5 мг 2 р./сут.

При недостаточном антигипертензивном эффекте увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут. и/или назначение индапамида.

Для лечения ДПНП в соответствии с Унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» назначен Актовегин – 1000 мг в/в №10, далее по 2 таблетки 3 р./сут. курсом 2 мес., курсы повторять через 3 мес. ■

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов



Р.В. Бузунов¹, А.Д. Пальман², А.Ю. Мельников³, В.М. Авербух³, И.М. Мадаева⁴, А.Н. Куликов⁵

¹ Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента РФ, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва

³ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, г. Москва

⁴ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск

⁵ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Представлены основанные на международном опыте и систематическом обзоре литературы клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у взрослых – первое в России руководство для практических врачей по этому заболеванию, подготовленное профессиональным сообществом врачей-специалистов в области медицины сна. Рассмотрены ключевые понятия, диагностические критерии и классификация по степени тяжести СОАС, охарактеризованы типы диагностического оборудования, которое может быть использовано для выявления дыхательных нарушений во время сна, проанализированы различные методы лечения СОАС.

Ключевые слова: апноэ сна, синдром обструктивного апноэ сна, полисомнография, респираторная полиграфия, лечение апноэ, СИПАП-терапия.

R.V. Buzunov¹, A.D. Palman², A.Yu. Melnikov³, V.M. Averbukh³, I.M. Madayeva⁴, A.N. Kulikov⁵

¹ Clinical Sanatorium «Barvika» of the Business Administration of the President of the RF, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

³ Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology FMBA of Russia, Moscow

⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine

Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of obstructive sleep syndrome in adults, based on international experience and systematic literature review, are the first in Russia guideline on this disease for practical physicians, prepared by the professional community of experts in sleep medicine. Key concepts, diagnostic criteria, classification by severity, classification of diagnostic equipment and various management of obstructive sleep apnea syndrome in adults are considered.

Keywords: sleep apnea, obstructive sleep apnea, polysomnography, respiratory polygraphy, apnea treatment, CPAP.

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является одним из наиболее распространенных патологических состояний, непосредственно связанных со сном, и количество страдающих им пациентов в экономически развитых странах продолжает прогрессивно увеличиваться. В отсутствие адекватной и своевременной медицинской помощи СОАС приводит не только к значительному ухудшению качества жизни

ни больного, но и к большому числу негативных медико-социальных последствий, включая высокий риск тяжелой сердечно-сосудистой патологии и возрастающую вероятность дорожно-транспортных происшествий. Вместе с тем на сегодняшний день разработаны инструменты для точной диагностики и методы эффективного лечения СОАС [1–4].

Настоящие рекомендации по диагностике и лечению СОАС у взрослых пациентов – первое в Рос-

сийской Федерации практическое руководство, разработанное на уровне всероссийской профессиональной организации врачей-сомнологов и направленное на стандартизацию деятельности отечественных специалистов, занимающихся респираторной медициной сна. Рекомендации были предложены членами научного совета Российского общества сомнологов, прошли обсуждение с участием всех членов общества, были рассмотрены и утверждены на

IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (2018).

Авторы рекомендаций выполнили систематический обзор литературы, представленной в базе данных PubMed и российской научной электронной библиотеке Elibragu.ru, а также проанализировали текущие рекомендации Американской академии медицины сна, Американского торакального общества, Американской академии стоматологической медицины сна, Канадского торакального общества, Европейского респираторного общества и ряда других врачебных организаций и ассоциаций [5–30]. Некоторые рекомендации, содержащиеся в этих документах, были перенесены в настоящее руководство с небольшими изменениями или без таковых. На основании собственного практического опыта авторы постарались максимально актуализировать и адаптировать существующую мировую практику к реальным условиям работы российских специалистов в области медицины сна. Выводы, полученные в результате этой работы, представляют собой согласительный документ и оформлены в виде настоящих рекомендаций.

Для обозначения уровня значимости приведенных рекомендаций была использована следующая доказательная база.

Стандарт. Основывается на результатах целого ряда рандомизированных контролируемых исследований и крупных мета-анализов. В большинстве случаев совпадает со стандартами, принятыми в странах Западной Европы и Северной Америки.

Рекомендация. Основывается на результатах отдельных рандомизированных контролируемых, большом числе нерандомизированных неконтролируемых или наблюдательных исследований и прошло проверку многолетней клинической практикой.

Мнение. Основывается на отдельных нерандомизированных неконтролируемых или наблюдательных исследованиях, описании случаев и

личном практическом опыте авторов данных рекомендаций.

Ключевые понятия, определения и классификация

СОАС – нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом и фрагментацию сна, сопровождается храпом и избыточной дневной сонливостью [15].

Согласно существующему определению, обструктивное апноэ – дыхательная пауза во время сна с отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью 10 секунд и более на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [8]. Обструктивное апноэ завершается реакцией активации – микропробуждением головного мозга. Смешанное апноэ, начинающееся как центральное с исчезновения носоротового воздушного потока и дыхательных усилий, но в дальнейшем характеризующееся возобновлением дыхательных усилий, исходя из существующих на сегодняшний день представлений о физиологии нарушений дыхания во время сна, следует приравнять по клиническому значению к обструктивному. Необходимо иметь в виду, что часть эпизодов апноэ, которые не сопровождаются визуально различимыми при записи полисомнографии или респираторной полиграфии дыхательными движениями грудной клетки и брюшной стенки и поэтому классифицируются как центральные, в некоторых случаях также могут носить обструктивный характер. Это объясняется тем, что у некоторых пациентов рефлекторно происходит прекращение дыхательных усилий в ответ на обструкцию верхних дыхательных путей или для регистрации сигнала дыхательных движений просто не хватает чувствительности соответствующих датчиков. В связи с

этим, если полиграфическая картина центральных апноэ регистрируется преимущественно в положении пациента на спине, а возобновление дыхания сопровождается храпом, есть вероятность, что они также исходно носят обструктивный характер (*рекомендация*).

Обструктивное гипопноэ характеризуется уменьшением носоротового воздушного потока на 30% и более по сравнению с исходным в течение не менее 10 секунд в сочетании со снижением сатурации кислородом на 3% и более и/или реакцией активации. Типичные признаки обструктивного гипопноэ: храп, уплощение кривой воздушного потока на вдохе и торакоабдоминальный парадокс (противофазные движения грудной клетки и брюшной стенки) во время события. При отсутствии пищеводного датчика давления дифференцировка обструктивного и центрального гипопноэ может быть затруднена и не является обязательной (*стандарт*) [7].

Респираторные эпизоды, включающие визуально различимое изменение воздушного потока и увеличение дыхательных усилий в сочетании с реакцией активации и при этом не достигающие критериев гипопноэ, называют микропробуждениями, связанными с дыхательными усилиями. Регистрация этих дыхательных событий при полисомнографии не является обязательной [7].

Ниже представлены диагностические критерии СОАС [15].

1. Присутствует хотя бы один симптом из перечисленных ниже.
 - 1) Неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница.
 - 2) Пробуждение с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья.
 - 3) Постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна, со слов окружающих.
2. При полисомнографии или респираторной полиграфии выявляются следующие обструктивные события.
 - 1) Пять и более любых обструктивных респираторных со-

бытий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) в сочетании с критериями пункта А, или

- 2) 15 и более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) независимо от наличия критериев пункта А.

Степень тяжести СОАС оценивают на основании индекса апноэ – гипопноэ (ИАГ) или индекса дыхательных расстройств (ИДР) [11]. ИАГ – среднее суммарное количество апноэ и гипопноэ за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии). ИДР – среднее суммарное количество всех дыхательных событий (апноэ, гипопноэ и микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями) за час сна (при полисомнографии). Из текста должно быть понятно, с помощью какого диагностического метода (полисомнографии или респираторной полиграфии) рассчитан тот или иной индекс (*стандарт*) [15]. Следует принимать во внимание, что частота респираторных событий по результатам респираторной полиграфии может недооцениваться. Это связано с тем, что не учитывается время бодрствования во время исследования и не регистрируются дыхательные события (гипопноэ и микропробуждения, связанные с дыхательными усилиями), сопровождающиеся реакциями активации при отсутствии значимых десатураций (*стандарт*) [31, 32].

В таблице 1 представлена классификация СОАС по степени тяжести (*стандарт*), которая не просто отражает мнение ряда экспертов, но имеет клиническое обоснование. Полученные в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях данные свидетельствуют о том, что именно после пяти патологических респираторных событий за час сна обычно появляется и постепенно прогрессирует характерная для СОАС клиническая симптоматика.

Таблица 1. Классификация СОАС по степени тяжести (*стандарт*)

Степень тяжести	ИАГ/ИДР
Норма	Менее 5
Легкая степень	5–14
Средняя степень	15–29
Тяжелая степень	30 и более

При ИАГ \geq 15 начинает увеличиваться связанный с апноэ сна риск сердечно-сосудистых и обменных нарушений. При ИАГ \geq 30 значительно возрастает вероятность возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводящих к смертельному исходу.

Следует подчеркнуть, что между величиной ИАГ и выраженностью субъективной симптоматики существует достаточно слабая корреляционная связь. В ряде случаев пациенты с весьма умеренными расстройствами дыхания во время сна могут описывать характерную клиническую картину СОАС, в то время как некоторые больные со значительно большим числом эпизодов апноэ, напротив, предъявляют минимум жалоб. Кроме того, все данные о связи между СОАС и разнообразными сердечно-сосудистыми осложнениями получены на основании оценки величины ИАГ, а связь между субъективной симптоматикой, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью не установлена. Необходимо также иметь в виду, что характерные для СОАС жалобы, и в первую очередь дневная сонливость, неспецифичны и широко распространены в популяции. Поэтому при оценке тяжести СОАС надо прежде всего ориентироваться на величину ИАГ или ИДР и только потом – на клинические проявления заболевания (*стандарт*) [11, 12, 23].

Диагностика

Большое число заболеваний может сопровождаться жалобами на нарушения сна и разнообразными сопутствующими дневными симптомами, включая дневную сонливость. Изолированная оценка внешних проявлений болезни в ходе непосредственного опроса больного или

опосредованно с помощью разработанных для первичного выявления пациентов с обструктивным апноэ сна специальных опросников не может быть основанием для окончательной постановки диагноза СОАС (*стандарт*) [9, 33]. Несмотря на то, что в типичных случаях можно с достаточной высокой вероятностью заподозрить это заболевание на основании имеющихся у пациента симптомов и признаков, на данный момент нет достоверного способа чисто клинической диагностики СОАС, и диагноз обязательно должен быть подтвержден инструментальными методами исследования (*стандарт*) [11]. Решение о необходимости специализированного обследования и его объеме может основываться на первичном анализе клинической картины заболевания в целом и результатах некоторых инструментальных методов обследования, например, суточного мониторинга электрокардиограммы или артериального давления (*стандарт*) [9].

Существует целый ряд значительно отличающихся друг от друга по техническим характеристикам диагностических устройств, позволяющих объективно измерять различные параметры дыхания во время сна и с той или иной точностью выявлять имеющиеся респираторные нарушения. Чаще всего это оборудование подразделяют на четыре типа (табл. 2) [10, 34, 35].

Наиболее точным методом диагностики СОАС является стационарная полисомнография под контролем персонала (*стандарт*) [10], которая проводится в условиях сомнологического центра. Полисомнография в автономном режиме с использованием портативных устройств и без наблюдения персонала во время ис-

Таблица 2. Классификация диагностического оборудования, которое потенциально может быть использовано для диагностики дыхательных нарушений во время сна

Тип	Наименование	Регистрируемый показатель	Характеристика	Решаемая задача
1	Стационарная полисомнография под контролем персонала	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Проводится в условиях сомнологического центра под постоянным контролем медицинского персонала и с синхронизированной видеозаписью	Диагностика СОАС у любых больных. Определяется ИАГ или ИДР
2	Автономная полисомнография	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Проводится как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно, без наблюдения медицинского персонала, видеозапись может отсутствовать	Диагностика СОАС у большинства больных. Определяется ИАГ или ИДР
3	Респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторингирование)	Параметры дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, иногда движений конечностей, положения тела	Проводится как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно, без наблюдения медицинского персонала, видеозапись обычно отсутствует	Диагностика СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью. Определяется ИАГ
4	Респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия	Воздушный назальный поток и сатурация крови кислородом или только сатурация крови кислородом	Обычно проводится вне сомнологического центра	Скрининг СОАС. В отдельных случаях позволяет поставить достоверный диагноз. Определяется ИАГ или индекс десатурации

следования может выполняться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Полисомнография включает в себя одновременную регистрацию таких параметров, как электроэнцефалограмма, электроокулограмма, подбородочная электромиограмма, назальный (при помощи носовых канюль) и ороназальный (при помощи термистора) воздушный поток, торакоабдоминальные дыхательные усилия, электрокардиограмма, сатурация крови кислородом, положение тела, электромиограмма нижних конечностей. Это единственная на сегодняшний день методика, позволяющая не просто выявить патологические респираторные события, но и соотнести их с истинной продолжительностью и структурой сна. В результате такого исследования можно получить величину ИАГ или при регистрации микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями, ИДР [8].

Респираторная полиграфия (кардиореспираторное и респираторное мониторингирование), проводимая как в стационаре, так и амбулаторно, в первую очередь предназначена для подтверждения диагноза СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью выраженного (средней или тяжелой степени) СОАС (*стандарт*) [10, 31, 34]. Основным недостатком метода является невозможность объективизировать процесс сна. Полученный в итоге ИАГ потенциально может оказаться меньше, чем ИАГ, выявленный при полисомнографии. У пациентов с очень тяжелой обструкцией это не приводит к недооценке степени тяжести СОАС и изменению тактики лечения, но по мере уменьшения выраженности нарушений дыхания вероятность недооценки степени тяжести или даже ложноотрицательного результата возрастает.

Под высокой претестовой вероятностью следует понимать соче-

тание избыточной дневной сонливости как минимум с двумя из трех критериев:

- 1) постоянный громкий храп;
- 2) остановки дыхания во сне, которые замечают окружающие, и/или пробуждения с одышкой или удушьем;
- 3) артериальная гипертензия (*рекомендация*).

Кроме того, портативные кардиореспираторные системы также могут достоверно выявлять клинически значимый СОАС и при исходно низкой претестовой вероятности (*рекомендация*), но при этом не позволяют исключить наличие СОАС, в том числе средней и тяжелой степени (*стандарт*) [10, 36].

В нашей стране под кардиореспираторным мониторингом традиционно понимают такой вариант респираторной полиграфии, при котором в числе прочего регистрируется электрокардиограмма. Если оценивается только частота

пульса на основании пульсоксиметрии, то говорят о респираторном мониторинге. Применительно к диагностике СОАС эта разница не существенна, а использование такой классификации не обязательно (*мнение*).

На сегодняшний день представлено множество моделей кардиореспираторных и респираторных мониторов от разных производителей, которые по формальным критериям могут быть отнесены к устройствам третьего типа. Минимально достаточный набор регистрируемых параметров предполагает оценку назального воздушного потока с помощью носовой канюли, регистрацию дыхательных усилий посредством индуктивной плетизмографии и сатурации крови кислородом (*стандарт*) [14, 31]. Предпочтительно использовать два торакоабдоминальных ремня, позволяющих по отдельности оценить дыхательные усилия в области груди и живота, однако наличие только одного ремня также приемлемо (*рекомендация*).

Основным препятствием для использования респираторной полиграфии при диагностике СОАС следует считать жалобы пациента на выраженные нарушения иницирования и поддержания сна. Из-за того, что нельзя оценить реальное время сна при сочетании вероятного СОАС и инсомнии, может существенно недооцениваться тяжесть нарушений дыхания во сне и изначально снижаться ценность результатов исследования у этой категории больных (*стандарт*). Кроме того, на результат кардиореспираторного или респираторного мониторинга может повлиять наличие у пациента коморбидных патологических состояний, сопровождающихся не-обструктивными нарушениями дыхания во время сна: центральными апноэ, гиповентиляцией и гипоксемией (*стандарт*) [10].

Респираторные мониторы с двумя каналами регистрации данных (воздушный поток и сатурация) уступают по информативности устройствам третьего типа. Однако на практике нередко складывается ситуация, когда другие инструмен-

тальные методы диагностики СОАС недоступны. В тех случаях, когда претестовая вероятность выраженного СОАС высока и отсутствуют тяжелые коморбидные состояния, респираторное мониторирование без оценки дыхательных усилий можно рассматривать в качестве приемлемой и достоверной диагностической методики наравне с устройствами третьего типа (*мнение*).

Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия позволяет выявлять связанные с СОАС повторяющиеся десатурации, но не обладает достаточной чувствительностью для диагностики СОАС, не фиксирует дыхательные события как основной клинический признак СОАС и не дает определять степень тяжести СОАС (за исключением тяжелых случаев). Этот метод может быть использован для инструментального скрининга, но не рекомендуется для рутинной диагностики СОАС (*стандарт*) [27, 36].

Анализ результатов, полученных с помощью любого из существующих диагностических методов, должен в обязательном порядке проводить специалист, имеющий достаточную квалификацию в области респираторной медицины сна (*стандарт*). Использование медицинских заключений, основывающихся только на автоматической компьютерной расшифровке результатов исследования, неприемлемо (*стандарт*) [8, 10, 27].

Широкая распространенность в популяции обструктивных нарушений дыхания во время сна и отсутствие реальной возможности провести углубленное обследование всем потенциально нуждающимся в этом больным обуславливают необходимость разработки оптимальных принципов диагностики СОАС. Одним из них может быть широкое использование более простых и доступных диагностических методов. На практике этот подход обозначается как поэтапное выявление СОАС. Данная концепция ступенчатой диагностики предполагает, что на первом этапе лечащий врач оценивает клиническую картину заболевания и имеющийся риск СОАС

при помощи стандартного осмотра, сбора анамнеза и опросников. Дополнительным скрининговым методом может быть компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия. Затем пациентам с высокой претестовой вероятностью выраженного СОАС и минимальным числом факторов, способствующих как ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам, проводится кардиореспираторное или респираторное мониторирование. Если выявляется выраженная степень СОАС и предполагается неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (Constant Positive Airway Pressure, СИПАП-терапия), на этом диагностика может быть закончена. При отсутствии высокой претестовой вероятности, наличии факторов, препятствующих проведению кардиореспираторного и респираторного мониторинга, а также в тех случаях, когда необходимо уточнить степень тяжести СОАС и рассматриваются варианты лечения, отличные от СИПАП-терапии, пациента следует направить на полисомнографию (*рекомендация*). Это не означает, что полисомнографию нельзя использовать в качестве диагностической процедуры первой линии для диагностики СОАС у всех пациентов в тех случаях, когда это возможно.

Лечение

Целью лечения СОАС являются нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна (*стандарт*) [21, 23].

Перед началом лечения пациент должен пройти адекватное обследование для подтверждения диагноза и уточнения степени тяжести СОАС, так как тяжесть заболевания в значительной степени определяет выбор дальнейшей тактики. Начало любого лечения только на основании клинических признаков недопустимо (*стандарт*). В обязательном и интенсивном лечении нуждаются пациенты с тяжелой степенью СОАС (*стандарт*), при легкой и средней

степени тяжести СОАС решение о необходимости активной терапии и ее объеме принимается индивидуально (*рекомендация*). При этом важно предупреждать прогрессирование СОАС, включая меры по устранению постоянного громкого храпа и избыточной массы тела (*рекомендация*) [23, 37].

Своевременно начатое, по показаниям и правильно проводимое лечение СОАС приводит к уменьшению или устранению дневной сонливости, улучшению качества жизни, а также к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой и общей заболеваемости и смертности (*стандарт*) [11, 12]. Адекватное лечение СОАС должно быть обязательной составляющей терапии таких ассоциированных с апноэ сна патологических состояний, как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертония, нарушения сердечного ритма и проводимости, сахарный диабет второго типа (*стандарт*) [23].

На сегодняшний день существуют следующие основные подходы к лечению СОАС: снижение массы тела при ожирении, неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия) с различными модификациями, внутриротовые устройства и хирургическая коррекция обструкции верхних дыхательных путей, каждый из которых имеет область применения и ограничения (*стандарт*) [11, 23]. Позиционная терапия (методы, устраняющие сон на спине) может быть использована у пациентов с выраженной позиционной зависимостью (*рекомендация*) [26, 38]. Метод электростимуляции подъязычного нерва, эффективный при различной степени тяжести СОАС, особенно при ведущей роли снижения тонуса мышц глотки в патогенезе СОАС (*рекомендация*) [39], остается дорогостоящим и недоступным в Российской Федерации. Другие методы лечения в настоящее время не могут рассматриваться как эффективные при СОАС.

Снижение массы тела

Одним из основных факторов, приводящих к возникновению

СОАС, является ожирение, поэтому у всех больных с избыточной массой тела следует добиваться снижения веса. Одного лишь значительного похудения бывает достаточно для устранения или существенного уменьшения нарушений дыхания во время сна (*стандарт*) [40]. Несмотря на то, что не во всех случаях снижение веса приводит к достаточному уменьшению степени тяжести СОАС, постепенная контролируемая нормализация массы тела положительно сказывается на состоянии здоровья в целом.

Консервативные мероприятия, направленные на снижение веса, особенно при морбидном ожирении, часто оказываются недостаточно эффективными. Хирургическая коррекция ожирения (бариатрическая хирургия) обычно дает выраженные результаты по снижению веса. Целесообразность использования бариатрической хирургии в качестве метода лечения СОАС представляется достаточно спорной, учитывая высокий риск различных осложнений при любом хирургическом вмешательстве у этой категории пациентов. Бариатрическая хирургия является методом выбора при лечении резистентного к консервативному лечению морбидного ожирения, а не способом коррекции СОАС. В то же время наличие СОАС необходимо учитывать при принятии решения о проведении бариатрического хирургического вмешательства. У пациентов с выраженной степенью СОАС такая операция требует обязательного использования СИПАП- или БиПАП-терапии в пред- и послеоперационном периоде (*стандарт*) [37].

Неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия и ее модификации)

СИПАП-терапия создает пневматический каркас, предупреждающий смыкание верхних дыхательных путей во время сна. СИПАП-терапия является наиболее эффективным и безопасным методом лечения СОАС средней и тяжелой степени (*стандарт*). Рутинное использование СИПАП-терапии у пациентов с легким

СОАС не рекомендуется (*рекомендация*) [11, 17, 22, 23].

Аппараты, обеспечивающие вентиляционную поддержку двумя или тремя уровнями положительного давления (БиПАП- и ТриПАП-терапия), могут оказаться полезными при плохой переносимости высокого уровня положительного давления воздушного потока, а также при сочетании СОАС с синдромами альвеолярной гиповентиляции/гипоксемии во сне (при выраженном ожирении, хронической обструктивной болезни легких, нервно-мышечных заболеваниях, патологии грудной клетки и др.) (*стандарт*) [17].

Адаптивная сервовентиляция может использоваться для лечения сочетания СОАС с синдромами центрального апноэ сна (*рекомендация*) [41]. Этот метод в настоящее время не рекомендуется применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%) (*рекомендация*) [5].

Абсолютных противопоказаний к лечению СОАС методами вспомогательной вентиляции во время сна не существует (*стандарт*) [17]. С осторожностью такое лечение следует назначать при буллезной эмфиземе легких, наличии в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, утечек спинномозговой жидкости, рецидивирующем синусите, рецидивирующих глазных инфекциях, тяжелой дыхательной недостаточности, которая может потребовать интубации и дальнейшей искусственной вентиляции легких, выраженной гипотонии, выраженной дегидратации, частых носовых кровотечений, предшествующих хирургических вмешательствах на головном мозге, среднем или внутреннем ухе.

СИПАП-терапия может применяться как с постоянным, фиксированным в течение всей ночи давлением воздушного потока, так и с автоматической регулировкой давления в зависимости от характеристик дыхания пациента (авто-СИПАП-терапия) [21]. Авто-СИПАП-терапия почти не уступает по эффективности

СиПАП-терапии с фиксированным давлением (*рекомендация*), уменьшает нагрузку давлением воздушного потока, особенно при выраженной позиционной зависимости или зависимости обструкции от стадий сна, и обычно более комфортна. Следует учитывать, что эффективность использования авто-СиПАП-аппаратов разных производителей у одного и того же пациента может отличаться в связи с различными алгоритмами регулировки работы этих аппаратов (*рекомендация*). Если количество центральных дыхательных событий (при комплексном апноэ сна, хронической сердечной недостаточности, неврологических расстройствах и др.) существенно, то авто-СиПАП-терапия при некоторых алгоритмах работы может оказаться неэффективной, и в этих случаях требуется использование аппаратов с фиксированным давлением дыхательного потока [42].

Традиционно проводится ручная титрация параметров СиПАП-терапии подготовленным персоналом в течение одной ночи в условиях сомнологического центра под контролем полисомнографии (*стандарт*) [18]. Ручная титрация параметров СиПАП-терапии под контролем кардиореспираторного мониторинга также возможна (*рекомендация*). Ручная титрация предпочтительна при большей степени тяжести СОАС, вероятности высокого уровня давления воздушного потока для коррекции дыхательных нарушений, при выраженной степени гипоксемии во сне по данным диагностического исследования, при сочетании СОАС с синдромами гиповентиляции/гипоксемии во сне (*стандарт*). Ручная титрация также может быть более эффективной при необходимости контроля за поведением пациента во время пробной терапии, при его эмоциональной лабильности, наличии хронической инсомнии (*мнение*).

У пациентов без выраженной коморбидности допустим автоматический подбор параметров СиПАП-терапии, а в некоторых случаях – переход на БиПАП-терапию при помощи авто-СиПАП- и авто-БиПАП-аппаратов, в том числе в амбулаторном режиме (*рекомендация*)

NB Рекомендации по автоматической титрации параметров СиПАП-терапии

1. Не следует использовать авто-СиПАП-аппараты для диагностики СОАС.
2. Не следует использовать авто-СиПАП-аппараты для титрации и длительного лечения:
 - у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, тяжелыми легочными заболеваниями (например, хронической обструктивной болезнью легких), предполагаемыми ночными десатурациями, не связанными с СОАС (например, синдром гиповентиляции при ожирении);
 - пациентов, которые не храпят (из-за операции на мягком небе или по естественным причинам);
 - пациентов, которые страдают синдромами центрального апноэ сна.
3. Не следует использовать авто-СиПАП-аппараты для титрации лечебного давления по протоколу разделенной ночи (совмещения в течение одной ночи диагностики СОАС при помощи полисомнографии и титрации лечебного давления при помощи СиПАП-аппарата).
4. Авто-СиПАП-аппараты могут использоваться под контролем медперсонала и полисомнографии для определения фиксированного лечебного давления и его последующей установки в стандартных СиПАП-аппаратах для лечения СОАС средней и тяжелой степени.
5. Авто-СиПАП-аппараты могут использоваться для инициирования и проведения лечения в автоматическом режиме без текущего контроля персоналом у пациентов с СОАС средней и тяжелой степени без значимой коморбидности (хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, синдромов центрального апноэ сна или синдромов гиповентиляции).
6. Авто-СиПАП-аппараты могут использоваться без текущего контроля персоналом для определения фиксированного лечебного давления у пациентов с СОАС средней и тяжелой степени без значимой коморбидности (хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, синдромов центрального апноэ сна или синдромов гиповентиляции).
7. Пациенты, которые получают СиПАП-терапию с фиксированным давлением, установленным на основании автоматической титрации, или у которых проводится СиПАП-терапия в автоматическом режиме, должны находиться под динамическим наблюдением с целью определения эффективности и безопасности лечения.
8. В случае недостаточного клинического эффекта или других признаков неэффективности автоматической СиПАП-терапии требуется оценка ситуации и при необходимости проведение стандартной титрации режима СиПАП-терапии под контролем полисомнографии.

[20]. Программное обеспечение аппарата в этом случае должно давать возможность детально проанализировать дыхательные параметры во время автоматической титрации, а использование дополнительного пульсоксиметрического датчика – проконтролировать сатурацию крови кислородом, если исходно она была существенно снижена. Автоматическую титрацию параметров СиПАП-терапии рекомендуется проводить в соответствии с приведенными рекомендациями.

При лечении СОАС методом СиПАП-терапии предпочтение от-

дается носовым маскам, а не носоротовым, в связи с большей комфортностью и эффективностью, однако при существенных нарушениях носового дыхания и преимущественно ротовом дыхании применяются носоротовые маски (*рекомендация*) [43].

Использование подогреваемого увлажнителя (*стандарт*) и функция снижения давления на выдохе (*рекомендация*) могут повысить комфортность терапии для некоторых пациентов и улучшить их приверженность лечению. Существенно повышает комфортность

терапии титрация комфортного давления для засыпания, которая проводится персоналом в ручном режиме до начала пробной СИПАП-терапии (*рекомендация*). Пробная СИПАП-терапия в течение трех-семи ночей до назначения постоянной СИПАП-терапии позволяет повысить приверженность лечению (*рекомендация*) [1].

СИПАП-терапия применяется на постоянной основе в течение длительного времени и может быть отменена только в случае инструментального подтверждения стойкого устранения обструкции верхних дыхательных путей во сне (*стандарт*). Минимальной продолжительностью СИПАП-терапии для обеспечения ее эффективности считается в среднем четыре часа в сутки за все время использования, не менее пяти ночей в неделю (*стандарт*) [17]. В то же время при тяжелой степени СОАС эффективность СИПАП-терапии возрастает при увеличении времени использования и в идеале должна охватывать все время сна (*рекомендация*).

Внутриротовые приспособления

Исходя из понимания процессов, приводящих к обструкции верхних дыхательных путей при СОАС, создан ряд специальных механических устройств, предотвращающих коллапс глотки во время сна. Использование внутриротовых аппликаторов на сегодняшний день является одним из основных методов лечения СОАС и устранения храпа [25, 26, 28].

Существует два принципиально отличающихся по механизму типа внутриротовых приспособлений: выдвигающие вперед нижнюю челюсть и удерживающие корень языка. Эффективность приспособлений, удерживающих во время сна корень языка, до настоящего времени не доказана. Предпочтительно использовать ротовые аппликаторы, обеспечивающие протрузию нижней челюсти (*стандарт*) [28]. Все приводимые ниже рекомендации касаются внутриротовых устройств, обеспечивающих смещение нижней челюсти вперед во время сна.

Механические внутриротовые

приспособления представляют собой возможную альтернативу терапии положительным давлением или хирургическому лечению при легком и среднетяжелом СОАС. Они не рекомендуются для рутинного лечения пациентов с тяжелым апноэ сна, у которых СИПАП-терапия более эффективна (*стандарт*). Однако при плохой переносимости и приверженности СИПАП-терапии ротовые аппликаторы можно рассматривать в качестве терапевтической опции даже при тяжелом СОАС (*стандарт*) [44, 45].

Ротовые аппликаторы должны изготавливаться индивидуально, из разрешенных для использования в стоматологии биологически безопасных для пациента материалов, с учетом всех анатомических особенностей больного, строения и состояния его зубов, опытным стоматологом, имеющим должную квалификацию в этой области (*стандарт*). Ротовой аппликатор должен быть титруемым – иметь механизм, позволяющий изменять величину выдвигания нижней челюсти вперед (*стандарт*) [28]. Постепенное изменение величины выдвигания нижней челюсти является аналогом титрации величины давления воздушного потока при подборе СИПАП-терапии.

Серийно выпускаемые стандартные внутриротовые приспособления, предполагающие самостоятельную подгонку пациентом, менее эффективны и безопасны и поэтому не рекомендуются для широкого применения (*стандарт*) [28].

Полученный при использовании ротового аппликатора клинический эффект обязательно должен быть подтвержден с помощью объективных методов исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии (*стандарт*) [28].

При использовании ротовых устройств серьезные побочные эффекты обычно не возникают, тем не менее пациент, использующий ротовой аппликатор, должен проходить регулярные осмотры стоматолога-ортодонта для своевременного выявления возможных стоматологических осложнений и изменения

прикуса (*стандарт*) [28].

Приверженность терапии с использованием внутриротовых устройств весьма индивидуальна, но в целом выше, чем приверженность СИПАП-терапии. Некоторые больные отмечают выраженный дискомфорт при использовании ротовых аппликаторов, и им требуется дополнительное время для привыкания. Эффективность внутриротовых устройств в отношении показателей нарушения дыхания во время сна, качества сна и клинической симптоматики СОАС ниже, чем эффективность СИПАП-терапии (*стандарт*) [26, 44].

Хирургическая модификация верхних дыхательных путей

Хирургическая коррекция СОАС ставит задачей устранение анатомических причин, лежащих в основе обструкции верхних дыхательных путей во время сна [46]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в области хирургической модификации верхних дыхательных путей, и хирургические методы лечения занимают законное место в арсенале имеющихся способов борьбы с СОАС. В то же время оперативное лечение апноэ сна оказывается достаточно эффективным только при исходно правильном отборе кандидатов на хирургическую коррекцию (*стандарт*) и сопряжено с определенными рисками, характерными для любого инвазивного вмешательства.

Необходимо провести тщательное обследование больного, и только после того, как будет инструментально подтверждено наличие и установлена тяжесть СОАС, выявлены имеющиеся анатомические предпосылки со стороны верхних дыхательных путей и уточнена локализация обструкции, в индивидуальном порядке может быть принято решение о возможности и необходимом объеме хирургического вмешательства (*стандарт*). Эффективность операции должна в последующем подтверждаться с помощью инструментальных методов исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии (*стандарт*) [26].

Пациент должен быть проинформирован о частоте успешных исхо-

дов предлагаемого хирургического вмешательства, потенциальных осложнениях операции, а также альтернативном лечении, в том числе СИПАП-терапии и интратрахеальных приспособлениях (*стандарт*) [26, 46].

Трахеостомия является единственным абсолютно эффективным способом хирургической коррекции СОАС, однако в настоящее время рассматривается как калечащая операция, имеет эффективную альтернативу в виде СИПАП-терапии и применяется лишь в исключительных случаях при тяжелом СОАС, невозможности СИПАП-терапии и по жизненным показаниям (*рекомендация*) [47].

Ортогнатические операции на лицевом скелете подразумевают выдвижение вперед верхней и нижней челюстей (максилло-мандибулярное выдвижение) или только нижней челюсти, что у отобранных пациентов приводит к значительному увеличению просвета верхних дыхательных путей. Максилло-мандибулярное выдвижение в целом демонстрирует высокую эффективность, в том числе при средней и тяжелой степени СОАС, низкую частоту серьезных осложнений и может быть рекомендовано некоторым пациентам, которые не переносят или не желают использовать СИПАП-терапию (*рекомендация*). Потенциальной целевой группой для таких хирургических вмешательств являются пациенты с выраженными челюстно-лицевыми аномалиями (*стандарт*) [48].

Увулопалатопластика предполагает расширение дыхательных путей, расположенных за нёбной занавеской, и включает резекцию и сшивание передних и задних нёбных дужек, иссечение слизистой оболочки мягкого нёба и нёбного язычка. Эта процедура может быть эффективна при СОАС легкой и средней степени тяжести в случае изолированной обструкции верхних дыхательных путей на уровне мягкого нёба (*рекомендация*) [6, 46, 49]. При увулопалатофарингопластике перед коррекцией мягкого нёба проводятся тонзиллэктомия, выде-

ление и сшивание нёбно-глоточной и нёбно-язычной мышц, что может устранить проявления выраженного СОАС у пациентов с гипертрофией нёбных миндалин второй-третьей степени (*стандарт*). Если обструкция верхних дыхательных путей связана только с гипертрофией нёбных миндалин, может быть эффективной изолированная тонзиллэктомия, без вмешательства на мягком нёбе (*стандарт*) [50].

Лазерная увулопалатопластика включает в себя двусторонние вертикальные надрезы или линейные ожоги при помощи лазера непосредственно с обеих сторон от нёбного язычка и его лазерную резекцию. Этот метод в целом недостаточно эффективен в отношении показателей тяжести СОАС, а в ряде случаев может приводить к утяжелению СОАС либо даже к его появлению на фоне ранее неосложненного храпа за счет увеличения ригидности мягкого нёба или формирования рубцового стеноза. При избыточной резекции мягкого нёба возникает нёбно-глоточная недостаточность, существенно снижающая качество жизни пациента. В качестве метода лечения СОАС лазерная увулопалатопластика не показана (*стандарт*) [19, 51].

Радиочастотная редукция мягкого нёба и корня языка – воздействие волнами радиочастотного диапазона на соответствующие анатомические структуры глотки с целью их последующего уплотнения и уменьшения объема. Если при использовании лазера рубец образуется поверхностно, то при радиочастотной редукции участок повреждения возникает и рубцуются под слизистой оболочкой. В результате такое вмешательство менее болезненно и легче переносится, сопровождается небольшим числом побочных эффектов и может быть эффективно при СОАС легкой и иногда средней степени тяжести (*рекомендация*) [52].

При выборе метода хирургической модификации верхних дыхательных путей с целью лечения СОАС, устранения храпа и для уточнения хирургической тактики, ло-

кализации и объема вмешательства целесообразно проводить эндоскопическое обследование верхних дыхательных путей в условиях медикаментозного сна – слип-эндоскопию (*рекомендация*) [53].

Хирургическое восстановление носового дыхания может улучшить результат комплексного лечения в сочетании с другими хирургическими методиками (*рекомендация*), но не является самостоятельным методом лечения СОАС (*стандарт*). Хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию носового дыхания, может повысить эффективность и переносимость СИПАП-терапии (*стандарт*) [54].

Заключение

СОАС – широко распространенная и негативно влияющая на качество жизни и общее состояние здоровья пациента патология. Это заболевание все еще недостаточно известно отечественным врачам. В результате пациенты годами наблюдаются у специалистов разного профиля, не получая адекватной помощи и приобретая тяжелые осложнения, сокращающие продолжительность жизни. Практический опыт показывает: даже при наличии минимально необходимого набора диагностической и лечебной аппаратуры можно адекватно выявлять и эффективно лечить значительную часть больных с СОАС не только в специализированных сомнологических центрах, но и в лечебных учреждениях терапевтического, хирургического и стоматологического профиля. Авторы рекомендаций выражают надежду, что их труд станет еще одним шагом в повышении уровня знаний врачей широкого профиля и улучшении качества клинической медицины сна в нашей стране. ■

Утверждено Российским обществом сомнологов на IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» 16.02.2018.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Неврология», Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6», №35, 2018 г., стр. 34–45.

Периферическая нейропатическая боль в повседневной клинической практике: эффективность и безопасность прегабалина

Одним из наиболее частых поводов для обращения к неврологу, особенно в амбулаторных условиях, является возникновение боли. Боль может быть ноцицептивной, возникающей в ответ на воздействие потенциально повреждающего фактора (механического, термического и т.д.), и нейропатической, обусловленной органическим поражением периферической или центральной нервной системы и появляющейся без раздражения рецепторного аппарата [1].

Нейропатические болевые синдромы наблюдаются при поражении нервной системы на различных уровнях: при вовлечении в патологический процесс периферических нервов, корешков и сплетений, спинного (задний рог, задние столбы) и головного (ствол, таламус, большие полушария) мозга [2–4]. Наиболее частыми причинами нейропатических болевых синдромов являются диабетическая, алкогольная моно- и полинейропатия, постгерпетическая невралгия, поражение периферической нервной системы при СПИДе.

Вариантом нейропатического болевого синдрома является комплексный регионарный болевой синдром (рефлекторная симпатическая дистрофия), клинически проявляющийся локальными болями с отеком и трофическими расстройствами. Выраженный болевой синдром может наблюдаться при поражении спинальных структур у больных с рассеянным склерозом, сирингомиелией, первичными или метастатическими опухолями, а также при вовлечении в патологический процесс задних столбов при нейросифилисе, дефиците витамина В₁₂. Сочетание ноцицептивной и нейропатической боли возможно у больных с компрессионной радикулопатией [5].

Распространенность нейропатической боли, согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в Европе, колеблется в диапазоне 6–7,7%: во Франции – 6,4%, в Германии – 6%, в Великобритании – 7,5% и в Испании – 7,7% [6].

Патогенетические аспекты формирования нейропатической боли

Независимо от причины нейропатическая боль является следствием возникновения в периферической и центральной нервной системе в ответ на длительную болевую стимуляцию ряда последовательных изменений, постепенно приобретающих характер типового патологического процесса. Эти изменения состоят из следующих основных этапов [7]:

1. Усиление потока болевой импульсации с периферии вследствие повышенного высвобождения тканевых и плазменных аллогенов (гистамин, серотонин, простагландин, лейкотриены, цитокины, брадикинин и др.) и развитие периферической сенситизации, проявляющейся первичной гипералгезией и аллодинией.
2. Возникновение антидромной стимуляции и развитие в месте поражения нейрогенного воспаления с высвобождением нейрогенных аллогенов и нейротрофических факторов (субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид, фактор роста нерва и др.), способствующих усилению периферической сенситизации и потока болевых импульсов в центральную нервную систему.
3. Активация NMDA-рецепторов нейронов задних рогов спинного мозга, повышенное высвобождение в синапсах специфических нейромедиаторов и нейромодуляторов (глутамат, ионы кальция, окись азота, субстанция Р,

нейрокинин-1, c-fos онкогенный протеин и др.), развитие центральной сенситизации с последующим истощением и гибелью нейронов, развитие зон вторичной гипералгезии.

4. Ослабление и дезинтеграция естественной антиноцицептивной системы, развитие опиатной толерантности.
5. Образование в дорсальных рогах спинного мозга и других отделах центральной нервной системы агрегатов гиперактивных нейронов с ослабленным тормозным контролем.
6. Формирование патологической алгической системы, включающей различные уровни центральной нервной системы и определяющей течение и характер всех компонентов патологической боли: болевой перцепции, страдания и болевого поведения.

Таким образом, нейропатическая боль сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений в нервной системе [8]. Вследствие реорганизации ее разных отделов, с одной стороны, формируются устойчивые связи между нейронами, генерирующими патологическую импульсацию, с другой – подавление активности собственных противолевых структур [9].

Клинические особенности периферической нейропатической боли

Клинически нейропатическая боль характеризуется комплексом специфических чувствительных рас-

стройств, которые можно разделить на 2 группы:

- к 1-й относятся позитивные симптомы – спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии;
- ко 2-й – негативные симптомы – гипестезия, гипалгезия.

Аллодиния – это ощущение боли при воздействии неболевым стимулом, возникающее даже при небольшом прикосновении или дуновении ветра. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. В свою очередь, механическая аллодиния подразделяется на статическую, которая появляется при надавливании на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах (например, легком раздражении кожи кисточкой или пальцем).

Характерным симптомом периферической нейропатической боли является гипералгезия – появление выраженного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздражения. Нанесение повторных ноцицептивных стимулов, особенно высокой интенсивности, может вызвать резкое болевое ощущение, обычно плохо локализованное, боль при этом может иметь жгучий оттенок, длительно сохраняться после прекращения раздражения (гиперпатия).

Нередко аллодиния и гипералгезия сочетаются со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия). При этом часто выявляются вегетативные нарушения в соответствующей области: изменение окраски кожных покровов (гиперемия или цианоз), нарушение трофики ткани, потоотделение, отечность. Как правило, у таких больных нарушается сон, появляются депрессивные и тревожные нарушения.

По данным National Center for Health Statistics (США), самыми распространенными нейропатическими болями являются хронические боли в спине. Нейропатический компонент боли выявляется у 10–19% пациентов с данной патологией

[10–12]. Для пациентов с радикулопатиями характерно возникновение стреляющей жгучей боли, иррадиирующей в зону иннервации того или иного спинномозгового корешка или нерва и сопровождающейся объективно выявляемым изменением чувствительности. Наиболее часто причиной появления нейропатического компонента при боли в спине являются дискорадикулярный конфликт, стеноз позвоночного канала и спондилез. Радикулярный болевой синдром имеет отличительные особенности: боль возникает не вследствие раздражения соответствующих рецепторов, а обусловлена компрессией нервного корешка, в котором со временем происходят структурные изменения. Именно этим фактом объясняется иррадиация болевых ощущений и их простреливающий характер, а также низкая эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2, 9, 13]. Известно, что интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или выраженностью компрессии корешка. Как правило, такие боли, кроме иррадиации в конечности, сопровождаются другими симптомами поражения корешков – снижением поверхностной и глубокой чувствительности, двигательными нарушениями. Присутствие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество жизни, повышает расходы на лечение [14–16], способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии [17–19].

Вторая по частоте причина нейропатической боли – болевая форма диабетической полинейропатии. Установлено, что до 30% пациентов с сахарным диабетом, находящихся на стационарном лечении, и около 25% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, имеют разную степень выраженности дистальную симметричную сенсомоторную диабетическую полинейропатию [20]. Она проявляется онемением, потерей чувствительности, болевы-

ми ощущениями, чувством покалывания в ногах в течение как минимум 3 месяцев.

В ряде случаев имеет место сочетание ноцицептивной и нейропатической боли (например, при поражении суставных и периартикулярных тканей, компрессионной радикулопатии и спондилогенной дорсопатии). При этом традиционная противоболевая терапия оказывает ощутимый эффект, хотя и не устраняет нейропатический компонент боли. Важно, что существование длительно персистирующего болевого синдрома ведет к значительной перестройке нервной системы на уровне заднего рога спинного мозга, стволовых и таламических структур, что также требует специфических подходов к терапии. Поэтому своевременное выявление нейропатической боли чрезвычайно важно для назначения адекватной терапии.

Фармакотерапия нейропатической боли

Для лечения нейропатической боли применяются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Введение местных анестетиков приводит к уменьшению нейропатической боли, особенно в тех случаях, когда ее развитие обусловлено патологическими изменениями периферических нервов и спинальных корешков. Из антидепрессантов назначают трициклические антидепрессанты (ТЦА), основным механизмом действия которых является блокада обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет влияния на натриевые и кальциевые каналы, что приводит к повышению активности центральных антиноцицептивных структур. Однако их применение ограничивается многочисленными, иногда тяжелыми побочными эффектами – ортостатической гипотонией, задержкой мочи, запорами, тахикардией, «сухим синдромом», особенно у пожилых пациентов. Кроме того, известно, что длительное применение ТЦА в 2,2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда, а также имеет противопоказания при глаукоме и

аденоме предстательной железы [21]. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их эффективность в купировании нейропатических болей существенно уступает ТЦА [21].

Патогенетически обоснованным является применение антиконвульсантов-габапентиноидов (габапентина и прегабалина) [2]. Именно они, как свидетельствуют результаты систематических обзоров, обладают наиболее благоприятным соотношением эффективность/переносимость, что делает их в настоящее время препаратами первого выбора для лечения боли с нейропатическим компонентом [22]. Это получило отражение в различных международных рекомендациях по ведению пациентов [23, 24], страдающих нейропатической болью. Международная ассоциация по изучению боли (IASP, 2010), Европейская федерация неврологических обществ (EFNS, 2010), рекомендации экспертов Средневосточного региона (MER, 2010), экспертов франкоговорящих стран Магриба (FAR, 2011), Канадского общества боли (CPS, 2007), экспертов Французского общества по изучению боли (French, 2010) и Датского центра проблем боли (Danish, 2010), Национальный институт повышения квалификации врачей Великобритании (NICE, 2013) рекомендуют для лечения нейропатической боли прегабалин и габапентин.

Прегабалин – современный антиконвульсант, зарекомендовавший себя как эффективный препарат для лечения любой нейропатической боли, фибромиалгии, тревоги и судорожного синдрома. Он является аналогом γ -аминомасляной кислоты с высокой селективностью в отношении α -2-дельта-субъединицы потенциалзависимого кальциевого канала нейрона. Селективно связываясь с 2-субъединицей кальциевых каналов, он тормозит высвобождение возбуждающих нейромедиаторов и тем самым блокирует передачу болевых импульсов на уровне задних рогов и на более высоких уровнях ЦНС. Поэтому применение прега-

балина может препятствовать развитию центральной сенситизации и формированию «болевого памяти», которые поддерживают болевой синдром, и тем самым способствует его регрессу [25].

В большинстве исследований, посвященных изучению противо-болевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также улучшением показателей, характеризующих качество жизни [27]. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть связан, по мнению авторов, как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов.

Прегабалин характеризуется высокой биодоступностью, составляющей не менее 90% и не зависящей от принятой дозы [10], обладает линейной фармакокинетикой при использовании в суточной дозе 150–600 мг и низкой индивидуальной вариабельностью. Прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом P450, большая часть препарата (до 98%) в неизменном виде выводится почками. Указанные свойства следует учитывать при его назначении больным с почечной недостаточностью, у которых доза должна быть уменьшена; ориентиром при выборе дозы препарата может служить клиренс креатинина. Также следует отметить, что прегабалин не имеет известных лекарственных взаимодействий, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами.

По мнению большинства исследователей, даже в максимальной дозировке препарат отличается хорошей переносимостью. Его применение сопровождается незначительными побочными эффектами, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения приема препарата. Прегабалин позволяет быстро и эффективно купировать нейропатический болевой синдром у разно-

го контингента больных. Начальная доза препарата составляет 75 мг 2 раза в день, однако через 3 дня ее рекомендуют увеличивать до оптимальной терапевтической – 150 мг 2 раза в день.

Эффективность и безопасность прегабалина в терапии болевой диабетической полинейропатии

Боль при диабетической нейропатии обычно описывают как покалывание, онемение или «усиливающуюся при касании». Однако иногда она может быть охарактеризована как жжение, простреливание током или колющая боль с парестезией, гиперестезией. Болевая диабетическая нейропатия поражает ступни и голени, но может также захватывать и кисти. Болезнь носит хронический, прогрессирующий характер и влияет на все сферы жизни пациента, включая сон, настроение, самооценку, работоспособность и межличностные взаимоотношения [27].

Эффективность и безопасность назначения прегабалина для лечения болевой диабетической полинейропатии была изучена в многочисленных клинических исследованиях. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном J. Rosenstock (2004), изучалась эффективность применения прегабалина у 146 пациентов с болевой диабетической полинейропатией [28]. Все пациенты были разделены на две равные группы: 1-я получала 300 мг прегабалина, 2-я – плацебо; длительность исследования составила 8 недель.

Результаты исследования продемонстрировали несомненное преимущество прегабалина. Его использование сопровождалось более выраженным по сравнению с контролем уменьшением интенсивности болевого синдрома, существенным улучшением показателей стандартного опросника качества жизни SF-36, характеризующих болевые ощущения, общее

состояние и выраженность тревоги. Улучшение состояния в виде купирования болевого синдрома и нормализации ночного сна авторы отмечали с первой недели приема препарата. Кроме того, прегабалин характеризовался хорошей переносимостью и небольшим количеством побочных эффектов, не требующих отмены препарата. Таким образом, полученные результаты позволили авторам констатировать высокую эффективность прегабалина у больных с диабетической нейропатией, которая заключалась в быстром и эффективном купировании болевого синдрома, нормализации ночного сна и настроения, повышении качества жизни.

В мета-анализе R. Freeman (2008) [29] с включением 7 рандомизированных контролируемых исследований лечение прегабалином получали 1510 пациентов, страдающих болевой диабетической полинейропатией. Было установлено, что препарат в дозах 150, 300 и 600 мг/день, вводимых в 3 приема, и в дозе 600 мг/день, вводимой в 2 приема, достоверно уменьшает выраженность боли и нарушений сна, связанных с болевой диабетической нейропатией. При этом наилучшие результаты были получены при назначении препарата в дозе 600 мг/день. Медиана времени до развития устойчивого снижения боли на 1 балл после начала приема прегабалина составила 4 дня у пациентов, принимавших препарат в дозе 600 мг/день, 5 дней – в дозе 300 мг/день, 13 дней – в дозе 150 мг/день и 60 дней – для плацебо. Побочные эффекты были дозозависимы, носили легкий и умеренный характер и в основном проявлялись головокружением, сонливостью и периферическими отеками.

В мета-анализ S.S. Zhang (2015) [30] было включено 9 рандомизированных контролируемых исследований и 2056 пациентов с диабетической полинейропатией. В ходе мета-анализа было выяснено, что прегабалин достоверно превосходит плацебо в снижении среднего балла выраженности боли на $\geq 50\%$ ниже исходного уровня. Пациенты

чаще оценивали свое состояние как улучшение после приема прегабалина по сравнению с приемом плацебо. Препарат в большей степени, чем плацебо, улучшал качество сна. При анализе безопасности было отмечено, что у пациентов, принимавших прегабалин, чаще наблюдались легкие побочные эффекты по сравнению с плацебо.

Таким образом, в представленных мета-анализах было продемонстрировано, что прегабалин в дозе 150–600 мг/день достоверно и дозозависимо уменьшает выраженность боли и нарушения сна у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии по сравнению с плацебо. Обезболивающий эффект в зависимости от дозы развивался в сроки от 4–5 дней до 2 недель. Улучшение общего состояния, по мнению пациентов, было более выраженным в группах с прегабалином по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были дозозависимы, носили легкий и умеренный характер и сводились в основном к головокружению, сонливости и периферическим отекам.

Применение прегабалина у пациентов с постгерпетической невралгией

При постгерпетической невралгии боль появляется в ответ на повреждение периферических нервов, вызванных *herpes zoster*. При этом поражение нервной ткани наблюдается на всем протяжении от кожи до спинного мозга. Традиционно постгерпетическую невралгию определяют как дерматомную боль, персистирующую не менее 90 дней после появления острых высыпаний опоясывающего герпеса [31].

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. Dworkin (2003) изучалась эффективность прегабалина у пациентов с постгерпетической невралгией. В него были включены 173 пациента с болевым синдромом, длящимся не менее 3 месяцев с момента заживления имеющихся высыпаний [32]. В за-

висимости от клиренса креатинина на протяжении 8 недель больные получали 600 мг (клиренс более 60 мл/мин.) или 300 мг препарата в сутки (клиренс от 30 до 60 мл/мин.). Было установлено, что препарат оказывал выраженное противоболевое действие. Число больных с 30 и 50%-ным уменьшением интенсивности болевого синдрома на фоне применения прегабалина в 2,5 раза превышало таковое в группе, получавшей плацебо. Купирование боли сопровождалось восстановлением ночного сна и улучшением показателей, характеризующих качество жизни больных.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном R. Sabatowski et al. (2004), терапевтическая эффективность и безопасность прегабалина изучалась у 238 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в дозе 150 или 300 мг/день; курс лечения составил 8 недель.

Результаты исследования показали, что достоверно большее снижение боли было отмечено в группах с прегабалином по сравнению с плацебо. Достоверные различия были получены и в отношении количества пациентов с $\geq 50\%$ снижением боли. Эффективность препарата в отношении боли и нарушения сна проявлялась спустя 1 неделю лечения и поддерживалась в течение всего исследования. О значительном и очень значительном улучшении состояния сообщало большее количество пациентов в группах с прегабалином. При оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 было отмечено улучшение в домене умственного здоровья для обеих доз прегабалина и в доменах физической боли и жизненной активности для дозы прегабалина 300 мг/день.

Наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, сонливость, периферические отеки, головная боль и сухость во рту [33].

В рандомизированное контролируемое исследование B.R. Stacey

(2008) было включено 269 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в режиме со сменными дозами 150–600 мг/день либо в режиме с фиксированной дозой 300 мг/день. Спустя 4 недели лечения у достоверно большего количества пациентов, получавших оба режима терапии прегабалином, было отмечено $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ снижение боли по сравнению с плацебо. Медиана начала ослабления боли составила 3,5 дня в группе со сменными дозами, 1,5 дня в группе с фиксированной дозой и >4 недель в группе с плацебо. Прегабалин достоверно лучше ослаблял аллодинию по сравнению с плацебо (снижение в группе со сменными дозами 26 мм, с фиксированными дозами – 21 мм, с плацебо – 12 мм). Частота прекращения лечения вследствие развития побочных эффектов была более высокой в группе с фиксированной дозой [34].

В рандомизированном контролируемом исследовании R. van Seventer (2006) приняли участие 370 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в дозах 150, 300 и 600 мг/день в 2 приема. Спустя 13 недель лечения в группах с прегабалином было отмечено достоверное дозозависимое ослабление боли и улучшение сна по сравнению с плацебо. При этом пациенты в группах с прегабалином чаще сообщали об общем улучшении их состояния по сравнению с плацебо-группой. Авторы исследования отметили хорошую переносимость препарата: большинство побочных эффектов носили легкий и умеренный характер [35].

Таким образом, в проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с постгерпетической невралгией был выявлен более выраженный дозозависимый обезболивающий эффект и лучшая нормализация сна на фоне лечения прегабалином (150–600 мг/день) по сравнению с плацебо. Побочные эффекты в группах с препаратом носили легкий и умеренный характер, в основном включали в себя головокружение, сонливость, периферические отеки, головную боль, сухость во рту, атаксию.

Возможности прегабалина в лечении хронической боли в спине

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R. Baron et al. (2010), оценивалась клиническая эффективность и безопасность прегабалина в сравнении с плацебо в лечении 364 пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией, из них 79,7% – с протрузией межпозвоночного диска. В ходе исследования 36,8% пациентов получали НПВП, 13,4% – опиоиды, 21,4% – парацетамол. Прегабалин назначался в дозе 150–600 мг/сут. 182 пациентам, остальные 182 получали плацебо.

Общая продолжительность исследования составила 77 дней. Динамика состояния оценивалась по степени выраженности болевого синдрома на 28-й день лечения и в конце исследования – на основании выраженности диссомнических и тревожно-депрессивных расстройств, ассоциированных с болевым синдромом.

Исследование продемонстрировало несомненное преимущество в группе пациентов, получающих прегабалин. Уже на 28-й день лечения пациенты отметили значительное уменьшение боли, а на 77-й день – достоверное уменьшение выраженности расстройств, ассоциированных с болевым синдромом: сна, тревоги и депрессии [36].

В условиях реальной клинической практики (real world) было проведено исследование M. Saldana et al. (2010), в котором оценивалась эффективность прегабалина у пациентов с поясничной и шейной радикулопатией. Продолжительность исследования составила 12 недель, оценка динамики состояния производилась на каждый 7-й день.

Было показано, что уменьшение боли более чем в 2 раза наблюдалось у 63% пациентов, получавших монотерапию прегабалином, и у 56% больных, получавших прегабалин как дополнение к традиционной терапии, включавшей НПВП, габапентин, транквилизаторы, amitриптилин и фентанил. У этих пациентов отмечалось улучшение качества жизни, включая самообслуживание

и повседневную активность.

Кроме того, прегабалин продемонстрировал не только высокую анальгетическую активность, но и эффективность в отношении сопутствующих аффективных расстройств и инсомнии у пациентов с болевым синдромом при радикулопатии [37].

В проспективном исследовании, проведенном в 33 клинических центрах Японии, оценивали преимущества стандартной терапии с включением и без включения прегабалина у 331 пациента с хронической болью в нижней части спины (ХБНС) в различных клинических условиях [38]. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с ХБНС, которые на протяжении 8 недель получали стандартное лечение (традиционные анальгетики) или прегабалин в гибкой дозировке – до 300 мг/сут. (в качестве монотерапии или в дополнение к стандартному лечению). Выбор варианта терапии осуществлял лечащий врач.

Первичной конечной точкой было изменение оценки по шкале связанных с болью нарушений сна (PR SIS) после 8 недель лечения, позволяющей оценить влияние боли на сон. Вторичные конечные точки включали изменение боли по числовой рейтинговой шкале и функции по опроснику RMDQ через 4 и 8 нед., позволяющему оценить функциональные возможности пациента с ХБНС за последние 24 часа.

Результаты исследования позволили выявить, что оценка PR SIS была значительно лучше в группе прегабалина после 4 и 8 нед. лечения. В сравнении со стандартной терапией прегабалин обеспечивал достоверное уменьшение боли через 4 и 8 нед.; кроме того, значительно больше пациентов в группе прегабалина достигли клинически значимого уменьшения боли (39,2 vs 20,0%; $p=0,002$). Достоверные преимущества прегабалина также наблюдались в отношении функциональных возможностей. При этом врачи и пациенты высоко оценили общую эффективность препарата и его хорошую переносимость: серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Посттравматическая периферическая нейропатическая боль: эффективность прегабалина

Посттравматическая периферическая нейропатическая боль (ППНБ) возникает после повреждения периферических нервов в результате травм или хирургических вмешательств. С учетом того, что есть много причин развития ППНБ, общая распространенность данной патологии неизвестна. Однако существуют оценки некоторых из возможных причин; например, частота хронической послеоперационной боли после некоторых видов хирургических вмешательств может достигать 5–50% [25].

С учетом значимости данной медицинской проблемы были проведены два рандомизированных контролируемых исследования прегабалина для лечения ППНБ.

В первое из них Т.М. Jenkins (2012) было включено 25 пациентов с хронической послеоперационной

болью длительностью более 3 месяцев. Пациенты были рандомизированы к получению в течение 2 недель прегабалина или плацебо, затем после 2-недельного периода лечения меняли местами еще на 2 недели. Прегабалин назначали в нарастающих дозах: 75 мг вечером в 1-й день, 150 мг/день в 2 приема во 2-й и 3-й день, 75 мг утром и 150 мг вечером в 4-й день, 300 мг/день в 2 приема в 5–15-й дни. В результате исследования было выяснено, что прегабалин достоверно уменьшал выраженность боли по сравнению с плацебо [39].

В следующее рандомизированное контролируемое исследование R. van Seventer (2010) было включено 254 пациента с ППНБ (включая хроническую послеоперационную боль). Прегабалин назначали в дозах 150–600 мг/день в течение 8 недель.

Результаты лечения продемонстрировали преимущество прегабалина в снижении выраженности боли, улучшении сна и уменьшении тревоги по сравнению с плацебо.

Также в группе, получающей прегабалин, большее количество пациентов сообщило об улучшении общего состояния по сравнению с плацебо. Побочные эффекты привели к прекращению лечения у 20% пациентов в группе с прегабалином и 7% пациентов в плацебо-группе. Наиболее частыми побочными эффектами в группе с прегабалином были головокружение и сонливость; они носили легкий/умеренный характер [40].

Таким образом, прегабалин – препарат первой линии в лечении периферической нейропатической боли различного генеза – болевой диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, посттравматической периферической нейропатической боли и хронической боли в спине. Прегабалин способствует эффективному купированию боли, уменьшает симптомы депрессии, тревоги и инсомнии, улучшает работоспособность и качество жизни пациентов. ■

Подготовила Татьяна Чистик

Список литературы

1. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль: проблемы и решения // Фармацевтический вестник. – 2007. – №30 (477).
2. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль // Болезни нервной системы: руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно и Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2001. – 106–24.
3. Данилов А.Б. Нейропатическая боль // Нейромедиа. – 2003. – 86.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. – М.: Медицина, 2002.
5. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль – возможность применения прегабалина // Consilium Medicum. – 2007. – №02.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология нейропатической боли // Боль. – 2007. – №4 (17). – С. 12–16.
7. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов. – М.: Медицина, 2002.
8. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии // Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – 11. – С. 44–8.
9. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004.
10. Carey T.S., Evans A.T., Hadler N.M. et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking // Spine. – 1996. – 21 (3). – P. 339–44.
11. Loney P.L., Stratford P.W. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature // Phys. Ther. – 1999. – 79 (4). – 384–96.
12. Berger A., Dukes E.M., Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders // J. Pain. – 2004. – 5 (3). – P. 143–9.
13. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. European Federation of Neurological Societies // Eur. J. Neurol. – 2010. – 17 (9). – P. 1113–88.
14. Freynhagen R., Rolke R., Baron R. et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain: a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing // Pain. – 2008. – 135 (1–2). – P. 65–74.
15. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, progress in pain research and management. – Seattle, WA: IASP Press, 2001. – 21. – P. 151–67.
16. Jacqy J., Lossignol D., Sternon J. Pregabalin (Lyrica) and neuropathic pain syndromes // Rev. Med. Brux. – 2006. – 27 (5). – P. 445–50.
17. Kim J., Bashford G., Murphy T. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain // Pain. – 2011. – 152 (5). – P. 1018–123.
18. Korff M., Saunders K. The course of back pain in primary care // Spine. – 1996. – 21. – P. 2833–7.

19. Kroenke K., Krebs E., Bair M. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews // *Gen. Hosp. Psychiat.* – 2009. – 31 (3). – P. 206–19.
20. Vinik A., Casellini C. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin // *J. Diabetes Met Syndrome Obesity. – Targets Ther.* – 2013. – 6. – P. 57–78.
21. Строчков И.А., Фокина А.С. Современная терапия невропатической боли // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия.* – 2012. – №3.
22. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment – an evidence based proposal // *Pain.* – 2005. – Vol. 118 (3). – P. 289–305.
23. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa / Chetty S., Baalbergen E., Bhigjee A.I. et al. // *S. Afr. Med. J.* – 2012. – №102. – P. 312–325.
24. Hall G.C., Morant S.V., Carrol D. et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population // *BMC Family Practice.* – 2013. – 14. – 28.
25. Амелин А.В. Прегабалин в лечении спондилогенной радикулопатии // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – №10.
26. Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Pain.* – 2004. – 109 (1–2). – P. 26–35.
27. Huizinga M.M., Peltier A. Painful diabetic neuropathy: A management-centered review // *Clin. Diabetes.* – 2007. – V. 25, №1. – P. 6–15.
28. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Pain.* – 2004. – 110 (3). – P. 628–38.
29. Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses // *Diabetes Care.* – 2008. – V. 31, №7. – P. 1448–1154.
30. Zhang S.S., Wu Z., Zhang L.C. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2015. – V. 59, №2. – P. 147–159.
31. Johnson R.W., Rice A.S. Clinical practice. Postherpetic neuralgia // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 371, №16. – P. 1526–1533.
32. Dworkin R., Corbin A., Young J. Jr et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.* – 2003. – 60 (8). – 1274.
33. Sabatowski R., Gálvez R., Cherry D.A. et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Pain.* – 2004. – V. 109, №1–2. – P. 26–35.
34. Stacey B.R., Barrett J.A., Whalen E. et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief // *J. Pain.* – 2008. – V. 9, №11. – P. 1006–1017.
35. van Seventer R., Feister H.A., Young J.P. Jr et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – V. 22, №2. – P. 375–384.
36. Baron R. et al. // *Pain.* – 2010. – 150. – P. 420–427.
37. Saldana M.T., Navarro A., Perez C. et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30 (8). – P. 1005–1015.
38. Taguchi T. et al // *Pain Res.* – 2015. – 8. – P. 487–497.
39. Jenkins T.M., Smart T.S., Hackman F. et al. Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study // *J. Pain Res.* – 2012. – V. 5. – P. 243–250.
40. van Seventer R., Bach F.W., Toth C.C. et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – V. 17, №8. – P. 1082–1089.

ШКАЛА СЧАСТЬЯ

ЕСЛИ ХОЧЕШЬ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМ **БУДЬ ИМ!**
АССОЦИАЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Блаженство

*«На редкость счастливое время, когда можно думать то, что хочешь и говорить, что думаешь»
Теренций Публий*

Уху!!! Восторг

«В счастье не вознесись, в несчастье не унижайся»

Наслаждение

Счастье увеличивается от того, что им делишься с другими

Прелестно

*«Пришло несчастье – человек породил его, пришло счастье – человек его вырастил»
Конфуций*

Замечательно

*«Когда человек действительно хочет что-то, вся вселенная вступает в сговор, чтобы помочь этому человеку осуществить свою мечту»
Пауло Коэльо*

Все хорошо

Хорошо, когда все хорошо кончается, но ещё лучше, когда все хорошо продолжается

Почти счастлив

*«Человек должен быть всегда счастливым, если счастье кончается, смотри, в чем ошибся»
Лев Толстой*

Так себе

«Нужно верить в возможность счастья, чтобы быть счастливым»

Неплохо

*«Несчастье ускользнуло от тебя; наслаждайся же этим как счастьем своим»
Фридрих Ницше*

Грустненько

*«Когда тебе тяжело, всегда напоминай себе о том, что если сдашься, лучше не станет»
Майк Тайсон*

Полный швах

Если вам плохо, крепко обнимите кота. Вот и всё. Теперь плохо не только Вам, но и коту

ХОЧЕШЬ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМ?

БУДЬ ИМ!

Вступай в Ассоциацию
Междисциплинарной
Медицины



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых
- эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами с вторичной генерализацией или без нее (в качестве вспомогательного средства)
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Нейропатическая боль: начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема, через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованные тревожные расстройства: начальная доза 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, еще через одну неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Эпилепсия: начальная доза 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а еще через одну неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Головокружение, сонливость, головная боль, назофарингит, повышение аппетита, эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо, атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность, нечеткость зрения, диплопия, вертиго, рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, эректильная дисфункция, периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость, повышение массы тела, мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет

- беременность и период лактации
- непереносимость лактозы

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Пациенты с сахарным диабетом. Некоторым пациентам с сахарным диабетом, может понадобиться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Реакции гиперчувствительности. При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием прегабалина.

Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также период кормления грудью.

Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность. Достаточные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют. Лирику® не следует применять во время беременности без явной необходимости (за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

Период лактации. Прегабалин выделяется в грудное молоко. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии прегабалином должно приниматься с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.
АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ДАННОГО ПРОДУКТА И ОТВЕТСТВЕННОЙ ЗА ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА:

Компания Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.), действующая через свой Филиал в Республике Казахстан Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, ул. Фурманова, д. 100/4 тел.: +7 (727) 250 09 16, факс: +7 (727) 272 04 06 электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ:
Лирика 150 мг РК-ЛС-5N®-011793
Лирика 75 мг РК-ЛС-5N®-011792
от 02.05.2018 г. без ограничения срока действия

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Диагностика дневной сонливости



О.В. Бабкина, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин
 Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Дневная сонливость достаточно распространенное состояние, не приводящее, как правило, к существенному ограничению жизнедеятельности. Однако если дневная сонливость носит постоянный характер, она способна значительно снизить качество жизни пациентов, в частности лишить возможности продолжать обучение, работать, водить автомобиль. В статье рассмотрены основные причины дневной сонливости и методы ее диагностики.

Ключевые слова: сонливость, гиперсомния, нарколепсия.

Дневная сонливость (ДС) – состояние, характеризующееся неспособностью поддерживать достаточный уровень бодрствования в течение дня, сопровождающееся эпизодами неудержимой потребности в сне, приводящими к непреднамеренным засыпаниям. ДС может оказывать негативное влияние на качество жизни не только больного, но и членов его семьи, коллег и общество в целом. Данное состояние ассоциировано со снижением скорости психомоторных реакций,

вследствие чего не только уменьшается производительность труда, но и повышается опасность для жизни самого больного и окружающих. Так, ДС становится причиной дорожно-транспортных происшествий примерно в 20% случаев [1].

Виды дневной сонливости

В настоящее время выделяют физиологическую, патологическую и субъективную сонливость [2].

Физиологическая сонливость – потребность человека в сне. Физио-

логическая сонливость отличается от патологической скоростью засыпания и способностью противостоять ей. Субъективная сонливость – ощущение сонливости в отсутствие таковой в реальности.

Причины дневной сонливости

Причины развития ДС можно разделить на две группы:

1. Заболевания, сопровождающиеся первичной недостаточностью систем бодрствования;



Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

Рисунок 1. Основные причины ДС

2. Нарушения ночного сна, аффективные нарушения, прием некоторых лекарственных средств, а также различные неврологические и соматические заболевания (рис. 1).

Нарушения ночного сна

Самой частой причиной ДС у работающих считается синдром недостаточного сна, возникающий при регулярном ограничении длительности сна. У таких больных при обследовании не выявляют нарушений, которые могли бы привести к ДС. Они быстро засыпают, и их ночной сон качественный, однако его продолжительность ограничена в связи с различными социальными факторами. Раннее пробуждение приводит к несоответствию между потребностью в сне и его продолжительностью. При достижении достаточной продолжительности сна, например, в отпуске, жалобы на ДС, как правило, отсутствуют.

Нарушения ночного сна – апноэ, синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей во сне также становятся причиной сонливости в дневное время. Синдром обструктивного апноэ сна в средней возрастной группе отмечается у 4% мужчин и 2% женщин [3]. Он чаще других первичных расстройств сна приводит к развитию ДС. Повторяющиеся эпизоды апноэ, гипопноэ и десатураций обуславливают увеличение количества электроэнцефалографических активаций (пробуждений). В результате нарушается структура сна. Он характеризуется фрагментарностью, снижением представленности глубоких стадий. Следствием хронической депривации глубоких стадий сна становятся неосвежающий сон, ДС, снижение когнитивных функций и др.

При синдроме обструктивного апноэ сна могут наблюдаться артериальная гипертензия (более выраженная в ночное время), легочная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, снижение либидо. Синдром

обструктивного апноэ сна следует заподозрить у пациентов с избыточной массой тела и резистентной к терапии артериальной гипертензией, предъявляющим жалобы на храп и остановку дыхания во сне, а также при деформации лицевого скелета и заболеваниях ЛОР-органов.

Синдром беспокойных ног характеризуется возникновением неприятных ощущений, чаще в ногах, также могут быть вовлечены другие части тела, при нахождении в состоянии покоя преимущественно в вечернее и ночное время, вынуждающих больного совершать облегчающие движения. Это нарушает засыпание и ведет к снижению общей продолжительности сна. Кроме того, в 75–80% случаев синдром беспокойных ног сочетается с синдромом периодических движений конечностей во сне, что может сопровождаться электроэнцефалографическими активациями и приводить к пробуждению больного.

Еще одна причина ДС – нарушение циркадианных ритмов. При синдроме задержки фазы сна время засыпания сдвигается на два и более часа позже принятого в данной социальной среде, при этом попытки уснуть в более раннее время не приводят к желаемому результату. Соответственно у таких пациентов утреннее пробуждение должно наступать позже, однако социальные факторы вынуждают их вставать раньше комфортного времени. Как следствие, больные жалуются на ДС в первой половине дня, снижение внимания и работоспособности. Смещение времени засыпания на два и более часа раньше желаемого или установленного называется синдромом ранней фазы сна. Последний характеризуется ДС преимущественно в вечернее время и пробуждением во второй половине ночи с невозможностью вновь заснуть. Диагноз «нарушение цикла «сон–бодрствование» ставится на основании записей дневников больных или данных актиграфии, подтверждающих наличие сдвига

привычного времени сна на более поздние или более ранние часы.

Повреждение центров бодрствования

К ДС может привести нарушение систем бодрствования. Состояние бодрствования поддерживается благодаря скоординированной работе нескольких центров: медиального парабрахиального ядра дорсальной покрышки мозга (глутаматергические нейроны), педункулопонтинного ядра (холинергические нейроны), вентральной области покрышки (дофаминергические нейроны), дорсальных и медиальных ядер шва (серотонинергические нейроны), синего пятна (норадренергические нейроны) [3]. Указанные ядра участвуют в активации таламуса, гипоталамуса, базальной области переднего мозга и мотонейронов спинного мозга и тормозят главный центр медленного сна, расположенный в вентролатеральной преоптической области. Основная роль в поддержании состояния бодрствования отводится орексинергической и гистаминергической системам, которые запускают вышеперечисленные центры бодрствования и активируют кору головного мозга.

Нарколепсия – заболевание, характеризующееся приступами непреодолимой ДС, полной или частичной утраты мышечного тонуса (катаплексией) и другими феноменами, связанными с фазой быстрого сна (фазой сна с быстрыми движениями глаз). Оно развивается при избирательном аутоиммунном поражении орексинергических нейронов латерального гипоталамуса.

Классическая клиническая картина заболевания складывается из пяти составляющих: ДС и императивных засыпаний, приступов катаплексии, гипнагогических и гипнопомпических галлюцинаций, катаплексии пробуждения (сонный паралич) и нарушения ночного сна. Полная нарколептическая пентада встречается редко и не является обязательной для постановки диагноза. Облигатным симптомом нарколепсии считается ДС.

В зависимости от наличия приступов катаплексии выделяют нарколепсию первого типа (с катаплексией) и второго типа (без катаплексии). У 90–95% больных нарколепсией первого типа определяется низкий уровень орексина в ликворе (<110 пг/мл), что свидетельствует о поражении орексинергической системы [3]. При нарколепсии второго типа содержание орексина в ликворе не снижено, поэтому существует предположение, что это другое, отличное от нарколепсии первого типа заболевание или группа заболеваний. Патогенез нарколепсии второго типа до сих пор не установлен. К наиболее частым провоцирующим факторам относятся черепно-мозговая травма и вирусные инфекции. Если у пациентов с ДС впоследствии развиваются приступы катаплексии или снижается содержание орексина в ликворе, диагноз может быть изменен на нарколепсию первого типа.

С избыточной сонливостью днем и увеличением продолжительности ночного сна ассоциируется идиопатическая гиперсомния. В данном случае ДС должна быть подтверждена результатами множественного теста латентности сна (МТЛС) (средняя латентность ≤ 8 минут), суточной полисомнографии (общее время сна ≥ 660 минут) или актиграфии. Более чем у 30% больных длительность ночного сна превышает десять часов, при этом эффективность сна высокая – в среднем от 90 до 94% [3]. В 36–66% случаев отмечается тяжелая инерция сна (сонное опьянение). Кроме того, пациентам с идиопатической гиперсомнией дневной сон не приносит облегчения в отличие от пациентов с нарколепсией.

Другие причины

Жалобами на расстройства сна и бодрствования, в частности на затруднение засыпания, ночные пробуждения, низкое качество сна, неосвежающий сон, ДС, могут сопровождаться аффективные нарушения. Как правило, у таких

больных указанные жалобы выходят на первый план, а нейropsychиатрические нарушения выявляются только после длительного общения с пациентами или их тестирования с использованием специализированных шкал. При этом на фоне терапии антидепрессантами наблюдается исчезновение не только нейropsychологической симптоматики, но и нарушений сна и бодрствования.

ДС может быть вторичной: развиваться вследствие заболеваний центральной нервной системы (нейродегенеративных [4] и инфекционных заболеваний, опухолей, саркоидоза, острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, особенно при поражении гипоталамуса и ствола головного мозга); эндокринных и метаболических нарушений (гипотиреоза, печеночной энцефалопатии, хронической почечной недостаточности и др.). Кроме того, ДС может быть одним из проявлений наследственных заболеваний, таких как синдром Смита-Магениса, и миотонической дистрофии. В этом случае ДС – следствие сопутствующих нарушений дыхания во сне.

Причинами ДС также могут стать прием седативных, дофаминергических [4], нестероидных противовоспалительных средств, некоторых антибиотиков, спазмолитиков, антиаритмических средств. После отмены препарата симптомы, как правило, регрессируют. Если ДС сохраняется, рекомендуется проведение токсикологического анализа мочи и в случае отрицательных результатов дальнейшее обследование больного.

Методы диагностики

Шкалы

Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale – ESS) может применяться для диагностики ДС и оценки результатов лечения [5]. Она позволяет выявить гиперсомнию при различных заболеваниях. ESS представляет собой опросник. Пациенту предлагается оценить вероятность засыпания

от 0 до 3 баллов в восьми монотонных ситуациях. При этом 0 баллов обозначает, что больной никогда не засыпает, 3 балла – существует высокая вероятность уснуть. Максимальная сумма баллов – 24 (табл. 1). Десять баллов и выше позволяют заподозрить ДС. Согласно результатам большинства исследований, такая оценка имеет самую высокую чувствительность и специфичность для диагностики ДС. В то же время ряд исследователей отмечают, что большая чувствительность соответствует 11 и 14 баллам.

Стэнфордская шкала сонливости (Stanford Sleepiness Scale – SSS) также позволяет провести оценку сонливости [6]. Пациент должен выбрать один из семи вариантов ответа, наиболее отражающий уровень сонливости непосредственно во время заполнения шкалы. К преимуществам SSS можно отнести простоту и возможность многократного повторного использования. К недостаткам – отсутствие нормативных данных и сложность сравнения результатов между пациентами.

Каролинская шкала сонливости (Karolinska Sleepiness Scale – KSS) по дизайну похожа на SSS. Однако больному предлагается выбрать уже не из семи, а из девяти утверждений, описывающих его состояние на данный момент [7]. Семь баллов и выше свидетельствуют о патологической сонливости. KSS широко применяется в клинической практике для оценки уровня сонливости у профессиональных водителей, работников нефтяной промышленности, машинистов, пилотов, а также в клинических исследованиях лекарственных средств.

Субъективная оценка, как правило, не отражает реальную выраженность ДС: часть пациентов аггравирована, другие, напротив, отрицают или уменьшают число эпизодов повышенной сонливости и императивных засыпаний. Последние могут описывать ДС как периоды снижения внимания и затруднения мышления или

Таблица 1. Эпвортская шкала сонливости*

Ситуация	Вероятность задремать или уснуть
Сидя во время чтения	
При просмотре телепередач	
Сидя в общественном месте (кино, театр)	
В автомобиле в качестве пассажира при движении час или более	
Во второй половине дня, отдыхая лежа	
Во время разговора с кем-нибудь, сидя	
Сидя спокойно после обеда (без приема алкоголя)	
За рулем автомобиля в пробке, на светофоре	
Общая оценка	

* Вспомните Ваше состояние за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Отметьте цифрами в правом столбце, насколько велика вероятность задремать или уснуть в нижеперечисленных ситуациях, при условии, что 0 – никогда не засыпаю, 1 – есть некоторые шансы уснуть, 2 – умеренная вероятность уснуть, 3 – высокая вероятность уснуть.

предъявлять жалобы на повышенную утомляемость и усталость. Известно, что ощущение ДС может нарушаться при длительной депривации сна. Поэтому при подозрении на синдром гиперсомнии может быть рекомендована беседа врача с родственником больного.

Тесты

Множественный тест латентности сна. Для объективной оценки ДС в клинической практике и научных целях применяются различные тесты. «Золотым стандартом» диагностики ДС является МТЛС [8]. Сонливость – это физиологическое состояние, предшествующее сну. Однако скорость, с которой происходит засыпание, отличается при нормальной и патологической сонливости. Показатель «время засыпания» (латентность сна) взят за основу МТЛС. Протокол исследования подразумевает от четырех до шести укладываний пациента в постель в затемненной комнате в течение дня с двухчасовыми интервалами. Во время каждого укладывания пациенту предлагается заснуть в течение 20 минут. Накануне исследования обязательно проводится ночная полисомнография для подтверждения получения достаточного времени сна, а также исключения расстройств ночного

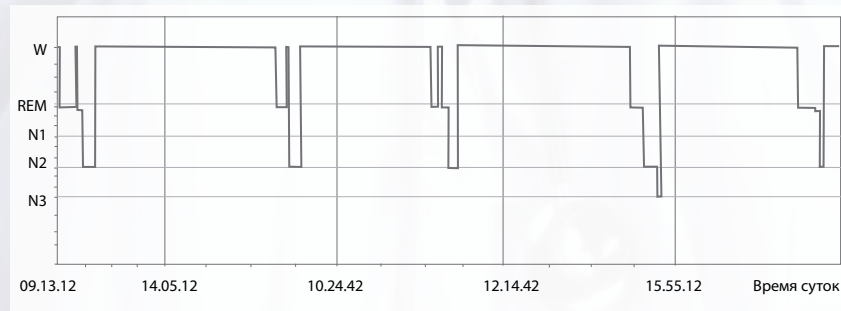
сна, которые могли бы привести к ДС. Результаты исследований показывают, что депривация сна перед МТЛС снижает латентное время сна и может привести к ложноположительным результатам.

При оценке данных учитывается среднее время засыпания и раннее начало фазы быстрого сна (в течение 15 минут после засыпания или начало сна с фазы быстрого сна). Поскольку крупные популяционные исследования с регламентированным протоколом проведения МТЛС отсутствуют, достаточной нормативной базы по указанному тесту на сегодняшний день не существует [9]. Однако установлено, что средняя латентность сна у здоровых добровольцев составляет

от 10,4±4,3 до 11,6±5,2 минуты в зависимости от числа укладываний – четыре и пять соответственно. Учитывая, что 95% значений должно находиться в пределах двух стандартных отклонений от среднего, средняя величина латентности сна может составлять от 1,8 до 19 минут при четырех укладываниях и от 1,2 до 20 минут при пяти [9], что представляется сомнительным. Так, по данным мета-анализа, средняя латентность сна 3,1±2,9 минуты наблюдается, как правило, только у пациентов с нарколепсией (рис. 2). При идиопатической гиперсомнии этот показатель равен 6,2±3,0 минуты [10]. Именно поэтому Американской академией медицины сна (American Academy Sleep Medicine) в качестве диагностического критерия гиперсомнии предложено ограничиться восемью минутами и менее [11]. Однако у некоторых больных гиперсомнией средняя латентность сна составляет более восьми минут. В подобных случаях требуется тщательный анализ клинической картины или проведение повторного МТЛС.

Так как МТЛС чувствителен к депривации сна, одновременно рекомендуется ведение дневников сна пациентами или выполнение актиграфии за неделю до исследования. Необходимо учитывать, что не всем пациентам достаточно шестичасового сна.

Как правило, два и более эпизода раннего начала фазы быстрого сна являются признаком нарколепсии. В то же время они могут фиксироваться и при син-



Примечание. Средняя латентность сна составила 1,3 минуты, зарегистрировано пять эпизодов раннего начала фазы быстрого сна. REM – фаза быстрого сна, W – бодрствование, N1, 2, 3 – соответствующие стадии медленного сна.

Рисунок 2. График проведения МТЛС у пациента с нарколепсией первого типа (пять укладываний)

дроме обструктивного апноэ сна, нейродегенеративных и других заболеваний, сопровождающихся поражением латеральных отделов гипоталамуса [12]. Следовательно, при выявлении эпизодов раннего начала фазы быстрого сна необходимо интерпретировать полученные данные с учетом клинической картины заболевания и данных ночной полисомнографии. При подозрении на нарколепсию показано также определение уровня орексина А (гипокретина 1) в ликворе. Снижение этого показателя является высокоспецифичным маркером заболевания.

Тест поддержания бодрствования (ТПБ) используется, как правило, в научных целях [10]. С его помощью оценивается способность пациента оставаться в состоянии бодрствования. ТПБ проводится в затемненной комнате. Больному, сидящему в удобном кресле, дается указание не засыпать как можно дольше, при этом запрещается заниматься деятельностью, требующей внимания, и физическими упражнениями. Средний показатель латентности сна определяется по результатам четырех тестов с интервалом между ними в два часа. Один тест длится от 40 до 60 минут (в зависимости от дизайна протокола). ТПБ применяют для оценки результатов лечения нарколепсии и синдрома обструктивного апноэ сна или диагностики ДС в качестве дополнительного метода к МТЛС.

Сложность проведения данного исследования в клинической практике обусловлена отсутствием установленных границ нормы: средняя латентность сна менее восьми минут служит критерием постановки диагноза «гиперсомния», а интервал от 8 до 40 минут имеет неопределенную значимость. Необходимо отметить, что средняя латентность сна менее 19 минут – причина засыпания за рулем и возникновения дорожно-транспортных происшествий [12]. У здоровых лиц средняя латентность сна составляет 30,4 минуты.

Способность оставаться в состоянии бодрствования в течение всего времени проведения ТПБ подтверждает отсутствие гиперсомнии.

Психомоторные тесты – еще одна группа диагностических тестов. Такие тесты позволяют определить уровень сонливости по снижению способности сохранять активное внимание. Результаты психомоторных тестов могут быть ложноположительными, но не ложноотрицательными (табл. 2).

Один из наиболее часто используемых психомоторных тестов разработан D. Dinges и соавт. в 1985 г. – Psychomotor Vigilance Task (PVT) [13]. Испытуемый должен нажимать на кнопку каждый раз, когда на экране компьютера появляется светящаяся точка. Оцениваются скорость реакции и количество пропущенных точек. Результаты

выполнения теста коррелируют с результатами SSS и МТЛС.

Протокол теста Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) аналогичен протоколу ТПБ [14]. Пациент в течение 40 минут должен следить за появлением светового сигнала на экране и при его появлении нажимать на кнопку. Всего проводится четыре теста с интервалами в два часа. Испытание останавливается по истечении 40 минут или при значительном запаздывании реакции на сигнал, что свидетельствует о снижении способности поддерживать бодрствование.

Электрофизиологические методы

Актиграфия – объективный и доступный метод, который дает возможность выявить эпизоды засыпаний в дневное время, расстройства поведения в фазе быстрого сна, периодические движения конечностей во сне, нарушения циркадианных ритмов и установить общую продолжительность сна [15]. Актиграфия не требует пребывания пациента в клинике: современные приборы позволяют проводить запись в течение нескольких дней или недель. Как следствие, повышается вероятность фиксации эпизодов засыпаний. Актиграф выявляет движения и строит график суточной двигательной активности. Поэтому данные пожилых пациентов и пациентов с ограниченной физической активностью сложнее поддаются

Таблица 2. Сравнение методов диагностики ДС

Метод диагностики	Нормативная база	Ложноположительный результат	Ложноотрицательный результат
МТЛС	+	-	+*
ТПБ	+	+**	-
Электроэнцефалография	-	-	Не известно
Пупиллография	-	-	Не известно
Психомоторные тесты	-	+	-
ESS	+	+	+
SSS	-	+	-

* МТЛС может давать ложноотрицательный результат, если пациент старается оставаться в состоянии бодрствования.

** ТПБ может давать ложноположительный результат, если пациент не старается поддерживать состояние бодрствования.

интерпретации. Актиграфия может использоваться как объективный метод диагностики, однако она не позволяет определить причины ДС, например апноэ сна.

Известно, что размер зрачков человека зависит от уровня освещенности и активности парасимпатической и симпатической систем. При засыпании парасимпатические влияния усиливаются и происходит сужение зрачков. Сонливость также приводит к снижению скорости реакции зрачков на источник света. *Пупиллография* использовалась в нескольких исследованиях для оценки уровня сонливости и выявления нарколепсии [16]. Несмотря на то, что данный метод помогает объективизировать ДС, существуют серьезные ограничения для его применения в клинической практике. Первое ограничение – сложность исполнения. Второе – отсутствие четких критериев оценки нормальных и патологических значений.

С помощью *автоматического анализа электроэнцефалограммы* также можно установить уровень сонливости – электроэнцефалография, электроокулография и электромиография являются технической основой проведения

МТЛС. При депривации сна увеличивается мощность спектра в дельта-диапазоне. Следовательно, это может быть критерием оценки уровня сонливости. Некоторые авторы, ссылаясь на то, что повышенная сонливость приводит к изменению реактивности центральной нервной системы, утверждают, что необходимо оценивать не электроэнцефалограмму покоя, а вызванные сенсорные потенциалы [16]. Использование данного метода ограничивается отсутствием стандартизации техники проведения исследования и нормативной базы. Кроме того, высокая степень индивидуальных различий существенно затрудняет его внедрение в клиническую практику.

Заключение

ДС относится к социально значимым расстройствам, поэтому требует пристального внимания специалистов. Активное изучение ДС позволило значительно расширить представление о причинах ее возникновения. Если пациент предъявляет жалобы на ДС, необходимо полноценно его обследовать и тщательно собрать анамнез. Первый шаг к эффективному лечению ДС – подтверждение гиперсом-

нии. В настоящее время существует широкий спектр субъективных и объективных инструментальных методов диагностики: шкалы, психомоторные и вегетативные тесты, электрофизиологические методы исследования. Основным методом диагностики считается МТЛС. В большинстве случаев данный тест позволяет поставить диагноз «гиперсомния» и провести ее дифференциальную диагностику. Однако иногда его бывает недостаточно, поскольку в настоящее время отсутствует полноценная нормативно-исследовательская база. Альтернативой МТЛС может стать ТПБ, однако он более сложен в проведении и интерпретации результатов. Самым простым и дешевым методом диагностики ДС являются шкалы, которые в случае необходимости можно дополнить другими методами. Приходится констатировать, что, несмотря на достаточный арсенал средств диагностики ДС, они все не идеальны и требуют дальнейшего совершенствования. Именно поэтому в сложных ситуациях необходимо применение нескольких диагностических методов. ■

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Неврология», Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 4», (19).

Положительные эффекты лираглутида на состояние когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



А.С. Касенова, А.К. Дурманова
АО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан
«УМС» Назарбаев университет, г. Нур-Султан
Республиканский диагностический центр, г. Нур-Султан

Как известно, сахарный диабет (СД) – сложное дисметаболическое заболевание, характеризующееся большой распространенностью мозговой сосудистой патологии, которая является морфологическим субстратом когнитивных расстройств. Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, обеспечивающие рациональное познание мира и целенаправленное взаимодействие с ним [1, 2]. По данным авторов, распространенность когнитивных расстройств (КР) при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) составляет 20% среди мужчин и 18% среди женщин 60 лет и старше, и превышает распространенность КР в популяции (10–15%) [3–7]. Когнитивные нарушения при СД 2 типа снижают адекватный контроль гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений СД 2 типа, повышая тем самым уровень инвалидизации.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, МоСА-тест, лираглутид.

Цель исследования: выявление качественных и количественных особенностей когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от сахароснижающей терапии.

Материал и методы

Обследовано 84 пациента с клинически и лабораторно установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа. Нейропсихологическое тестирование проведено с

использованием валидированного теста – Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА). Посредством данной шкалы были оценены зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, память, внимание, речь, в том числе беглость речи, мышление, ориентация в пространстве и времени. Максимальное количество по тесту МоСА составляет 30 баллов, норма – 26 баллов и выше, умеренные когнитивные расстройства

(УКР) – 20–25 баллов; деменция разной степени тяжести – менее 20 баллов.

Нами выделены 3 группы сравнения пациентов с СД 2 типа (84 пациента): 1 группа (n=24) получала метформин 850–2000 мг + лираглутид 1,8 мг/сутки; 2 группа (n=28) – метформин 850–2000 мг + линаглиптин 5 мг/сутки; 3 группа (n=32) – инсулин гларгин + метформин 850–2000 мг + линаглиптин 5 мг/сутки.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика сравниваемых групп

Группы/Клинико-anamnestическая характеристика	Группы сравнения			Достоверные различия в группах, p
	1 группа (n=24)	2 группа (n=28)	3 группа (n=32)	
Гендерный состав (Ж/М) (%)	75/25	42,9/57,1	81,3/18,7	
Возраст (M±S, лет)	54,63±5,029	55,86±4,743	55,78±3,634	(p≥0,05)
Длительность (M±S, лет)	13,88±8,158	12,32±7,794	10,66±5,313	(p≥0,05)
HbA _{1c}	7,02±0,96	7,35±0,65	7,61±0,39	(p≥0,05)
ИМТ	30,63±4,59	30,33±3,36	33,77±7,63	(p≥0,05)

* Достоверные различия в группах, при уровне значимости p<0,05.

Критерии включения: диагностированный СД 2 типа, возраст от – 40–60 лет. Пациенты получали данную сахароснижающую терапию последние 12 месяцев. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в трех группах достоверно не различался и не превышал 8,0%.

Исследование одобрено этическим комитетом. От каждого пациента получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Из таблицы 1 видно, что нами не были выявлены статистически значимые различия в показателях, характеризующих возраст, длительность заболевания, уровень углеводного контроля. Большая часть пациентов с СД 2 типа имела отягощенный сосудистый анамнез (АГ и ИБС). Диагноз был установлен профильным специалистом, все обследуемые лица были привлечены к базовой гипотензивной терапии, без кризового течения заболевания.

На рисунке 1 представлены обобщенные результаты исследования когнитивной сферы. Как видно, у преобладающего числа пациентов с СД 2 типа когнитивные функции снижены и соответствуют уровню умеренных когнитивных нарушений (УКН) в 79,2% случаев в 1 группе, 96,4% во 2 группе и 100,0% в 3 группе пациентов.

Для выявления нарушения зрительно-конструктивных и исполнительных навыков пациентам было предложено выполнить тест «рисования часов». Нами установлено (рис. 2), что тест «рисования часов» не выполнили в полном объеме преобладающее число пациентов с СД 2 типа в сравниваемых группах, причем эти показатели были значительно хуже в 3 группе пациентов.

Как видно из рисунка 3, в группе пациентов с СД 2 типа с тестом «Называние предметов» справились 100% пациентов 1 группы, 96,4% пациентов 2 группы и 87,5% пациентов 3 группы. Функция «Внимание» была снижена у преобладающего числа пациен-

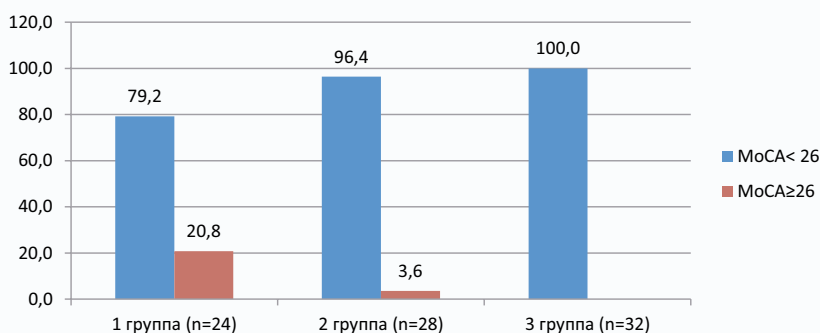


Рисунок 1. Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с СД 2 типа в зависимости от сахароснижающей терапии (%)

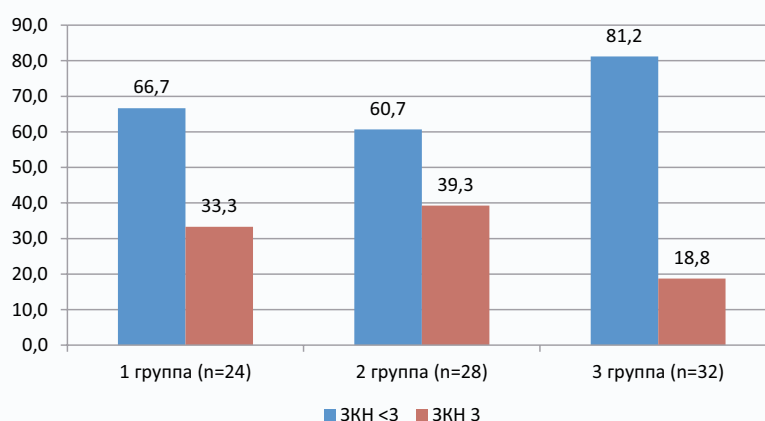


Рисунок 2. Результаты MoCA-теста по рубрике «зрительно-конструктивные навыки» в зависимости от сахароснижающей терапии (%)

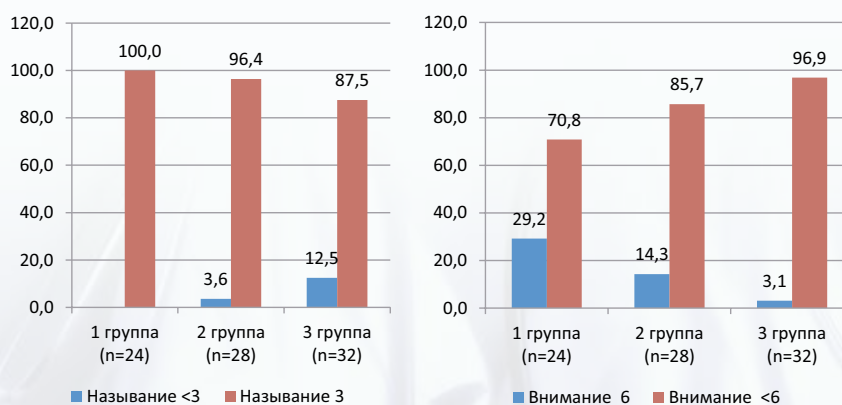


Рисунок 3. Результаты MoCA-теста по рубрикам «называние предметов» и «внимание» в зависимости от сахароснижающей терапии (%)

тов в сравниваемых группах, но значительно (96,9%) у пациентов 3 группы.

С заданием «Речь, в том числе беглость речи» не справились 100% пациентов 2 группы и 96,9% пациентов 3 группы. Результаты теста на речевую активность были снижены преимущественно за счет снижения фонетически опос-

редуемых ассоциаций, свидетельствующих о подкорково-лобной дисфункции. Показатели памяти были исследованы при помощи теста на заучивание и последующее воспроизведение 5 слов после интерференции. С тестами для исследования памяти не справились 100% пациентов 2 группы и 96,9% пациентов 3 группы (рис. 4).

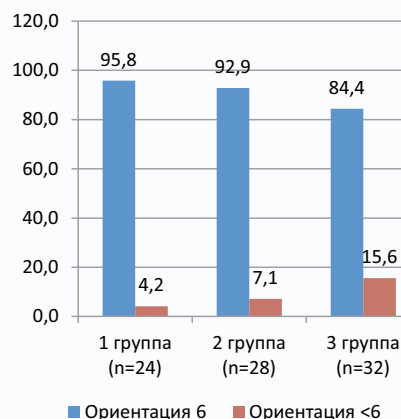
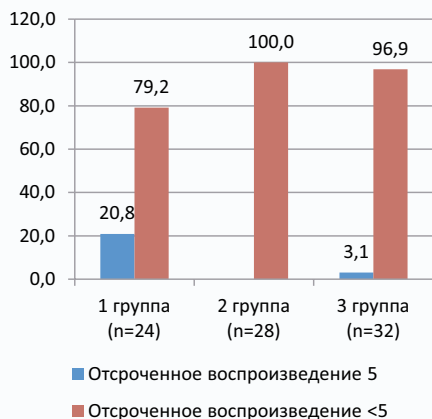
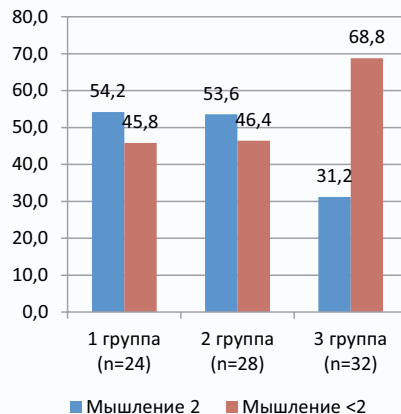
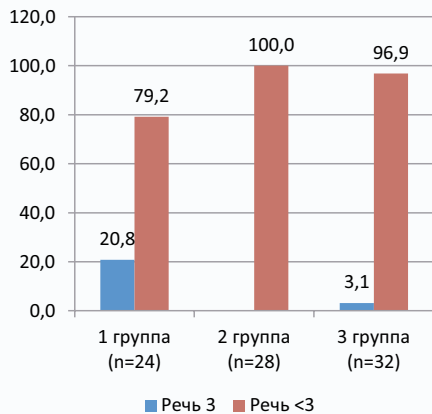


Рисунок 4. Результаты MoCA-теста по рубрикам «речь, в том числе беглость речи», «отсроченное воспроизведение» в зависимости от сахароснижающей терапии (%)

Рисунок 5. Результаты MoCA-теста по рубрикам «мышление», «ориентация» в зависимости от сахароснижающей терапии (%)

Функция «мышление» была снижена у пациентов с СД 2 типа во всех сравниваемых группах, но более значительно в 3 группе – 68,8%. В целом пациенты с СД 2 типа всех групп сохранили ориентацию в пространстве и времени (рис. 5).

Как видно из таблицы 2, нами были выявлены статистически значимые различия в показателях, характеризующих нейропсихологический профиль: в рубриках «зрительно-конструктивные и исполнительные навыки», «внимание», «речь, в том числе беглость речи», «регуляторные функции, включая мышление», «память».

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) в 79,2% случаев в группе пациентов, получающих лираглутид и метформин, и более высокий процент 96,4% в группе, получающих линаглиптин и метформин, и 100,0% в 3 группе пациентов на терапии гларгином плюс метформин и линаглиптин.

Функция «мышление» была снижена у пациентов с

Таблица 2. Сравнительная характеристика нейропсихологического профиля при СД 2 типа в зависимости от сахароснижающей терапии (Me, 25, 75%)

Показатели/Группы сравнения	Группы сравнения			Критерий Краскела-Уоллиса
	1 группа (n=24)	2 группа (n=28)	3 группа (n=32)	
MoCA	22,50 [22; 25]	20,00 [19; 21]	17,00 [15; 17]	0,000* (p<0,05)
Зрительно-конструктивные и исполнительные навыки	2,0 [1,25; 3,0]	2,0 [1,00; 3,00]	1,0 [1,0; 1,0]	0,017* (p<0,05)
Называние предметов	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,122 (p>0,05)
Внимание	5,0 [4,0; 6,0]	4,50 [4,0; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,000* (p<0,05)
Речь, в том числе беглость речи	1,50 [1,0; 2,0]	1,0 [0,25; 1,0]	1,0 [0,00; 1,00]	0,000* (p<0,05)
Регуляторные функции, включая мышление	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [0,25; 2,0]	1,0 [0,00; 2,00]	0,000* (p<0,05)
Память (отсроченное воспроизведение)	4,0 [2,0; 4,0]	3,0 [1,00; 3,0]	0,00 [0,00; 2,00]	0,000* (p<0,05)
Ориентация	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,411 (p>0,05)

* Достоверные различия в группах, при уровне значимости p<0,05.

СД 2 типа во всех сравниваемых группах, но более значительно в группе пациентов, получающих гларгин – 68,8%.

Показатели памяти были выше у пациентов, получающих лираглутид и метформин. С тестами для исследования памяти не справились 79,2% пациентов группы лираглутид и метформин, 100% пациентов из группы линаглиптин и метформин и 96,9% пациентов с терапией гларгин + метформин + линаглиптин.

Выводы:

1. На амбулаторном уровне всем пациентам с сахарным диабетом 2 типа необходимо проводить тесты МоСА для ранней диагностики и коррекции когнитивных расстройств, так как это исследование малозатратно и достаточно информативно.

2. Пациенты, получающие комбинированную сахароснижающую терапию с лираглутидом и метформином показали лучшие результаты тестов по когнитив-

ным нарушениям, чем пациенты, получающие линаглиптин + метформин, гларгин + линаглиптин + метформин. Следовательно, лираглутид в сочетании с метформином обладает положительным эффектом на сохранение когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У пациентов с небольшим стажем сахарного диабета 2 типа в качестве стартовой комбинированной терапии рекомендуем назначать лираглутид и метформин. ■

Список литературы

1. De Fronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P. et al. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition. Wiley-Blackwell, 2015.
2. IDF Diabetes Atlas – 8th Edition, 2013–2017; www.diabetesatlas.org
3. Golden S.H., Lazo M., Carnethon M. et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *Journal of the American Medical Association*. – 2008; 299 (23): 2751–2759.
4. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. – 1999; 53: 1937–1942.
5. Biessels G.J., van der Heide L.P., Kamal A., Bleys R.L.A.W. and Gispen W.H. Ageing and diabetes: implications for brain function // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 441. – P. 1–14.
6. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. – 2009. – Т. 14. – №4. – С. 54–58.
7. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Неврологический журнал*. – 2010. – Т. 15. – №4. – С. 25–30.

Материал подготовлен в рамках осуществления научной и образовательной деятельности при поддержке компании Ново Нордиск.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи.

Виктоза[®] (лираглутид)

- Регуляция гликемии
- Снижение массы тела





Виктоза®

Международное непатентованное название

Лираглутид

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения 6 мг/мл

Показания к применению

- при сахарном диабете 2 типа для достижения гликемического контроля.

Препарат Виктоза® показан для применения один раз в день в качестве:

- комбинированной терапии с сахароснижающими препаратами (с одним препаратом (метформином или производными сульфонилмочевины) или с двумя препаратами (метформином и производными сульфонилмочевины или метформином и тиазолидиндионом)) и/или базальным инсулином, когда указанные препараты, в сочетании с диетой и физическими упражнениями не достигают адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии.

Способ применения и дозы

Препарат Виктоза® используют один раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи, его можно вводить в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее принимать препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата
- использование у пациентов с сахарным диабетом 1 типа
- для лечения диабетического кетоацидоза
- тяжёлая почечная и печеночная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и кормление грудью

Побочные действия

В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и диарея (зарегистрировано у > 10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрировано у > 1%, но < 10% пациентов).

Беременность и лактация

Адекватные данные по применению препарата Виктоза® у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск для людей неизвестен. Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Особые указания

Препарат Виктоза® не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза® не заменяет инсулин.

Лекарственные взаимодействия

Дигоксин

Введение дигоксина в разовой дозе 1 мг на фоне использования лираглутида показало уменьшение площади под кривой (AUC) дигоксина на 16%; максимальная концентрация в плазме (C_{max}) дигоксина снизилась на 31%. Среднее время достижения пика концентрации (t_{max}) дигоксина на фоне приёма лираглутида увеличилось с одного до полутора часов. Исходя из полученных результатов, коррекции дозы дигоксина на фоне приёма лираглутида не требуется.

Инсулин

Не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лираглутида с инсулином детемир при однократном применении инсулина детемир в дозе 0,5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1,8 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Виктоза®, могут вызвать деградацию лираглутида. Поскольку испытания на совместимость не проводились, препарат Виктоза® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию

Производитель

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

Разрешение №935 от 9.11.2016 г.



Представительство компании
Ново Нордиск А/С в Республике Казахстане
Бизнес Центр «Кен Дала», проспект Достык, д.38
Блок Б, Южная сторона, 8-ой этаж,
Алматы, 050010, Казахстан
Тел.: +7 727 330 77 88
Факс: +7 727 261 08 04
www.novonordisk.com

Victoza®
ВИКТОЗА®
Лираглутид

DOI: 10.26442/2414-357X_2018.1.48-52

Черепно–мозговая травма: градации сознания и клинической тяжести состояния пострадавших



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Л.Б. Лихтерман¹ – д.м.н., профессор, гл. науч. сотр., А.Д. Кравчук¹ – д.м.н., профессор, вед. науч. сотр., В.А. Охлопков¹ – к.м.н., доцент, ст. науч. сотр., В.В. Могила² – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Б.Л. Лихтерман³ – д.м.н., профессор кафедры истории медицины, истории Отечества и культурологии

¹ ФГАУ «НМИЦН им. академика Н.Н. Бурденко», г. Москва

² МА им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

Цель работы – дополнить классификацию черепно–мозговой травмы (ЧМТ) критериями унифицированной оценки важнейших клинических показателей состояния пострадавших.

Материал и методы. Проанализированы свыше 5 тыс. верифицированных наблюдений ЧМТ с использованием методов нейровизуализации (компьютерная и магнитно–резонансная томография) пациентов, лечившихся в ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» в 1985–2017 гг.

Результаты. Разработаны градации сознания, состояния жизненно важных функций, очаговой полушарной и стволовой симптоматики при травматическом поражении головного мозга. Проведенное сопоставление с международной шкалой комы Глазго показало их хорошую корреляцию.

Заключение. Унифицированные градации важнейших клинических показателей ЧМТ существенно дополняют принятую в России классификацию ЧМТ. Они полнее отражают и соответствие, и нередкие «ножницы» между тяжестью состояния пострадавшего и субстратной тяжестью повреждения, являясь более надежным и адекватным ориентиром для индивидуального диагноза и прогноза.

Ключевые слова: черепно–мозговая травма, классификация, состояние сознания, критерии тяжести состояния пострадавшего.

L.B. Lichterman¹, A.D. Kravchuk¹, V.A. Okhlopov¹, V.V. Mogila², B.L. Lichterman³

¹ National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow

² S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Craniocerebral injury: gradation of consciousness and clinical severity of the affected

The aim of the work is to supplement the classification of craniocerebral trauma (CCT) with the criteria for a unified assessment of the most important clinical indicators of the condition of the victims.

Material and methods. More than 5 thousand verified CCT observations were analyzed with the use of methods of neuroimaging (computer and magnetic resonance imaging) treated in the National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko in the years 1985–2017.

Results. Gradations of consciousness, the state of vital functions, focal hemispheric and trunk symptoms in case of traumatic brain injury have been developed. A comparison with the international Glasgow coma scale showed a good correlation.

The conclusion. Unified gradations of the most important clinical indicators of ITT significantly supplement the Russian classification of CCT. They more fully reflect both the consistency and frequent «scissors» between the severity of the victim's condition and the substrate severity of the injury, being a more reliable and adequate reference point for an individual diagnosis and prognosis.

Keywords: craniocerebral injury, classification, state of consciousness, criteria of severity of the condition of the victim.

Классификация – необходимая основа как научного обобщения, так и количественного изучения любого явления. Она представляет собой систему соподчиненных по-

нятий какой-либо области знания и выражает взаимосвязи между ними, иерархию и закономерности развития. Этот постулат в полной мере относится и к медицине, где

под классификацией болезней понимают порядок и последовательность их перечня, систему расположения и объединения отдельных нозологических форм и

патологических состояний, группировки их по определенным признакам. Классификация является обязательным слагаемым и документом в научной и практической медицинской деятельности [1–3].

Применительно к черепно-мозговой травме (ЧМТ) – мультидисциплинарной проблеме на стыке нейрохирургии, неврологии, психиатрии, травматологии, хирургии, педиатрии, гериатрии, реаниматологии, социальной гигиены и ряда других специальностей – необходимость создания единой развернутой классификации особенно очевидна [4–7].

Без нее невозможно провести эпидемиологические исследования, т.е. выяснить частоту и структуру ЧМТ, ее связь с социальными, географическими, экономическими и прочими факторами, иметь реальную статистику. Без классификации нельзя создать банк данных по ЧМТ. Без нее невозможно, что очень важно, сравнивать качество работы разных нейрохирургических учреждений.

Многолетние разработки НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко показывают, что классификацию ЧМТ следует основывать на комплексном учете ее биомеханики, вида, типа, характера, формы, тяжести повреждений, клинической фазы, периода течения, а также исхода травмы [2, 3].

Вместе с тем адекватная и однозначная оценка каждого наблюдения ЧМТ в любом лечебном учреждении и любым врачом обязательно предполагает правильную квалификацию нарушений сознания и клинической тяжести состояния пострадавшего [4, 8].

Но именно эти важнейшие стороны диагноза и прогноза ЧМТ оказались недостаточно разработанными и не унифицированными [9].

В клинике ЧМТ НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко им. уделено специальное исследовательское внимание, результаты которого представлены далее.

Градации состояния сознания при ЧМТ

Мы выделяем следующие 7 градаций состояния сознания при ЧМТ:

- 1) ясное;
- 2) оглушение умеренное;
- 3) оглушение глубокое;
- 4) сопор;
- 5) кома умеренная;
- 6) кома глубокая;
- 7) кома терминальная.

Ясное сознание

Определение. Сохранность всех психических функций, прежде всего способности к правильному восприятию и осмыслению окружающего мира и собственного «я», адекватным ситуации и полезным для самого себя и других лиц действиям при полном осознании их возможных последствий.

Ведущие признаки: бодрствование, полная ориентировка, адекватные реакции.

Обобщенная клиническая характеристика: произвольное открывание глаз. Быстрая и целенаправленная реакция на любой раздражитель. Активное внимание, развернутый речевой контакт. Осмысленные ответы на вопросы. Выполнение всех инструкций. Сохранность всех видов ориентировки (в самом себе, месте, времени, окружающих лицах, ситуации и др.). Возможны ретро-и/или конградная амнезия.

Оглушение

Определение. Угнетение сознания при сохранности ограниченного словесного контакта на фоне повышения порога восприятия внешних раздражителей и снижения собственной активности с замедлением психических и двигательных реакций.

Оглушение подразделяется на две степени – умеренное и глубокое.

Ведущие признаки умеренного оглушения: умеренная сонливость, негрубые ошибки ориентировки во времени при несколько замедленном осмыслении и выполнении словесных команд (инструкций).

Обобщенная клиническая характеристика умеренного оглу-

шения: способность к активному вниманию снижена. Речевой контакт сохранен, но получение ответов порой требует повторения вопросов. Команды выполняются правильно, но несколько замедленно, особенно сложные. Глаза открываются спонтанно или сразу на обращение. Двигательная реакция на боль активная и целенаправленная. Повышенная истощаемость, вялость, некоторое обеднение мимики; сонливость. Ориентировка во времени, месте, а также окружающей обстановке, лицах может быть неточной. Контроль за функциями тазовых органов сохранен.

Ведущие признаки глубокого оглушения: дезориентировка, глубокая сонливость, выполнение лишь простых команд.

Обобщенная клиническая характеристика глубокого оглушения: преобладает состояние сна; возможно чередование с двигательным возбуждением. Речевой контакт с больным затруднен. После настойчивых обращений можно получить ответы, чаще односложные по типу «да-нет». Пациент может сообщить свое имя, фамилию и другие данные, нередко с персеверациями. Реагирует на команды замедленно. Способен выполнить элементарные задания (открыть глаза, показать язык, поднять руку и т.д.). Для продолжения контакта необходимы повторные обращения, громкий оклик, порой в сочетании с болевыми раздражениями. Выражена координированная защитная реакция на боль. Дезориентировка во времени, месте и др. Ориентировка в собственной личности может быть сохранена. Контроль за функциями тазовых органов ослаблен.

Сопор

Определение. Глубокое угнетение сознания с сохранностью координированных защитных реакций и открывания глаз в ответ на боль и другие раздражители.

Ведущие признаки: патологическая сонливость, открывание глаз

на боль и другие раздражители, локализация боли.

Обобщенная клиническая характеристика: больной постоянно лежит с закрытыми глазами, словесные команды не выполняет. Неподвижен или совершает автоматизированные стереотипные движения. При нанесении болевых раздражений возникают направленные на их устранение координированные защитные движения конечностями, поворачивание на другой бок, страдальческие гримасы на лице; пациент может стонать. Возможен кратковременный выход из патологической сонливости в виде открывания глаз на боль, резкий звук. Зрачковые, роговальные, глотательные и глубокие рефлексы сохранены. Контроль над сфинктерами нарушен. Жизненно важные функции сохранены либо умеренно изменены по одному из параметров.

Кома

Определение. Выключение сознания с полной утратой восприятия окружающего мира, самого себя и других признаков психической деятельности.

В зависимости от выраженности и продолжительности неврологических и вегетативных нарушений кома по тяжести подразделяется на 3 степени:

- умеренную (I);
- глубокую (II);
- терминальную (III).

Ведущие признаки умеренной комы (I): неразбудимость, неоткрывание глаз, некоординированные защитные движения без локализации болевых раздражений.

Обобщенная клиническая характеристика умеренной комы (I): неразбудимость. В ответ на болевые раздражения появляются некоординированные защитные двигательные реакции (обычно по типу отдергивания конечностей), но глаза больной не открывает. Иногда наблюдается спонтанное двигательное беспокойство. Зрачковые и роговичные рефлексы обычно сохранены. Брюшные рефлексы угнетены; сухожильные вариабель-

ны, чаще повышены. Появляются рефлексы орального автоматизма и патологические стопные. Глотание резко затруднено. Защитные рефлексы верхних дыхательных путей относительно сохранены. Контроль за сфинктерами нарушен. Дыхание и сердечно-сосудистая деятельность сравнительно стабильны, без угрожающих отклонений.

Ведущие признаки глубокой комы (II): неразбудимость, отсутствие защитных движений на боль.

Обобщенная клиническая характеристика глубокой комы (II): отсутствуют реакции на внешние раздражения, лишь на сильные болевые могут возникать патологические разгибательные, реже сгибательные движения в конечностях. Разнообразны изменения мышечного тонуса: от генерализованной гипертонии до диффузной гипотонии (с диссоциацией по оси тела менингеальных симптомов – исчезновение ригидности затылка при остающемся симптоме Кернига). Мозаичные изменения кожных, сухожильных, роговичных, а также зрачковых рефлексов (при отсутствии фиксированного двустороннего мидриаза) с преобладанием их угнетения. Сохранение спонтанного дыхания и сердечно-сосудистой деятельности при выраженных их нарушениях.

Ведущие признаки терминальной комы (III): мышечная атония, арефлексия, двусторонний фиксированный мидриаз.

Обобщенная клиническая характеристика комы (III): двусторонний фиксированный мидриаз, неподвижность глазных яблок. Диффузная мышечная атония; тотальная арефлексия. Критические нарушения жизненно важных функций – грубые расстройства ритма и частоты дыхания или апноэ, резчайшая тахикардия, артериальное давление (АД) <60 мм рт.ст.

Использование представленных градаций состояния сознания позволяет правильно и однозначно оценивать этот ведущий признак острой ЧМТ и адекватно сравнивать группы пострадавших в различных нейрохирургических учреждениях.

Следует учитывать, что предложенная классификация распространяется только на непродуктивные формы нарушения сознания по типу выключения, дефицита, угнетения, количественного снижения психической деятельности (преимущественно за счет страдания срединно-стволовых структур). Она не включает продуктивные формы нарушения сознания по типу помрачения, спутанности, дезинтеграции (делирий, онейроид, сумеречные состояния и др.), обусловленные преимущественным нарушением функций полушарных образований, не охватывает и такие обычно протяженные посткоматозные состояния, как вегетативное состояние, акинетический мутизм и др.

Шкала комы Глазго

Признание в мировой нейротравматологии получила так называемая шкала комы Глазго (ШКГ), разработанная в 1974 г. G. Teasdale и V. Jennett [10]. ШКГ широко используется для быстрой ориентирующей количественной оценки нарушения сознания при ЧМТ. Ее несомненные достоинства – простота и доступность (и не только для медицинского персонала). Однако не следует этим чрезмерно обольщаться и забывать, что сфера адекватного применения ШКГ не охватывает многие аспекты состояния сознания пострадавшего и, конечно, не заменяет его развернутого изучения и описания.

Состояние больных по ШКГ оценивается на момент поступления и через 24 ч. по 3 параметрам: открывание глаз, словесный и двигательный ответ на внешние раздражители.

Спонтанное открывание глаз оценивается в 4 балла, открывание на звук – 3, боль – 2, отсутствие реакции – 1.

Развернутая спонтанная речь – 5 баллов, спутанная речь и произнесение отдельных фраз – 4, произнесение отдельных слов в ответ на боль или спонтанно – 3, невнятное бормотание – 2, отсутствие речевого ответа на внешние раздражители – 1.

Движения, выполняемые по команде, оцениваются в 6 баллов, локализация боли – 5, отдергивание конечности в ответ на боль – 4, патологические сгибательные движения – 3, патологические разгибательные движения – 2, отсутствие двигательных реакций (спонтанных или в ответ на раздражение) – 1.

Суммарная оценка состояния сознания пострадавшего по ШКГ варьирует от 3 до 15 баллов. При этом принято, что 3–7 баллов соответствуют тяжелой ЧМТ, 8–12 – среднетяжелой ЧМТ, 13–15 – легкой ЧМТ.

Разработанные в НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко качественные оценки состояния сознания при ЧМТ и ШКГ хорошо коррелируют между собой (см. таблицу).

Критерии тяжести состояния пострадавшего

Необходимо различать понятия «тяжесть ЧМТ» и «тяжесть состояния пострадавшего». Последнее хотя и является во многом производным от понятия «тяжесть травмы», тем не менее гораздо динамичнее его. В пределах каждой клинической формы ЧМТ в зависимости от периода и направленности ее течения могут наблюдаться различные по тяжести состояния [2].

Оценка «тяжести травмы» и оценка «тяжести состояния» в большинстве случаев при поступлении больного совпадает. Но нередки ситуации, когда данные оценки расходятся. Например, при подостром развитии оболочечной гематомы на фоне легкого ушиба мозга, вдавленных переломах с ушибом мозга средней или даже тяжелой степени, когда избирательно страдают «немые» зоны полушарий, и т.д.

Тяжесть состояния пострадавшего есть отражение тяжести травмы в данный момент. Однако это не предполагает обязательного соответствия состояния больного морфологическому субстрату повреждения мозга. Вместе с тем объективная оценка тяжести состояния пострадавшего при поступлении есть первый и важнейший этап диагностики конкретной клиниче-

Таблица. Соотношение градаций состояния сознания при ЧМТ и ШКГ

Градация состояния сознания	ШКГ, баллы
Ясное	15
Оглушение умеренное	13–14
Оглушение глубокое	10–12
Сопор	8–9
Кома умеренная	8–7
Кома глубокая	4–5
Кома терминальная	3

ской формы ЧМТ, существенно влияющий на правильную сортировку пострадавших, тактику лечения и прогноз (не только в отношении выживания, но и восстановления трудоспособности). Аналогична роль оценки тяжести состояния и при дальнейшем наблюдении пострадавшего.

Для реальных условий мирной жизни (сотни городских и центральных районных больниц, куда поступают большинство пострадавших), и особенно при массовых поражениях, необходимы общедоступные клинические критерии для однозначной оценки тяжести состояния пациента. Понятно, что на первый план здесь выходит унифицированная оценка состояния его сознания. Вместе с тем этот критерий далеко не всегда может рассматриваться как единственный и решающий для адекватного определения тяжести состояния больного и прогностических суждений, особенно касающихся восстановления трудоспособности.

Оценка тяжести состояния в остром периоде ЧМТ, включая прогноз как для жизни, так и для восстановления трудоспособности, может быть полной лишь при учете как минимум 3 слагаемых, а именно:

- 1) состояния сознания;
- 2) состояния жизненно важных функций;
- 3) состояния очаговых неврологических функций.

Представим рубрикацию этих основных категорий симптомов.

I. Состояние сознания:

- 1) ясное;
- 2) оглушение умеренное;
- 3) оглушение глубокое;

- 4) сопор;
- 5) кома умеренная;
- 6) кома глубокая;
- 7) кома терминальная.

II. Жизненно важные функции:

1) *нет нарушений*: дыхание – 12–20 дых./мин., пульс – 60–80 уд./мин., АД в пределах 110/60–140/80 мм рт.ст., температура тела не выше 36,9°C;

2) *умеренные нарушения*: умеренная брадикардия (51–59 уд./мин.) или умеренная тахикардия (81–100 уд./мин.), умеренное тахипноэ (21–30 дых./мин.), умеренная артериальная гипертензия – АГ (в пределах от 140/80 до 180/100 мм рт.ст.) или гипотония (ниже 110/60 до 90/50 мм рт.ст.), субфебрилитет (37,0–37,9°C);

3) *выраженные нарушения*: резкое тахипноэ (31–40 дых./мин.) или брадипноэ (8–10 дых./мин.), резкая брадикардия (41–50 уд./мин.) или тахикардия (101–120 уд./мин.), резкая АГ (свыше 180/100–220/120 мм рт.ст.) или гипотония (ниже 90/50 до 70/40 мм рт.ст.), выраженная лихорадка (38,0–38,9°C);

4) *грубые нарушения*: крайняя степень тахипноэ (свыше 40 дых./мин.) или брадипноэ (менее 8 дых./мин.), крайняя степень брадикардии (менее 40 уд./мин.) или тахикардии (свыше 120 уд./мин.), крайняя степень АГ (выше 220/120 мм рт.ст.) или гипотонии (максимальное давление ниже 70 мм рт.ст.), резкая лихорадка (39,0–39,9°C);

5) *критические нарушения*: периодическое дыхание или его остановка, максимальное АД <60 мм рт.ст., несчитываемый пульс, гипертермия (40°C и выше).

III. Очаговые неврологические нарушения:

1) стволовые признаки:

1) *нет нарушений:* зрачки равны, с живой реакцией на свет, корнеальные рефлексы сохранены;

2) *умеренные нарушения:* корнеальные рефлексы снижены с одной или с обеих сторон, легкая анизокория, клонический спонтанный нистагм;

3) *выраженные нарушения:* одностороннее расширение зрачков, клонотоничный нистагм, снижение реакции зрачков на свет с одной или обеих сторон, умеренно выраженный парез взора вверх, двусторонние патологические знаки, диссоциация менингеальных симптомов, мышечного тонуса и сухожильных рефлексов по оси тела;

4) *грубые нарушения:* грубая анизокория, грубый парез взора вверх, тонический множественный спонтанный нистагм или плавающий взор, грубая дивергенция глазных яблок по горизонтальной или вертикальной оси, грубо выраженные двусторонние патологические знаки, грубая диссоциация менингеальных симптомов, мышечного тонуса и рефлексов по оси тела;

5) *критические нарушения:* двусторонний мидриаз с отсутствием реакции зрачков на свет, арефлексия, мышечная атония.

2) полушарные и краниобазальные признаки:

1) *нет нарушений:* сухожильные рефлексы нормальные с обеих сторон, черепно-мозговая иннервация и сила конечностей сохранены;

2) *умеренные нарушения:* односторонние патологические знаки, умеренный моно- или гемипарез, умеренные речевые нарушения, умеренные нарушения функций черепно-мозговых нервов;

3) *выраженные нарушения:* выраженный моно- или гемипарез, выраженные парезы черепно-мозговых нервов, выраженные речевые нарушения, пароксизмы клонических или клонотонических судорог в конечностях;

4) *грубые нарушения:* грубые моно- или гемипарезы или параличи конечностей, параличи черепно-

мозговых нервов, грубые речевые нарушения, часто повторяющиеся клонические судороги в конечностях;

5) *критические нарушения:* грубый трипарез, триплегия, грубый тетрапарез, тетраплегия, двусторонний паралич лицевого нерва, тотальная афазия, постоянные судороги.

Выделяют следующие 5 градаций состояния больных с ЧМТ:

- 1) удовлетворительное;
- 2) средней тяжести;
- 3) тяжелое;
- 4) крайне тяжелое;
- 5) терминальное.

Удовлетворительное состояние

Критерии:

- сознание ясное;
- жизненно важные функции не нарушены;
- очаговые симптомы отсутствуют или мягко выражены (например, двигательные нарушения не достигают степени пареза).

При квалификации состояния как удовлетворительного допустимо учитывать наряду с объективными показателями и жалобы пострадавшего. Угроза для жизни (при адекватном лечении) отсутствует; прогноз восстановления трудоспособности обычно хороший.

Состояние средней тяжести

Критерии (даны пределы нарушений по каждому параметру):

- состояние сознания – ясное или умеренное оглушение;
- жизненно важные функции – не нарушены (возможна лишь брадикардия);
- очаговые симптомы – могут быть выражены те или иные полушарные и краниобазальные симптомы, выступающие чаще избирательно: моно- или гемипарезы конечностей; парезы отдельных черепно-мозговых нервов; слепота или резкое снижение зрения на один глаз, сенсорная или моторная афазия и др. Могут наблюдаться единичные стволовые симптомы (спонтанный нистагм и т.п.).

Для констатации состояния средней тяжести достаточно иметь

указанные нарушения хотя бы по одному из параметров. Например, выявление умеренного оглушения при отсутствии выраженной очаговой симптоматики достаточно для определения состояния больного как средней тяжести. Аналогично выявление моно- или гемипареза конечностей, сенсорной или моторной афазии и других при ясном сознании достаточно для оценки состояния больного как средней тяжести. При квалификации состояния больного как средней тяжести наряду с объективными допустимо учитывать и выраженность субъективных признаков (прежде всего головной боли).

Угроза для жизни (при адекватном лечении) – незначительна; прогноз восстановления трудоспособности чаще благоприятный.

Тяжелое состояние

Критерии (даны пределы нарушений по каждому параметру):

- состояние сознания – глубокое оглушение или сопор;
- жизненно важные функции – нарушены, преимущественно умеренно, по 1–2 показателям;
- очаговые симптомы:

1) *стволовые* – выражены умеренно (анизокория, снижение зрачковых реакций, ограничение взора вверх, гомолатеральная пирамидная недостаточность, диссоциация менингеальных симптомов по оси тела и пр.);

2) *полушарные и краниобазальные* – выражены четко, как в виде симптомов раздражения (эпилептические припадки), так и выпадения (двигательные нарушения могут достигать степени плеши).

Для констатации тяжелого состояния пострадавшего допустимо иметь указанные нарушения хотя бы по одному из параметров. Например, выявление сопора даже при отсутствии или мягкой выраженности нарушений по витальному и очаговому параметрам достаточно для определения состояния больного как тяжелого. Аналогично – выявление гемиплегии (или слепоты на оба глаза, или тотальной афазии и др.) даже при умеренном оглушении достаточно для

оценки состояния как тяжелого. Аналогично – выявление нарушений жизненно важных функций по 2 и более показателям независимо от выраженности угнетения сознания и очаговой симптоматики достаточно для квалификации состояния как тяжелого.

Угроза для жизни – значительная; во многом зависит от длительности тяжелого состояния. Прогноз восстановления трудоспособности порой малоблагоприятный.

Крайне тяжелое состояние

Критерии (даны пределы нарушений по каждому параметру):

- состояние сознания – умеренная или глубокая кома;
- жизненно важные функции – грубые нарушения одновременно по нескольким параметрам;
- очаговые симптомы:

1) ствольные – выражены грубо (рефлекторный парез или плегия взора вверх, грубая анизокория, дивергенция глаз по вертикальной или горизонтальной оси, тоничный спонтанный нистагм, резкое ослабление реакции зрачков на свет, двусторонние патологические знаки, децеребрационная ригидность и др.);

2) полушарные и краниобазальные – выражены резко (вплоть

до двусторонних и множественных парезов).

Угроза для жизни – максимальная; во многом зависит от длительности крайне тяжелого состояния. Прогноз восстановления трудоспособности часто малоблагоприятный.

Терминальное состояние

Критерии:

- состояние сознания – терминальная кома;
- жизненно важные функции – критические нарушения;
- очаговые симптомы:

1) ствольные – двусторонний фиксированный мидриаз, отсутствие зрачковых и роговичных рефлексов;

2) полушарные и краниобазальные – перекрыты общемозговыми и ствольными нарушениями. Прогноз: выживание, как правило, невозможно.

При пользовании приведенной шкалой оценки тяжести состояния для диагностических, и особенно прогностических суждений, следует учитывать временной фактор – длительность пребывания больного в том или ином состоянии.

Тяжелое состояние в течение 15–60 мин. после травмы может отмечаться и у пострадавших с сотрясением и легким ушибом мозга, но мало влияет на благоприятный

прогноз жизни и восстановления трудоспособности.

Если пребывание больного в тяжелом и крайне тяжелом состоянии продолжается более 6–12 ч., то это обычно исключает ведущую роль многих приводящих факторов, таких, например, как алкогольное опьянение, и свидетельствует о тяжелой ЧМТ.

При сочетанной ЧМТ следует учитывать, что наряду с мозговым слагаемым ведущими причинами затянувшегося тяжелого и крайне тяжелого состояния могут быть и внечерепные факторы (травматический шок, внутреннее кровотечение, жировая эмболия, интоксикация и др.).

Заключение

Итак, принятая в России классификация ЧМТ существенно дополнена унифицированными градациями важнейших клинических показателей состояния пострадавших с ЧМТ [11]. Это позволяет всегда иметь объективную и сравнимую оценку диагноза, течения и исходов такого распространенного явления, как повреждения черепа и мозга. ■

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Быстрова В.А., Овчаров В.К. Номенклатура и классификация болезней. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1981. – Т. 17. – С. 165–79. / Bystrova V.A., Ovcharov V.K. Nomenklatura i klassifikaciya boleznej. V kn.: Bol'shaya medicinskaya enciklopediya. 3-e izd. – М.: Sovetskaya enciklopediya, 1981. – Т. 17. – С. 165–79. [in Russian]
2. Классификация черепно-мозговой травмы. Сб. науч. тр. НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – М., 1992. / Klassifikaciya cherepno-mozgovoj travmy. Sb. nauch. tr. NII neirohirurgii im. N.N. Burdenko. Pod red. A.N. Konovalova, L.B. Lihtermana, A.A. Potapova. – М., 1992. [in Russian]
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – Т. 1. – М., 1998. / Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoj travme. Pod red. A.N. Konovalova, L.B. Lihtermana, A.A. Potapova. – Т. 1. – М., 1998. [in Russian]
4. Коновалов А.Н., Самошкин Б.А., Васин Н.Я. и др. Классификация нарушений сознания при черепно-мозговой травме. Вopr. нейрохирургии. – 1982; 4: 3–6. / Konovalov A.N., Samotokin B.A., Vasin N.Ya. i dr. Klassifikaciya narushenij soznaniya pri cherepno-mozgovoj travme. Vopr. neirohirurgii. – 1982; 4: 3–6. [in Russian]
5. Коновалов А.Н., Самошкин Б.А., Васин Н.Я. и др. К единой междисциплинарной классификации черепно-мозговой травмы. Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – 1985; 5: 651–8. / Konovalov A.N., Samotokin B.A., Vasin N.Ya. i dr. K edinoj mezhdisciplinarnoj klassifikacii cherepno-mozgovoj travmy. Nevropatologiya i psichiatriya im. S.S. Korsakova. – 1985; 5: 651–8. [in Russian]
6. Maas A.I.R., van der Brink W.A. Classifications of head injury. E.J. Anaesthesiology. – 1988; 15 (Suppl. 17): 35.
7. Saatman K.E., Dharmia A.C., Bullock R. et al. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. J. Neurotrauma. – 2008; 25 (7): 719–38.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum. Неврология и ревматология», Приложение, №01, 2018 г., стр. 48–52.

Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств: обзор преимуществ и недостатков прегабалина



Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко

Украинский научно-исследовательский институт социальной, судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

Согласно докладу ВОЗ от 2001 г., в мире насчитывалось около 450 млн. людей с нейропсихическими расстройствами, включая униполярную и биполярную депрессию, шизофрению, эпилепсию, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ), деменцию, паническое, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое расстройства (ПТСР). В целом у каждого 4-го индивида на планете на протяжении жизни возникает одно или несколько психических и поведенческих расстройств. В этом докладе также указывалось, что распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) лишь немногим меньше, чем депрессии, и по данным сети первичной медицинской помощи различных стран мира составляет около 7,9%. Кроме того, тревожные расстройства стабильно входят в статистику ВОЗ по лидирующим причинам утраты трудоспособности и другим важным показателям влияния заболевания на здоровье населения. Так, например, паническое расстройство находится на 11-м месте среди всех причин по показателю YLDs (годы жизни, прожитые с потерей трудоспособности) среди лиц в возрасте 15–44 лет, сразу после дорожно-транспортных происшествий, опережая астму и зависимость от ПАВ [1].

Данные, полученные при изучении общей европейской популяции в 2011 г., указывают на распространенность тревожных расстройств за 12 месяцев на уровне 14%, в течение жизни – 21%. Таким образом, ввиду широкой распространенности и серьезного влияния на трудоспособность, проблема лечения тревожных расстройств является одной из наиболее приоритетных для современной медицины [2].

Проблема диагностики

При изучении сети амбулаторно-поликлинической помощи видно, что большинство пациентов редко сообщают участковому терапевту или семейному врачу об имеющихся симптомах тревоги или депрессии, особенно при их слабой выраженности. Кроме того, далеко не все па-

циенты с такими симптомами нуждаются в лечении. Следовательно, перед специалистом стоит сложная задача в выявлении больных, требующих лечения тревожных и депрессивных расстройств. Ограничения в обнаружении тревоги в сети первичной помощи являются предметом изучения во многих странах. Так, например, в исследовании, проведенном в сети первичной медицинской помощи Нидерландов, пациентам с тревожными расстройствами реже выставляли правильный диагноз, чем таковым с депрессивным эпизодом. При этом на вероятность постановки диагноза прямо влияли количество консультаций с врачом и тяжесть симптомов [3]. В целом тревожные расстройства в Нидерландах выявляли лишь в половине случаев [4].

В немецком популяционном исследовании, в котором критериям ГТР соответствовали 5,3% и депрессивного эпизода с коморбидным ГТР еще 1,6% из всей выборки, правильный диагноз был выставлен лишь трети обследованных (34,4%) [5]. В испытании, проведенном в США, среди пожилых пациентов с ГТР симптомы регистрировали лишь у 34%, и это при высоком уровне оказания медицинской помощи [6]. В канадском исследовании, где в качестве скрининга использовали структурированное клиническое интервью, большинство лиц с тревожными расстройствами не имели соответствующего диагноза. Для ГТР этот показатель составил 71,0%, для панического расстройства – 85,8% и для социальной фобии – 97,8% (табл. 1) [7].

По всей видимости, ограничения в обнаружении симптомов частично обусловлены трудностями в их обсуждении пациентами. Многие больные не выражают эмоциональные симптомы, а врачи либо не обращают на них внимания, либо не придают большого значения как со своей стороны, так и не объясняют их значимости пациентам. Это подтверждают также результаты проведенных испытаний. Так, например, в британском научном исследовании было выявлено, что большинство пациентов не сообщали специалистам о своих эмоциональных проблемах. В основном пациенты боялись смущения, не видели необходимости тратить время врача или боялись, что само упоминание об этих проблемах приведет к еще большему дистрессу [8]. При этом установлено, что клиницисты, более чувствительные к невербальным коммуникациям, чаще выявляли симптомы депрессивных и тревожных расстройств. В научной работе, в которой были представлены эти результаты, также отмечается, что врачи, часто «обвиняющие» своих пациентов, реже используют психологические методы диагностики и реже обнаруживают дистресс [9].

Проблему диагностики тревоги усугубляет то, что этот симптом может быть вызван различными патологическими состояниями.

Кроме того, некоторые трудности может вызвать идентификация конкретного тревожного расстройства, учитывая схожесть симптомов внутри этой группы состояний. Дополнительную помощь клиницисту может предоставить следование простому алгоритму диагностики (рис. 1).

Современная терапия тревожных расстройств

В настоящее время доказанную эффективность в лечении тревожных расстройств имеют как фармакологические препараты, так и психотерапия. Причем во многих случаях эффективность психотерапии настолько велика, что она рассматривается в качестве лечения первой линии. В частности, это касается применения когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при ПТСР, панических, генерализованном тревожном расстройстве и социальной фобии. Выбор в пользу фармакологических или психологических интервенций следует осуществлять на основании их доступности и пожеланий пациента. В Украине медикаментозное лечение имеет большую доступность в сравнении с психотерапией и является более предпочтительным для большинства пациентов.

Анксиолитическую активность имеют лекарственные средства с

различными механизмами действия, среди которых:

- Бензодиазепины – диазепам, алпразолам, клоназепам и др.;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и др.;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – венлафаксин, дулоксетин, миртазапин;
- трициклические антидепрессанты (ТЦА) – имипрамин, amitриптилин и др.;
- ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) – фенелзин и др.;
- антиконвульсанты – прегабалин, габапентин;
- β-адреноблокаторы – пропранолол и др.;
- антигистаминные препараты – гидроксизин;
- азапироны – буспирон;
- гормональные вещества – гидрокортизон, эпифизарный гормон мелатонин и др.

Не все из вышеперечисленных классов препаратов используют одинаково часто и с одной и той же целью.

Одни являются более эффективными для быстрого купирования тревоги, другие – в качестве

Таблица 1. Частота обнаружения и ошибочной диагностики тревожных, депрессивных и биполярного расстройств [7]

Расстройство	Соответствие критериям MINI, n (%)	Лица с точно выставленным диагнозом, n (%)	Лица с неточно выставленным диагнозом, %	Лица с любым психиатрическим диагнозом, n	Не выявлено никакой патологии, %
Большое депрессивное расстройство	229 (27,2)	78 (34,1)	65,9	24	55,5
Биполярное расстройство	96 (11,4)	7 (7,3)	92,7	42	49,0
Паническое расстройство	106 (12,6)	15 (14,2)	85,8	47	41,5
ГТР	262 (31,2)	76 (29,0)	71,0	42	55,0
Социальная фобия	139 (16,5)	3 (2,2)	97,8	23	81,3

длительной терапии. Учитывая доказательную базу по эффективности и безопасности, часть препаратов назначают в качестве первой линии выбора, другие – как вспомогательное лечение. Влияние некоторых лекарственных средств еще только изучается. Это касается, в частности, использования гидрокортизона для профилактики развития ПТСР, которое рассматривалось в недавно опубликованном кокрановском систематическом обзоре с положительными результатами [11]. В дополнение проводятся клинические испытания по эффективности нового анксиолитика этифоксина [12].

Следует отметить, что идеальной терапии тревожных расстройств не существует. Так, например, часто назначаемые в качестве долговременной терапии СИОЗС или СИОЗСН кроме медленного

наступления эффекта могут приводить к усилению симптоматики в инициальный период лечения [13]. Кроме того, при выборе терапии следует учитывать также наличие коморбидных состояний, повышенного риска развития какого-либо патологического состояния, возраст пациента и переносимость подобного лечения ранее. Необходимость в учете множества факторов при выборе терапии способствует продвижению на фармацевтический рынок препаратов, механизм действия которых предполагает воздействие на различные мишени [14]. Краткая характеристика преимуществ и недостатков основных классов анксиолитических средств представлена в таблице 2.

Прегабалин в терапии ГТР

Прегабалин – производное γ-аминомасляной кислоты. В 2004 г.

он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения боли, ассоциированной с диабетической периферической нейропатией. Однако позже стали появляться доказательства его эффективности и при ряде других состояний, включая фибромиалгию, эпилепсию, постгерпетическую невралгию, нейропатическую боль, ассоциированную с повреждением спинного мозга, и при тревожных расстройствах.

Повышенный интерес к использованию прегабалина при тревожных расстройствах обусловлен главным образом тем, что механизм его действия отличается от других широко применяемых анксиолитиков. В этом контексте его эффективности посвящено много научных работ, в том числе более

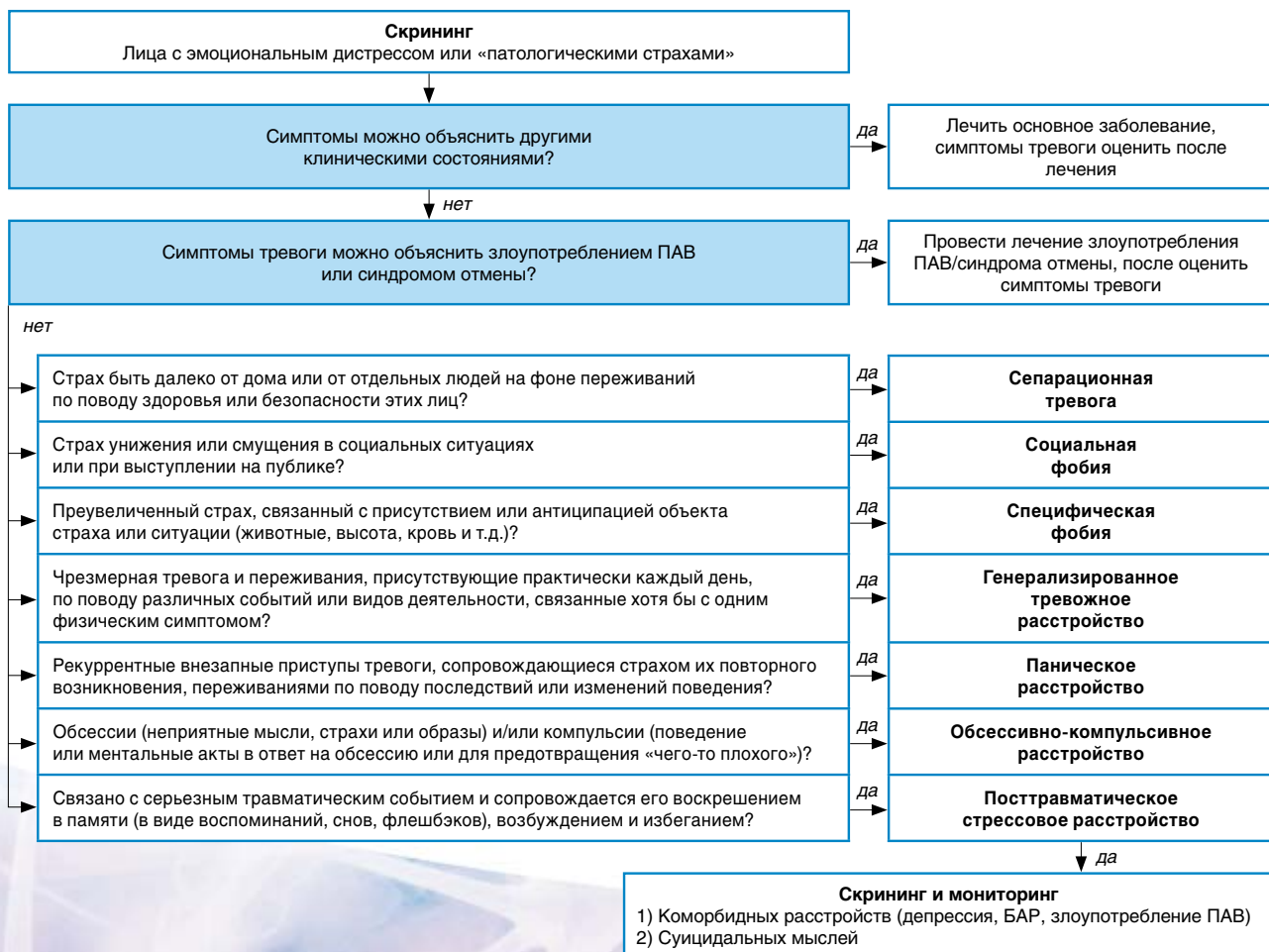


Рисунок. Алгоритм диагностики тревожных расстройств [10]

15 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), среди которых были и сравнительные исследования с алпразоломом, лоразепамом и венлафоксином, а также один мета-анализ. Благодаря этим испытаниям можно в полной мере оценить преимущества и недостатки прегабалина и определить нишу для его использования в клинической практике.

Обзор доступных РКИ позволяет сделать вывод, что большинство исследований, посвященных этой теме, проводились при участии пациентов с ГТР (8 работ). В первом испытании, проведенном Pande et al. (2003), приняли участие 276 пациентов, которых распределили для получения прегабалина (150 или 600 мг/сут.), лоразепама (6 мг/сут.) или плацебо. Эффективность лечения оценивали с помощью шкалы Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-А). Согласно полученным результатам, во всех группах активной терапии в сравнении с плацебо отмечалось достоверное снижение симптомов. У пациентов при применении прегабалина по 150 и 600 мг/сут. и лоразепама уменьшение баллов по НАМ-А составило 9,2, 10,3 и 12,0 соответственно за пять недель лечения, тогда как в группе плацебо – только 6,8. Наиболее частыми побочными эффектами в группах активной терапии были сонливость и головокружение. Тяжелых нежелательных явлений не обнаружили, как и синдрома отмены [16].

Feltner et al. (2003) подтвердили эти результаты на подобной выборке у 271 пациента с ГТР. Обследуемые получали 50 мг (n=70) и 200 мг прегабалина (n=66), 2 мг лоразепама (n=68) или плацебо (n=67). Основной конечной точкой были изменения по НАМ-А, курс лечения составил четыре недели. Согласно полученным данным, достоверные улучшения в сравнении с плацебо обнаружались при использовании прегабалина в дозе 200 мг и лоразепама и составили 3,9 и 2,35 балла соответственно по шкале НАМ-А. В целом терапия переносилась хорошо. В группе 200 мг прегабалина чаще отмечали сонливость и головокружение, однако эти побочные эффекты имели небольшую интенсивность и быстро проходили [17]. Под руководством Feltner (2008) было проведено еще одно исследование, посвященное эффективности прегабалина уже в длительной перспективе. Вначале препарат назначили курсом восемь недель 624 амбулаторным пациентам с ГТР. Далее больных, у которых наблюдали клинический ответ, разделили на две группы с назначением прегабалина по 450 мг/сут. или плацебо в течение 24 недель. Основной конечной точкой была частота рецидива ГТР. В целом по окончании этого периода в группе плацебо рецидив выявили у 65% пациентов, а в группе прегабалина – только у 42% [18].

В другом 4-недельном двойном слепом контролируемом плацебо клиническом испытании, прове-

денном Rickels et al. (2005), прегабалин сравнивали с алпразоломом. Важным моментом, рассматриваемым в этой работе, было сравнение эффективности прегабалина в различных дозах – 300, 450 и 600 мг/сут. После проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение среднего балла по шкале НАМ-А, которое составило -12,2, -11,0 и -11,8 для разных дозировок прегабалина соответственно и -10,9 для алпразолама. В группе плацебо снижение составило -8,4. Интересно, что прегабалин в дозах 300 и 600 мг в большей степени снижал соматические симптомы тревоги, чем прегабалин по 450 мг и алпразолам. Кроме того, прегабалин в дозе 300 мг продемонстрировал статистически достоверные преимущества по шкале глобального клинического улучшения в сравнении с плацебо и алпразоломом [19].

Еще одно исследование, в котором изучали эффективность прегабалина в зависимости от режима дозирования, провели Pohl et al. (2005). В ходе испытания авторы оценивали эффективность 2- и 3-кратного приема прегабалина в дозе 200 мг/сут. в два приема, 400 мг/сут. в два приема и 450 мг/сут. в три приема. Достоверные различия с плацебо по шкале НАМ-А после курса лечения отмечали во всех трех группах. Различий между разделением на два и три приема в отношении редукции баллов по НАМ-А не обнаружено. Таким образом, авторы не подтвердили необходимость приема прегабалина

Таблица 2. Преимущества и недостатки анксиолитических препаратов [15]

Класс препаратов	Преимущества	Недостатки
СИОЗС	Хорошая переносимость, эффективны при коморбидной депрессии, низкий риск смерти при передозировке	Медленное наступление эффекта (4–12 недель), вначале лечения возможно ухудшение симптомов
Бензодиазепины	Быстрое наступление эффекта, хорошая переносимость	Седация, возобновление тревоги после отмены, риск зависимости
иМАО	Эффективны при коморбидной депрессии	Необходимость в специальной диете, риск гипертонических кризов
Антиконвульсанты	Быстрое наступление эффекта	Седация, эффективность при длительной терапии еще изучается
ТЦА	Эффективны при коморбидной депрессии	Кардиотоксичность, антихолинергические эффекты, риск передозировки

балина три раза в сутки для лечения ГТР [20].

Группа ученых под руководством Montgomery провела два клинических испытания, посвященных прегабалину. В одном из них его эффективность сравнивали с венлафаксином, в другом оценивали оказываемый эффект у пожилых пациентов. Согласно результатам, авторы отметили более быстрое снижение тревоги в группе прегабалина по сравнению с пациентами, принимавшими венлафаксин. Так, достоверные улучшения по шкале НАМ-А при приеме прегабалина наступили уже на первой неделе приема, а венлафаксина –

только после двух недель терапии. Частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями при использовании венлафаксина, 400 и 600 мг/сут. прегабалина и плацебо составила 20,4, 6,2, 13,6 и 9,9% соответственно [21].

В следующей работе авторы оценивали эффективность и безопасность прегабалина в дозах 150–600 мг/сут. в лечении пожилых пациентов (≥ 65 лет) с ГТР. Кроме достоверного улучшения по НАМ-А по сравнению с плацебо (-9,8 и -7,2 соответственно; $p=0,0052$), были выявлены различия и по шкале депрессии Гамильтона (НАМ-D): -5,48 и -4,02 соответственно. Что касается

нежелательных явлений, их частота в группах была схожей – 10,7% в группе прегабалина и 9,4% – плацебо [22].

Еще в одном исследовании, посвященном оценке эффективности прегабалина в сравнении с венлафаксином, были получены подобные результаты [23].

Как показывают результаты работ, максимальная редукция симптомов тревоги возникает при дозе прегабалина 450 мг/сут. Однако Boschen (2012) считает, что при соматической тревоге можно добиться большей эффективности при увеличении дозы до 600 мг/сут. [24]. Краткая характеристика доступных РКИ представлена в таблице 3.

Таблица 3. Исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина у пациентов с ГТР

Исследование	n пациентов (длительность)	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande et al. (2003)	276 (4 недели)	Прегабалин – 150 и 600 мг/сут. Лоразепам – 6 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение для всех групп активной терапии (-9,2, -10,3, -12,0 балла) в сравнении с плацебо (-6,8 балла)
Feltner et al. (2003)	271 (4 недели)	Прегабалин – 50 и 200 мг/сут. Лоразепам – 2 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение для всех групп в сравнении с плацебо Частота побочных эффектов: прегабалин < лоразепам
Rickels et al. (2005)	454 (4 недели)	Прегабалин – 300, 450 и 600 мг/сут. Алпразолам – 1,5 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение для всех групп (-12,2, -11,0, -11,8, -10,9 балла соответственно) в сравнении с плацебо (-8,4 балла) Прегабалин по 300 мг наиболее эффективен в лечении соматических симптомов
Pohl et al. (2005)	341 (6 недель)	Прегабалин – 200, 400 и 450 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо Отсутствие различий в эффективности между режимом приема 2 и 3 раза в сутки
Montgomery et al. (2006)	421 (6 недель)	Прегабалин – 400 и 600 мг/сут. Венлафаксин – 75 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение при активной терапии в сравнении с плацебо Более быстрое начало действия у прегабалина в сравнении с венлафаксином
Montgomery et al. (2008)	273 (8 недель)	Прегабалин в гибких дозах (150–600 мг/сут.) Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо Достоверное улучшение отдельно для эмоционального и соматического компонентов тревоги
Kasper et al. (2009)	374 (8 недель)	Прегабалин – 300–600 мг/сут. Венлафаксин – 75–225 мг/сут. Плацебо	НАМ-А	Достоверное улучшение для прегабалина (-14,5 балла) в сравнении с плацебо (-11,7 балла), но недостоверное – для венлафаксина (-12,0 балла)

После проведения систематического обзора с мета-анализом указанных РКИ Boschen (2011) заключил, что прегабалин эффективен для лечения ГТР. Общий размер эффекта (Hedges'g) составил 0,364, что соответствует среднему размеру эффекта, а отдельно для психического (эмоционального) и физического (соматического) компонентов тревоги – 0,349 и 0,239 соответственно [25].

Прегабалин и другие тревожные расстройства

Среди других тревожных расстройств, лечение которых с помощью прегабалина имеет серьезную доказательную базу, следует отметить социальную фобию. Впервые подобное испытание провели Pande et al. (2004) при участии 135 пациентов, длительность наблюдения составила 10 недель. Исследователи оценивали два варианта дозирования прегабалина – 150 и 600 мг/сут. Контрольная группа принимала плацебо. Достоверная эффективность, оцениваемая по шкале социальной тревоги Либовитца (LSAS) и краткой шкале социальной фобии (BSPS), наблюдалась только в группе пациентов, которым назначили более высокую дозу препарата. Причем наибольшие различия с плацебо были отмечены по подшкалам шкалы LSAS – общего страха, избегания, социального страха и социального избегания. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме прегабалина, как и в других РКИ, были сонливость и головокружение. Тяжелых побочных эффектов не зарегистрировано [26].

Подтверждение эффективности прегабалина у пациентов с социальной фобией получила исследовательская группа под руководством Greist (2011). В этом РКИ пациенты принимали прегабалин в дозе 450 мг/сут. в течение 10 недель, после чего их распределили на две группы с дальнейшим приемом прегабалина или его заменой на плацебо с длительностью применения 26 недель. Полученные

результаты были схожи с таковыми в предыдущей работе: отмечалось достоверное улучшение по шкале LSAS как по общему баллу, так и для отдельных подшкал. Кроме того, авторы использовали опросник страха Маркса (MFQ), согласно которому также регистрировали достоверное улучшение по подшкалам общей фобии и социальной фобии. При использовании прегабалина по сравнению с плацебо чаще наблюдались головокружение (11,3% в группе активной терапии и 4,1% – плацебо) и инфекционные заболевания (21,3 и 16,4% соответственно) [27].

Длительную эффективность прегабалина при ГТР, социальной фобии и паническом расстройстве оценивали Montgomery et al. (2013). В исследование было включено 528 пациентов, которые принимали препарат в гибких дозировках (150–600 мг/сут.) на протяжении года. После терапии пациентов обследовали при помощи шкалы общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S). Согласно результатам, участников относили к тем, кто ответил (>2 баллов) и не ответил на терапию (≤2 баллов). Дизайн исследования не предполагал наличия контрольной группы. При сравнении с исходной симптоматикой у пациентов отмечали достоверное улучшение. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне терапии было головокружение – в 12,5% случаев. Сонливость, набор веса, головную боль и инсомнию регистрировали у 7,6, 5,5, 5,3 и 4,7% выборки соответственно [28].

В новом систематическом обзоре группа ученых из Польши во главе с Kawalec (2014) на основании результатов этих трех работ заключила, что прегабалин в дозах 450 и 600 мг/сут. является эффективным и безопасным препаратом выбора для лечения социальной фобии. В частности, он может использоваться при непереносимости СИОЗС, а также в качестве дополнения при лечении СИОЗС или КПТ [29].

При других тревожных состояниях эффективность прегабалина изучалась не так детально, однако следует отдельно отметить те состояния, при которых его применение может быть целесообразно.

1. Передоперационная тревога. Ghai et al. (2012) получили хорошие результаты в контексте снижения тревоги по визуальной-аналоговой шкале (VAS) и седации у пациентов, которым предстояло пройти операционное вмешательство [30].
2. Инсомния, вызванная тревогой. По данным, полученным у здоровых добровольцев, прегабалин способен изменять архитектуру сна, увеличивая долю восстановительного сна (3-я и 4-я фазы сна) [31, 32]. Кроме того, отмечалось увеличение общего времени сна и эффективности сна по Лидскому опроснику для оценки сна (LSEQ). В целом улучшение сна регистрировали во многих исследованиях у лиц с ГТР, фибромиалгией и нейропатической болью. По мнению ученых, этот эффект характерен для пациентов с повышенным уровнем тревоги [33].
3. Тревога у пациентов с депрессией. Согласно некоторым данным, прегабалин имеет определенные преимущества перед бензодиазепинами в качестве дополнительной терапии при депрессии у лиц с высоким уровнем тревоги. В частности, анксиолитический эффект при таком лечении наступает быстрее [34]. Помимо этого, препарат снижает интенсивность симптомов депрессии [35].
4. Тревога у пациентов с рядом других психических и соматических состояний. Прегабалин не только снижает интенсивность основного симптомокомплекса при фокальной эпилепсии, нейропатической боли и фибромиалгии, но и достоверно снижает тревогу и депрессию, которые часто сопровождают указанные состояния [36, 37]. Это делает прегабалин препаратом первой

линии терапии для пациентов с этими заболеваниями, что подтверждается в ряде клинических руководств (табл. 4).

Место прегабалина в терапии тревожных расстройств

Высокое качество доказательной базы по анксиолитическим эффектам прегабалина нашло свое отображение в рекомендациях Европейского медицинского агентства (ЕМА). В своем докладе, опубликованном в 2010 г., на основании 22 РКИ ЕМА заключило, что препарат эффективен, и рекомендовала его к использованию не только при периферической нейропатической боли и эпилепсии, но и при ГТР. Причем авторы отметили, что прегабалин приводит к клиническому улучшению (редукция симптомов >50%) у 52% пациентов с ГТР. Комитет по медицинским

продуктам сделал вывод, что преимущества прегабалина значительно превосходят возможные риски [38].

Особое внимание привлекают рекомендации Всемирной федерации биологической психиатрии (WFBP). В 2012 г. рабочая группа WFBP по тревожным расстройствам, ОКР и ПТСР опубликовала новое руководство, в котором представила детальный обзор доказательной базы с соответствующими рекомендациями. Главной особенностью прегабалина, которая отличает его от другой стандартной терапии, является быстрое наступление анксиолитического эффекта в первые дни после начала лечения. По мнению авторов, имеющих на сегодняшний день исследований достаточно, чтобы рекомендовать прегабалин в качестве терапии первой линии для ГТР, наряду с СИОЗС и СИОЗСН.

Также назначение прегабалина можно рассмотреть в качестве анксиолитического средства и при других состояниях в случае, когда стандартные средства лечения неэффективны или не могут быть назначены, например, при нарушении функции печени, так как этот препарат имеет преимущественно почечный клиренс [39].

Британская ассоциация психофармакологии рекомендует использовать прегабалин в острой фазе терапии ГТР и социальной фобии, наряду с СИОЗС, ТЦА и бензодиазепинами (табл. 5) [40]. Следует отметить, что эти рекомендации были составлены в 2005 г., тогда как исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина при длительном приеме, были опубликованы позже.

В новых рекомендациях Национального института здоровья и совершенствования медицинской

Таблица 4. Исследования, посвященные оценке эффективности прегабалина при различных тревожных расстройствах

Исследование	Состояние	п пациентов (длительность)	Группы	Конечные точки	Основные результаты
Pande et al. (2004)	Социальная фобия	135 (10 недель)	Прегабалин – 150 и 600 мг/сут. Плацебо	LSAS BSPS	Достоверная эффективность для прегабалина по 600 мг/сут. (по обеим шкалам)
Greist et al. (2011)	Социальная фобия	153 (10+26 недель)	Прегабалин – 450 мг/сут. Плацебо	LSAS MFQ	Достоверное улучшение в сравнении с плацебо
Montgomery et al. (2013)	ГТР, социальная фобия, паническое расстройство	528 (1 год)	Прегабалин – 150–600 мг/сут.	CGI-S	Достоверное улучшение в сравнении с исходными значениями при хорошей переносимости
Ghai et al. (2012)	Предоперационная тревога	90 (прием до операционного вмешательства)	Прегабалин – 300 мг однократно Габапентин – 900 мг однократно Плацебо	VAS	Достоверное снижение тревоги, седация
Hindmarch et al. (2005)	Сон (здоровые добровольцы)	24 (3 суток)	Прегабалин – 150 мг/сут. Алпразолам – 1 мг/сут. Плацебо	Архитектоника сна LSEQ	Достоверное удлинение 3-й и 4-й фаз сна, общего времени сна и качества сна в группе прегабалина
Karaiskos et al. (2013)	Депрессия + ГТР	94 (12 недель)	Антидепрессанты или антидепрессанты + прегабалин по 225 мг/сут.	HAM-D HAM-A	Достоверное снижение тревоги и симптомов депрессии в группе прегабалина

Таблица 5. Рекомендации Британской ассоциации психофармакологии [40]

	СИОЗС	ТЦА	Бензодиазепины	Препараты других групп/психотерапия
<i>ГТР</i>				
Эффективность в острый период	Эсциталопрам Пароксетин Сертралин	Имипрамин	Алпразолам Диазепам	Прегабалин Венлафаксин Буспирон КПТ
Эффективность при длительном приеме	Эсциталопрам Пароксетин			Венлафаксин КПТ
Профилактика рецидива	Пароксетин Эсциталопрам			КПТ
<i>Социальная фобия</i>				
Эффективность в острый период	Эсциталопрам Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин Сертралин		Клоназепам Моклобемид Венлафаксин Габапентин	Прегабалин Оланзапин КПТ
Эффективность при длительном приеме	Эсциталопрам Флувоксамин Пароксетин Сертралин			КПТ Фенелзин Моклобемид Венлафаксин
Профилактика рецидива	Эсциталопрам Пароксетин Сертралин		Клоназепам	КПТ

помощи Великобритании (NICE) по терапии ГТР и панического расстройства, представленных в 2011 г., указывается, что лечение прегабалином является дорогостоящим [41]. Учитывая распространенную для передовых медицинских организаций практику в проведении анализа соотношения цена – эффективность для каждого препарата, авторы советуют отдавать предпочтение более дешевым аналогам, в данном случае СИОЗС и СИОЗСН, что позволяет снизить стоимость терапии. Прегабалин же рекомендуется использовать при неэффективности или непереноси-

мости этих препаратов. Однако следует отметить, что стоимость лечения генерическим прегабалином, с доказанной биоэквивалентностью, гораздо ниже, чем оригинальным. Это позволяет нивелировать ограничения, указываемые в рекомендациях NICE.

Согласно современным представлениям, лечение любого патологического состояния следует проводить по принципу индивидуальности и центрированности на пациенте. Соответственно, перед назначением терапии необходимо тщательно взвесить все ее преимущества и возможные риски с уче-

том каждого конкретного случая (включая коморбидные соматические заболевания, генез тревоги, успешность предыдущей терапии, повышенный риск для определенных состояний). Прегабалин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от других анксиолитиков при хорошей переносимости, что позволяет назначать его как в качестве основного лечения (ГТР, социальная фобия), так и в том случае, когда стандартные препараты не могут снять тревогу, привести к значимым клиническим улучшениям или плохо переносятся пациентом. ■

Список литературы

1. WHO. The World Health Report. – 2001. – 178 pp.
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // Eur Neuropsychopharmacol. – 2011. – P. 655–679.
3. Verhaak P.F.M., Schellevis F.G., Nuijen J. et al. Patients with a psychiatric disorder in general practice: Determinants of general practioners' psychological diagnosis // Gen Hosp Psychiatry. – 2006. – V. 28. – P. 125–132.
4. Ormel J., Koeter M.W.J., Vandenbrink W. et al. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice // Arch Gen Psychiatry. – 1991. – V. 48. – P. 700–706.
5. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. Generalized anxiety and depression in primary care: Prevalence, recognition, and management // J. Clin Psychiatry. – 2002. – V. 63. – P. 24–34.

6. Calleo J., Stanley M.A., Greisinger A. et al. Generalized anxiety disorder in older medical patients: Diagnostic recognition, mental health management and service utilization // J. Clin Psychol Med Settings. – 2009. – V. 16. – P. 178–185.
7. Vermani M., Marcus M., Katzman M.A. Rates of detection of mood and anxiety disorders in primary care: A descriptive, cross-sectional study // Prim Care Companion CNS Disord. – 2011. – V. 13 (2).
8. Cape J., McCulloch Y. Patients' reasons for not presenting emotional problems in general practice consultations // Br J. Gen Pract. – 1999. – V. 49. – P. 875–879.
9. Robbins J.M., Kirmayer L.J., Cathebras P. et al. Physician characteristics and the recognition of depression and anxiety in primary care // Med Care. – 1994. – V. 32. – P. 795–812.
10. Salum G.A., DeSousa D.A., Rosario M.C. et al. Pediatric anxiety disorders: from neuroscience to evidence-based clinical practice // Rev Bras Psiquiat. – 2013. – V. 35 (1).
11. Безшейко В.Г. Фармакологические интервенции для профилактики посттравматического стрессового расстройства // Украинський медичний часопис. – 2014. – С. 1–2. www.umj.com.ua.
12. Виничук С.М., Крылова В.Ю. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 2. – №18. – С. 9–15.
13. Федорова О.А. Синдром инициальной тревоги – практические рекомендации // Украинський медичний часопис. – 2013. www.umj.com.ua.
14. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Современные представления о диагностике и терапии тревожных расстройств // Международный неврологический журнал. – 2012. – Т. 2. – №48. – С. 52–60.
15. Western Australian Psychotropic Drugs Committee. Anxiety Disorders Drug Treatment Guidelines, 2008; www.jpshhealthnet.org.
16. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E. et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial // Am J. Psychiatry. – 2003. – V. 160. – P. 533–540.
17. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder // J. Clin Psychopharmacol. – 2003. – V. 23 (3). – P. 240–249.
18. Feltner D., Wittchen H.U., Kavoussi R. et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder // Int Clin Psychopharmacol. – 2008. – V. 23 (1). – P. 18–28.
19. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E. et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – V. 62 (9). – P. 1022–1030.
20. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R., Pande A.C. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing // J. Clin Psychopharmacol. – 2005. – V. 25 (2). – P. 151–158.
21. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // J. Clin Psychiatry. – 2006. – V. 67 (5). – P. 771–782.
22. Montgomery S., Chatamra K., Pauer L. et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder // Br J. Psychiatry. – 2008. – V. 193 (5). – P. 389–394.

Полный список литературы, включающий 42 пункта, находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «НейроNEWS», №1 (65), 2015 г., стр. 18–24.

www.neuronews.com.ua



ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Показания	Начальная доза (1–7-й день)	Доза титрования (8–14-й день)	Максимальная доза
■ Нейропатическая боль	75 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день	300 мг 2 раза в день



Торговое название. Прегабин. Международное непатентованное название. Прегабалин. **Состав.** 1 капсула содержит 75 мг или 150 мг прегабалина. **Показания к применению.** Для лечения нейропатической боли у взрослых при повреждении периферической и центральной нервной системы. Как дополнительную терапию парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых. Для лечения генерализованного тревожного расстройства у взрослых. **Способ применения и дозы.** Препарат назначают в дозе от 150 до 600 мг в сутки, разделенной на 2 или 3 приема. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения. Начальная доза прегабалина составляет 150 мг в сутки, разделенная на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата дозу можно повысить через 3–7 дней до 300 мг в сутки и, если необходимо, повысить до максимальной дозы 600 мг в сутки еще через 7 дней. **Отмена препарата.** Если прегабалин следует отменить, рекомендовано постепенно прекращать прием препарата на протяжении, по меньшей мере, 1 недели. **Пациенты с нарушением функции почек.** Уменьшение дозы у пациентов с нарушением функции почек необходимо проводить индивидуально, согласно показателю клиренса креатинина (Cl_{cr}). Прегабалин эффективно выводится из плазмы крови с помощью гемодиализа (50% препарата в течение 4 часов). Для пациентов, которым проводят гемодиализ, суточную дозу прегабалина необходимо откорректировать соответственно функции почек. **Пациенты с нарушением функции печени.** Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции печени. **Применение у пациентов пожилого возраста (свыше 65 лет).** Для пациентов пожилого возраста может быть необходимым снизить дозу прегабалина по причине сниженной функции почек. **Побочные действия.** Частые - головокружение и сонливость, назофарингит, усиление аппетита, помутнение сознания, дезориентация, раздражительность, эйфорическое расположение духа, снижение либидо, бессонница, атаксия, нарушение координации, нарушение равновесия, расстройство внимания, ухудшение памяти, тремор, дисартрия, парестезия, гипестезия, седация, вялость, летаргия, нечеткость зрения, диплопия, рвота, тошнота, запор, диарея, сухость во рту, метеоризм, гастроинтерит; нечастые – нейтропения, повышенная чувствительность, анорексия, гипогликемия, гиперурикемия, тахикардия, синусовая брадикардия, артериальная гипотензия/гипертензия, приливы, гиперемия, ощущение холода в конечностях. После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабалином, у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Дети. Известно, что профиль безопасности прегабалина был подобным к профилю безопасности у взрослых. **Противопоказания.** - гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; - детский и подростковый возраст до 18 лет; - женщины в период беременности и лактации. **Лекарственные взаимодействия.** Поскольку прегабалин преимущественно экскретируется в неизменном состоянии с мочой, испытывает незначительный метаболизм в организме человека (меньше 2% дозы выделяется с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вызвать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. **Лечебные средства, которые влияют на ЦНС.** Прегабалин может потенцировать эффект этанола и поразепама. **Взаимодействие у пациентов пожилого возраста.** Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий при участии пациентов пожилого возраста не проводились. **Особые указания.** **Беременность.** Поэтому прегабалин следует применять в период беременности, за исключением отдельных случаев, когда польза для матери явным образом превышает возможный риск для плода. **Период лактации.** Известно, что небольшое количество прегабалина было обнаружено в молоке женщин, которые кормят грудью. Поэтому кормление грудью в период лечения прегабалином не рекомендовано. **Способность влиять на скорость реакции при управлении автомобилем или другими механизмами.** Прегабалин может провоцировать головокружение и сонливость и может влиять на способность управлять автомобилем или механизмами. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем или от работ со сложной техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат Прегабин влияет на способность к такой деятельности. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель/Держатель регистрационного удостоверения.** ООО «Фарма Старт», Украина, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО "Ацино Каз", Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136 А, Телефон: 8 (717-2) 91-61-51, факс: 8 (717-2) 91-61-51. E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ «САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.»

PK-PC-51462/2019 от 11.04.2019 г. до 11.04.2023 г.
PK-PC-51462/2023 от 11.04.2023 г. до 11.04.2028 г.

№2464 от 02.08.2019 г.

УДК 616.89-008.454:159.953(048.8)

Современное состояние вопроса распространённости умеренных когнитивных нарушений и деменции



Р.Т. Цой, С.Т. Туруспекова – д.м.н., Н.К. Клипицкая – к.м.н.
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Изучая вопрос о возраст-зависимых заболеваниях среди лиц 60 лет и старше на этапе первичной медико-санитарной помощи, на приеме у невропатолога, наиболее часто встречаются жалобы пациентов на снижение памяти, проявляющиеся просьбой повторить несколько раз одну и ту же информацию, растущую зависимость от письменных напоминаний, ухудшение запоминания событий на текущий период времени и трудности с решением проблем или планированием. Все это относят к первым симптомам умеренных когнитивных нарушений (УКН) и растущим риском возникновения синдрома деменции.

Ключевые слова: распространённость умеренных когнитивных нарушений, деменция, додементные нарушения, легкие когнитивные нарушения.

Р.Т. Цой, С.Т. Туруспекова – м.ғ.д., Н.К. Клипицкая – м.ғ.к.

С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Алматы қ.

Орташа когнитивтік бұзылыстар мен деменцияның таралу мәселесінің қазіргі кездегі жағдайы

Түйіндеме 60 жастан асқан адамдар арасында жасқа тәуелді аурулар мәселесін зерттегенде медициналық-санитарлық көмек сатысында, невропатологтың қабылдауында пациенттердің есте сақтау қабілетінің төмендеуіне шағымдары жиі кездеседі. Ол бір ақпаратты бірнеше рет қайталауды сұраудан, жазбаша ескертулерге тәуелділіктен және ағымдағы уақыт кезеңіндегі оқиғаларды есте сақтаудың нашарлауынан, мәселелерді шешу немесе жоспарлау қиындығынан көрініс табады. Осының барлығы орташа когнитивтік бұзылыстардың (ОКБ) және деменция синдромының пайда болу қаупінің артуының бірінші белгілері болып табылады.

Әдебиетке шолу мақсаты – мидың қартаю проблемасын зерттеу.

Материалдар және әдістер: біз 2000 жылдың желтоқсанынан 2017 жылдың ақпаны аралығында жарияланған тоғыз электрондық дерек қорында (CINAHL, MEDLINE, Embase, Cochrane Collaborative Library Thomson Reuters Web of Science, PsycINFO, LILACS, ALOIS және Pubmed) әдеби шолу жүргіздік.

Қорытынды: Уақыт өте келе ОКБ жіктеу жақсартады, ал суреттер мен басқа да биомаркерлерді қосу ОКБ бар субъектілерді анықтауды қосымша жақсарта түседі. Бұл зерттеулер арасындағы салыстыруларды жеңілдетіп, клиникалық зерттеулер үшін заттарды анағұрлым сапалы іріктеуге ықпал етіп, ОКБ нәтижелерін жақсы түсінуді және ОКБ бар субъектілерді әлдеқайата ерте анықтауды қамтамасыз еткен болар еді. ОКБ бар субъектілер деменцияның күшею қаупін азайтатын араласулардан пайда алып, когнитивтік функциялардың одан әрі төмендеуін және деменция синдромының дамуын болдырмайтын, ауруды түрлендіретін препараттардың көмегімен емделу құқығын ала алады.

Негізгі сөздер: орташа когнитивтік бұзылыстардың таралуы, деменция, дементке дейінгі бұзылыстар, жеңіл когнитивтік бұзылыстар.

R.T. Tsoy, S.T. Turuspekova – D.M.Sc., N.K. Klipitskaya – C.M.Sc.

S.D. Asfendiyarov KazSMU, Almaty

Modern state of the problem of the prevalence of mild cognitive impairment and dementia

Studying the issue of age-dependent diseases, among people 60 years and older, at the stage of the primary care, at a neurologist's appointment, the most frequent complaints of patients are: memory loss; the request to repeat several times the same information; growing dependence on written reminders and deterioration of memorization of events for the current period of time, and difficulties with solving problems or planning. All this is attributed to the first symptoms of mild cognitive impairment (MCI) and the growing risk of developing a dementia syndrome.

The purpose of the paper is to elucidate the problem of the brain aging.

Material and methods: we conducted a literary search in the nine electronic databases (CINAHL, MEDLINE, Embase, Cochrane Collaborative Library, Thomson Reuters Web of Science, PsycINFO, LILACS, ALOIS and Pubmed), published from December 2000 to February 2017.

Conclusion: The classification of MCI improves over time, and the inclusion of images and other biomarkers can further improve the detection of subjects with MCI. This would facilitate a comparison between studies, a better selection of subjects for clinical research; provide a better understanding of the results of MCI and an earlier identification of subjects with MCI. Subjects with MCI can benefit from interventions that reduce the risk of progression of dementia and may be eligible for treatment with disease modifying drugs that prevent further decline in cognitive function and the development of dementia syndrome.

Keywords: *prevalence of mild cognitive impairment, dementia, pre-dementia disorders, mild cognitive impairment.*

Введение

Начиная со второй половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли пожилых и старых людей. Поэтому в современной медицине приобретают все большее значение профилактика и лечение большого числа возраст-зависимых заболеваний. Среди последних одно из ведущих мест занимают неврологические и нервно-психические нарушения, обусловленные как первичными расстройствами нервной системы, так и различными соматическими заболеваниями [1]. Когнитивные нарушения, включая деменцию, вызывают повышенный интерес мирового медицинского сообщества, организаций системы здравоохранения и врачей в связи с растущей тенденцией продолжительности жизни и старением населения в мире. Сегодня издается множество клиничко-эпидемиологических трудов по выявлению причин когнитивных отклонений и развития синдрома деменции. Ведется поиск профилактических, диагностических мер и лечения данных нарушений. 60–80% в структуре деменции занимает Болезнь Альцгеймера, однако авторы последних лет все чаще утверждают о смешанном генезе синдрома деменции, вынося первично цереброваскулярные нарушения. Сегодня с деменцией насчитывается более 46 миллионов человек во всем мире, что превышает численность населения Испании. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. это число увеличится до 131,5 млн. [2]. Деменция имеет огромное экономическое влияние. Общая оценочная стоимость на лечение пациентов с синдромом деменции в мире составляет 818 млрд. долларов США,

и в 2018 г. деменция станет заболеванием стоимостью в триллион долларов. Во многих частях мира растет озабоченность населения, касательно синдрома деменции (старческого слабоумия). 94% людей, живущих с деменцией в странах с низким и средним уровнем дохода, заботятся о себе дома. Это регионы, в которых система здравоохранения часто предоставляет ограниченную помощь или вовсе не поддерживает людей, живущих с деменцией или/и их семьями. Говоря о развитии синдрома деменции среди лиц старше 60 лет, необходимо отметить, что развитие деменции (сенильного, старческого слабоумия) приходит не в одночасье. По данным всемирной литературы, существует промежуточная стадия – додементная стадия, когда у человека (или его членов семьи) есть время обратиться к специалистам за медицинской помощью. Данная стадия (додементная) называется легкими или умеренными когнитивными нарушениями.

Что такое когнитивные функции?

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [3]. К когнитивным функциям относится память, гнозис, речь, праксис и интеллект.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования. Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и т.д. [3, 4]. Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические

особенности когнитивных нарушений и поставить топический диагноз. Умение диагностировать когнитивные нарушения на ранней стадии становится все более важной задачей для врачей. В 2001 г., R.C. Petersen и соавт. в журнале «Американская Академия Неврологии» опубликовали статью «Практические параметры: раннее выявление деменции: Умеренные когнитивные нарушения (Литературный обзор основанный на доказательной базе)», которая показала необходимость в своевременной идентификации умеренных когнитивных нарушений (УКН), так как они являются промежуточной стадией синдрома деменции [5].

Целью данного литературного обзора является осветить проблему старения головного мозга, а именно, необходимость в раннем выявлении умеренных когнитивных нарушений и деменции в странах мира содружества и в том числе в Центральной Азии.

Материалы и методы

Нами был проведен литературный поиск в девяти электронных базах данных (CINAHL, MEDLINE, Embase, Cochrane Collaborative Library, Thomson Reuters Web of Science, PsycINFO, LILACS, ALOIS и Pubmed), охватывающий период с декабря 2000 г. по февраль 2017 г.. Соответствующие статьи были выявлены путем поиска названий и рефератов с использованием ключевых слов, содержащих: деменция, ранняя диагностика деменции, когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, легкие когнитивные нарушения, додементные формы когнитивных нарушений, сосудистая деменция. Мы не ограничивали поиск на любом язы-

ке. Используемые ключевые слова немного различались между базами данных в зависимости от требований каждой поисковой системы.

Критерии приемлемости

Критерии включения: исследования, включающие любых участников в возрасте 60 лет и старше; используемые для выявления когнитивных расстройств [6–8]; язык поиска были русский и английский. Количество респондентов 300 человек и более. Исследования, основанные на знаниях, которые дали четкое описание набора участников, четкое описание критериев УКН и того, как критерии были введены в действие, возраст респондентов 60 лет и старше. Критерии исключения включали: исследования с возрастным диапазоном от 18 до 64 лет; исследования, которые были ограничены узким возрастным диапазоном ≥ 90 лет [9, 10] поскольку эти исследования ограничивали обобщаемость (generalizability); более ранние исследования, в которых использовались определения когнитивных нарушений, не согласующиеся с текущим определением УКН, таким как доброкачественная забывчивость [11], возрастные нарушения памяти [12], и возрастной когнитивный спад [13].

Скрининг и отбор исследований

Были получены и проанализированы полнотекстовые версии статей, представляющих интерес.

Анализ данных

Данные для всех включенных исследований были выделены и обобщены со ссылкой на среднюю величину, стандартное отклонение, медиану. Объединенный анализ не был возможен из-за большого различия в дизайне исследования и популяциях между исследованиями.

Распространенность умеренных когнитивных нарушений

УКН являются важной проблемой общественного здравоохранения из-за повышенного риска

прогрессирования деменции и увеличения смертности. Однако некоторые проблемы препятствуют клинической постановке диагноза. В частности, определение УКН варьирует в широких диапазонах и синдром УКН не является однородным. Различные цифры показателей распространенности, частоты заболеваемости и темпов прогрессирования деменции подчеркивают необходимость признать эту гетерогенность и разработать стандартизированные критерии диагностики УКН, которые легко вводятся в действие, имеют высокую надежность и достоверность в клинических условиях. Клиническая полезность биомаркеров визуализации и цереброспинальной жидкости в диагностике УКН еще не установлена. Нам предстоит провести немало исследований, прежде чем биомаркеры могут использоваться для диагностики УКН в повседневной клинической практике.

Оценка распространенности УКН различна по всему миру [14–16] (табл. 1). Эта вариабельность может быть вызвана изучаемой популяцией, распределением по возрасту и размером выборки, а также применением различных критериев УКН. В частности, в исследованиях использовались проспективные и ретроспективные надлежащие диагностические критерии, нейропсихологические алгоритмы, применялась клиническая консенсусная диагностика; использовались различные типы когнитивных инструментов, различная глубина и широта собственных оценок и различные нормативные данные [17]. Так, например, исследования в Европе, в частности в Финляндии и Германии, показали более низкие оценки распространенности [18, 19], чем сопоставимые оценки, представленные в исследованиях в США [20]. В США оценки были выше для исследований в более крупных городах [21, 22]. Различия в том, как применялись критерии УКН, возможно, привели к более высоким оценкам распространенности в Сиднее и исследовании старения в Австралии [23]. Ученые в проекте Kungsholmen в Швеции ис-

пользовали глобальные и доменные когнитивные меры оценок и получили распространенность – 11,1% населения в выборке из 379 субъектов в возрасте 75–95 лет [16]. В исследовании, проведенном в Лейпциге, Германия, использовался комбинированный инструмент с 55 точками и общий показатель распространенности составил 19,2% у лиц в возрасте 75 лет и старше [23]. Исследование сердечно-сосудистой системы (The Cardiovascular Health Study) выявило общую распространенность 19% у лиц в возрасте 75 лет и старше [24]. Ретроспективное многонациональное и многокультурное исследование в Северном Манхэттене дало оценку распространенности УКН между 21,8 и 26,9% [25]. Распространенность УКН в настоящем исследовании также была сопоставима с распространенностью когнитивных нарушений в Канадском исследовании здоровья и старения (16,8%) [26], и в исследовании старения, демографии и памяти в Соединенных Штатах (22,2%) [27]. Общая распространенность УКН (амнестических УКН и неамнестических УКН) в продольном исследовании Einstein Aging Study (EAS) [28] составила 21,5%. Этот показатель аналогичен цифрам других исследований, проведенных в Соединенных Штатах Америки (США) [29, 30]. Таким образом, в большинстве исследований сообщалось о показателях распространенности УКН в диапазоне 11–20% [29]. Высокий уровень прогрессирования деменции среди субъектов с УКН подчеркивает необходимость выявления методов предотвращения УКН, снижения бремени УКН и выявления лиц с повышенным риском развития УКН, которые могут извлечь выгоду из ранних вмешательств. Кроме того, учитывая, что высокую долю факторов риска можно предотвратить, крайне важно, чтобы врачи и медицинский персонал: 1) обучили своих пациентов тому, как уменьшить риск появления УКН с помощью диетических мер, физических упражнений, участия в когнитивно стимулирующих действиях, профилактики инсульта; 2) выявлять и уменьшать факторы

Таблица. Распространенность УКН

Публикации	Страна	Дизайн и критерии УКН	N	Возраст, лет	Распространенность (%)
Hanninen, 2002 [18]	Куопио, Финляндия	Популяционное исследование	806	60–76	В целом, 6,5% аУКН 5,3%; Возраст: 60–64 лет – 2,4%; 65–69 – 4,8%; 70–76 – 8,4%; Мужчин – 7,1%; Женщины – 4,1%
Busse, 2003 [19]	Лейпциг, Германия	Продольное исследование, Популяционное, проспективное	929	≥75	В целом – 5,1% Возраст 75–59 – 4,7%; 75–79 – 5,6%; ≥85 – 5,2%
Lopez, 2003 [25]	Cardiovascular health Study, США	Репрезентативное проспективное, многонациональное когортное, преимущественно городское население	2470	≥75	В целом – 18,8% <70, 75–79 – 14,7%; 80–84: 22,6, 19%; ≥85 – 28,9%. Мужчин – 19%; Женщин – 18,7%
Manly, 2005 [21]	North Manhattan study, США	Проспективное, популяционное исследование, многоэтническое когортное, критерии УКН, преимущественно городское население	1315	≥65	В целом – 28,3% Возраст 65–75 лет – 24,0%; >75 – 32,6%. Без половой разницы
Busse, 2006 [14]	Leipzig Longitudinal Study of the Aged, Германия	Популяционное, проспективное, когортное исследование	980	≥75	В целом – 19,4% (9,3%, если исключен критерий жалоб на субъективную память); Не сообщалось об оценке по возрасту и гендерной принадлежности
Das, 2007 [15]	Калькутта, Индия	Кросс-секционное, систематическая случайная выборка городского населения, случайная выборка домашних хозяйств, критерии амнестических УКН (аУКН) нескольких доменов, основанное на нейропсихологическом тестировании	745	≥50	аУКН – 14,9%; Возраст 65–69: 11,7%; 70–74: 12,3%; 75–79: 17,9%; ≥80: 10,6%. Мужчины: 7,6%; Женщины: 4,5%; Несколько доменов: мужчины: 6,3%, женщины: 11,4%
Artero, 2008 [22]	City Study, Франция	Популяционное исследование общины, пересмотренные опубликованные критерии консенсуса УКН	6892	≥65	В целом, 42% (частота)
Petersen, 2010 [30]	Mayo Clinic Study of Aging	Популяционное исследование, опубликованные критерии УКН	1969	70–89	В целом – 16,0%; Возраст 70–79 – 12,1%; 80–89: 22,2%; Мужчины: 19,0%; Женщины: 14,1%
Sachdev, 2012 [23]	Memory and Aging Study, Сидней, Австралия	Популяционное исследование, опубликованные критерии УКН	757	70–90	В целом: 39,1% Возраст 70–79 – 36,7%; 80–89: 43,3%. Мужчины: 70–79 – 41,9%; ≥80: 43,6%. Женщины: 70–79 – 32,2%; ≥80: 43,0%
Fisk, 2003 [32]	Canadian Study of Health and Aging, Канада	Популяционное исследование, критерии амнестических УКН, городская и сельская когорта	1790	≥65	аУКН – 2,4%; Никаких гендерных или возрастных оценок не проводилось

Unverzagt, 2001 [33]	Study of Health and Aging, Indianapolis, Индианаполис, США	Репрезентативная выборка населения. Африканская, Американская, когнитивные нарушения без деменции (CIDN)	2212	≥65	В целом – 23,4% Возраст 65–74 – 19,2%; 75–84: 27,6%; ≥85, 38%
Plassman, 2008 [28]	Aging, Demographics, and Memory Study, США	Популяционное исследование, национальные репрезентативные критерии: исключение деменции и других нарушений, батарея тестов для оценки когнитивного уровня, когнитивные нарушения без деменции (CIDN)	856	≥71	В целом: 22,2% Возраст 71–79: 16,0%; 80–89: 29,2%; ≥90 – 39,0% Мужчины vs. женщин: ОШ: 1,62 (95% ДИ, 1,09, 2,41)
Luck, 2007 [34]	Ageing, Cognition, Dementia in Primary Care Patients, Германия	Общая практика, исследование, основанное на клинической практике, опубликованные критерии УКН	3242	≥75	В целом – 25,2%; Возраст 75–79: 24,6%; 80–84: 24,2%; 85–98: 32,8%; Женщины vs мужчин: ОШ: 1,36, (95% ДИ, 1,14–1,63)
Ganguli, 2004 [35]	Monongahela Valley Independent Elders Survey, США	Репрезентативное, общинное, проспективное, когортное исследование, критерии амнестических УКН. Алгоритмические критерии, основанные на нейропсихологическом тестировании	1248	≥75	В целом, 6,3%. Нет возрастных частот. Мужчины vs. женщин: ОШ – 1,9 (95% ДИ, 1,3, 2,8, p=0,001)
Ganguli, 2010 [36]	Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team Project, США	Популяционное исследование. Определение истинных когнитивных нарушений, модифицированные расширенные критерии УКН; алгоритмическая классификация, основанная на нейропсихологическом тестировании	1982	≥65	17,7%

риска и обеспечивать адекватный контроль факторов и результатов сердечно-сосудистых заболеваний; и 3) инициировать нетерапевтические и терапевтические вмешательства, когда они становятся доступными. Эти меры потенциально могут снизить риск развития УКН и предотвратить переход УКН в деменцию [31].

Вывод

УКН – это этап, который поддается вмешательствам, способный

предотвратить дальнейшее развитие синдрома деменции на стадии когнитивных нарушений, который оказывает более существенное влияние на повседневную работу. Классификация УКН со временем улучшается, а включение изображений и других биомаркеров может дополнительно улучшить обнаружение субъектов с УКН. Это облегчило бы сравнение между исследованиями, способствовало бы более качественному подбору предметов

для клинических исследований, обеспечило бы лучшее понимание результатов УКН и более раннее выявление субъектов с УКН. Субъекты с УКН могут извлечь пользу из вмешательств, которые уменьшают риск прогрессирования деменции и могут иметь право на лечение с помощью препаратов, модифицирующих болезнь, предотвращающих дальнейшее снижение когнитивных функций и развитие синдрома деменции. ■

Список литературы

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменция: руководство для врачей. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 7.
2. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer report, 2015.
3. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. – N.Y.: University Press, 1983. – P. 768.
4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. – М.: изд-во МГУ, 1969.
5. Petersen R.C., 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. – Vol. 56. – P. 1133–42.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Нейрохирургия и неврология Казахстана» №1 (50), 2018

Расстройства сна и тревога



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), г. Москва

Тревога – эмоция, возникающая в ответ на ситуацию, угрожающую благополучию человека. Реакция тревоги определяется миндалевидным телом, которое запускает каскад реакций активации нейронных центров в головном мозге, а также на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Эмоциональный ответ регулируют префронтальная кора и гиппокамп. Продолжительное или часто возникающее состояние тревоги при тревожных расстройствах приводит к функциональному нарушению работы системы регуляции эмоций, уменьшению объема префронтальной коры и нейрогенеза в гиппокампе. Нарушения сна, как и любые другие заболевания, сопряжены с повышением уровня тревожности. Однако близкое расположение структур, отвечающих за регуляцию сна и эмоционального состояния, обуславливает более высокую коморбидность тревожных расстройств и нарушений сна. Известно, что тревожность – один из факторов патогенеза хронической инсомнии. Обсуждаются связи повышенной тревожности с расстройствами движений и нарушениями дыхания во сне.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, тревожность, депривация сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног.

M.G. Poluektov, P.V. Pchelina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Sleep Disorders and Anxiety

Anxiety is the emotion normally arising in response to a situation threatening well-being of a person. Amygdala triggers anxiety reaction by activating specific neural circuits and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Control of emotional response is conducted by prefrontal cortex and hippocampus. Prolonged or frequent emotion in anxiety disorders causes functional deficit in emotional regulation, impaired hippocampal neurogenesis and structural degeneration of the prefrontal cortex. Sleep disorders are similar to any illness associated to higher anxiety. But the close connectivity of centers regulating sleep and emotions determines higher comorbidity of sleep and anxiety disorders. It is known that anxiety plays part of the development of chronic insomnia. Correlations between anxiety and sleep-related movement disorders or sleep-related breathing disorders currently are under discussion.

Keywords: sleep, sleep disorders, anxiety, sleep deprivation, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome.

Определение тревоги и тревожности

Тревога – отрицательное эмоциональное состояние, неловкость, нервозность, беспокойство по поводу события с неопределенным исходом. Эти психологические симптомы часто сопровождаются физиологическими проявлениями в виде потливости, возбуждения, дрожания, головокружения, учащения сердцебиения. В отличие от эмоции страха, связанного с непосредственно воздействующей, явной и определенной угрозой целостности и существованию, тревога вызывается неопреде-

ленной, диффузной, безобъектной угрозой, направленной на социальные и личные ценности человека, межличностные отношения, положение человека в обществе [1]. Стресс, тревога и страх отражают схожие в психологическом и физиологическом отношении состояния организма, при которых функции внимания и памяти активируются для того, чтобы обработать информацию, послужившую причиной данного эмоционального состояния, и сформировать ответную поведенческую реакцию. Состояние тревоги может быть нормой и повышать

адаптацию, если оно возникает в редких ситуациях и продолжается недолго. Но в случаях, когда это состояние возникает часто, сохраняется на длительный срок и начинает мешать ежедневной активности (работе, учебе, взаимоотношениям), оно становится патологическим. Если эмоция тревоги характеризует состояние субъекта в определенный момент, то тревожность как относительно устойчивая психологическая особенность может сопровождать человека всю жизнь.

У таких людей состояние тревоги возникает чаще, протекает интен-

сивнее и имеет более низкий порог развития. Существуют генетические предпосылки повышенной тревожности [2], хотя ведущую роль в развитии этой личностной особенности играет влияние семьи и окружения. Отсутствие поддержки ребенка (в семье, школе, среди сверстников) формирует во взрослом возрасте тревожность, связанную со сдачей экзаменов, межличностным общением и т.д. Повышенная тревожность создает предпосылки к эмоциональным расстройствам и нарушениям адаптационных возможностей [3].

Физиология и анатомия тревоги

Согласно нейровизуализационным исследованиям, ключевым центром регуляции эмоций и эмоциональной реактивности является миндалевидное тело (амигдала). Структура амигдалы и ее функциональная активность изменяются у пациентов с тревожными расстройствами [4], а также варьируются в зависимости от личностных характеристик, затрагивающих контроль эмоций [5]. В частности, при болевом раздражении амигдала сильнее снабжается кислородом (BOLD-сигнал) у людей, которые успешнее применяют методики контроля негативных эмоций [6]. Помимо амигдалы в формировании и регуляции эмоций задействованы префронтальная кора (ПФК), кора передней поясной извилины, стриатум и гиппокамп. Формирование эмоциональной реакции распространяется как бы снизу вверх: от вентральных нервных структур к корковым. Когнитивная переработка информации о потенциальной угрозе может привести к ингибированию эмоционального ответа в случае, если он окажется не соответствующим ситуации.

Нейрональный путь формирования чувства тревоги активируется в латеральных и латеробазальных ядрах амигдалы, в которые поступает информация о возможной опасности от органов чувств и из центров памяти. Нейроны этих ядер активируют центральное ядро амигдалы и опорное ядро краевой полосы. Они в свою очередь связаны с множе-

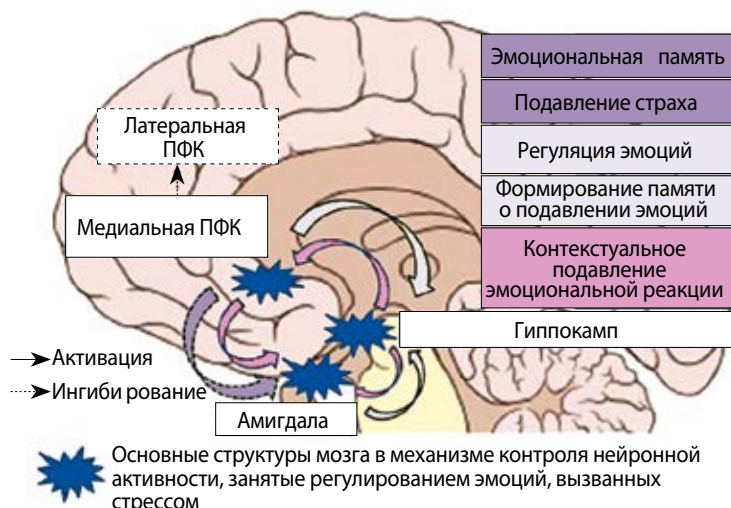


Рисунок. Нейрональные связи, активирующиеся при стрессовом воздействии

ством структур гипоталамуса, центрального серого вещества и ядрами ствола головного мозга – центрами, которые обуславливают развитие реакций, направленных на противостояние предполагаемой угрозе. Ингибирующая реакция, напротив, распространяется сверху вниз: от ПФК и гиппокампа [7, 8]. Различают произвольную и непроизвольную регуляцию эмоционального состояния. Произвольная подразумевает подавление эмоции, отвлечение внимания от информации, вызывающей тревогу, логическую переоценку информации о возможной угрозе и адекватности переживаемой эмоции. Эти механизмы осуществляются посредством дорсомедиальной и вентролатеральной областей ПФК и дорсальной корой передней поясной извилины. При высокой продуктивности мышления, восприятия, памяти люди используют телесно-ориентированные (еда, двигательная активность, занятия йогой) и интеллектуализированные (логический анализ ситуации, самоанализ) способы произвольной регуляции тревоги. При низкой – применяют речевые (вербальная агрессия, общение) и рефлексивные (внутренний диалог, самоубеждение) методы. В целом, чаще люди отдают предпочтение избегающим и пассивным способам саморегуляции в ситуации тревоги, что может привести к ее соматизации [9]. Непроизвольная регуляция эмоции тревоги включает угасание

предшествующих эмоциональных реакций, ингибирование реакции автономной нервной системы и физиологической гиперактивации (через взаимодействие амигдалы и вентромедиальной ПФК [10]), автоматическое смещение внимания, автоматическую когнитивную оценку и переоценку (за счет активации ростральных отделов передней поясной извилины [11]).

Роль гиппокампа заключается в обеспечении функции памяти, а также в непроизвольном контекстуальном подавлении эмоциональной реакции. В отличие от амигдалы, которая обрабатывает информацию о любой угрозе, дорсальный отдел гиппокампа хранит и воспроизводит информацию о ситуации, в которой возникает эта угроза. Это позволяет дифференцировать угрожающие ситуации от ситуаций с низким или средним уровнем риска. Ингибирующее действие гиппокампа на амигдалу опосредуется вентромедиальной ПФК, а в случае возобновления подавленного эмоционального ответа – дорсомедиальной ПФК (рисунок [12]) [13].

Амигдала имеет отрицательные связи с центрами области перегородки, прилежащими ядрами и вентральной областью покрышки, ответственными за положительное подкрепление. Таким образом, чувство страха вызывает снижение чувства удовольствия и наоборот. Вентральная область покрышки в свою

очередь проецирует дофаминергические нейроны в другие отделы головного мозга, в том числе ПФК.

Согласно результатам магнитно-резонансных исследований функциональных связей в состоянии покоя, в норме активность амигдалы положительно коррелирует с активностью гиппокампа, островковой доли, таламуса, стриатума и медиальной лобной извилины [14] и отрицательно – с активностью верхней лобной извилины, средней лобной извилины, задней угловой, теменной и затылочной областями, которые вовлечены в процессы когнитивной переработки эмоций и ингибируют активность амигдалы. Тревожно-аффективные расстройства (паническое расстройство, социальная тревожность, фобии, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), посттравматическое стрессовое расстройство) связаны с ухудшением регуляции эмоционального ответа в ситуации постоянно существующей угрозы.

Патогенез этих состояний обусловлен гиперактивацией или снижением порога активации амигдалы и других структур вентральной нервной системы, что проявляется повышением чувствительности к любой негативной информации.

В их развитии играет роль нарушение ингибирующих влияний корковых отделов в результате снижения активности медиальной ПФК, а также нарушение связи между медиальной ПФК и амигдалой.

При ГТР, паническом расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве, социальной фобии особое значение приобретают ухудшение дифференцирования угрожающих и безопасных ситуаций и возобновление эмоциональной реакции после ее переоценки.

На уровне организма в целом стрессовая реакция, ассоциированная с эмоцией тревоги, активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате начинают вырабатываться катехоламины, глюкокортикостероиды, готовящие организм к ответу на опасность. Острый стресс вызывает опосредуемое амигдалой высвобождение дофамина в ПФК, повышение

уровня норадреналина в ПФК за счет активации амигдалой нейронов голубоватого пятна [15, 16]. Повышение уровня катехоламинов также связано с блокировкой их глиальных транспортеров глюкокортикостероидов. Чувствительные к глюкокортикостероидам клетки гиппокампа и ингибирующее действие медиальной ПФК обеспечивают обратную отрицательную связь с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, прекращая реакцию стресса.

Из-за того что центральную роль в механизмах стресса играет активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, длительное воздействие тревоги ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями и различными обменными нарушениями. Постоянное повышение уровня глюкокортикостероидов в крови приводит к снижению дифференциации нейронов в гиппокампе и уменьшению его объема [17]. Это в свою очередь ухудшает регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и способствует формированию «порочного круга», в результате происходит дальнейшее повреждение клеток. Кроме того, хронический стресс ведет к снижению выделения нейротрофического фактора мозга, необходимого для процесса дифференциации нейронов и участвующего в реализации эффектов нейромедиатора серотонина [18]. Под действием хронического стресса в клетках ПФК также возникают структурные нарушения: уменьшается количество дендритных шипиков пирамидных клеток, участвующих в формировании кратковременной памяти [19]. В других работах отмечается, что снижение количества нейронов ПФК сопровождается повышенным ростом дендритов амигдалы и еще большим усилением восходящих процессов эмоциональной реакции. Воздействие хронического стресса на нейроны гиппокампа и ПФК обуславливает снижение их регуляторных влияний на индуцированную амигдалой эмоциональную реакцию [20]. Предрасположенность к нарушениям нейрональных связей амигдалы может закладываться с детства.

Разлука ребенка с матерью способствует ухудшению связей с орбитофронтальной корой, островком, гиппокампом, скорлупой, постцентральной извилиной, передней поясной извилиной [21]. Изучены гены, ассоциированные с меньшей устойчивостью связей амигдалы под влиянием внешних стрессов [22, 23]. Кроме того, выделены гены, влияющие на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и связанные с развитием тревожно-депрессивных расстройств.

Существуют гипотезы о связи между нарушением дифференциации нейронов в гиппокампе и тревожно-аффективными расстройствами, а также о реализации эффекта антидепрессантов через восстановление нейрогенеза. Подтверждена ассоциация хронического стресса с депрессией, шизофренией. У женщин среднего возраста значительный психосоциальный стресс ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера в течение 20 лет [24], хотя механизмы развития стойкого когнитивного дефицита при хронической тревоге не изучены.

Одна из реакций на эмоцию тревоги – стартлрефлекс (кратковременная стереотипная генерализованная двигательная реакция – вздрагивание). Эта реакция наблюдается у всех млекопитающих и имеет защитное значение. Существует обратная связь между выраженностью тревожных проявлений по шкале Бека и выраженностью стартлрефлекса. Кроме того, притупление выраженности стартлрефлекса коррелирует с более частыми стрессовыми событиями, длительным воздействием стрессогенного фактора, множественными психологическими и физическими травмами, часто начинающимися с раннего детства, хроническим течением заболевания и коморбидностью с депрессивными и другими тревожными расстройствами [25]. Таким образом, тяжесть и длительность течения заболевания, по-видимому, истощают нейрональные пути, ответственные не только за вегетативные реакции, но и за моторный ответ, имеющий защитное значение.

В экспериментах на животных моделях показано, что психоактивные средства, применяемые для коррекции тревожно-аффективных расстройств, снижают когнитивный дефицит [26], увеличивают дифференциацию нейронов гиппокампа [27], восстанавливают связи амигдалы с перечисленными областями [28]. В клинических исследованиях с участием пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами установлено, что физические упражнения и антидепрессанты укрепляют функциональные связи, ответственные за внимание [29], а когнитивно-поведенческая терапия снижает гиперактивацию амигдалы [30].

Нарушения сна при генерализованном тревожном расстройстве

Расстройства сна часто сопутствуют ГТР. О нарушениях сна сообщали 64% пациентов с ГТР, при этом, по данным анамнеза, у 44–73% расстройства сна развились после дебюта ГТР, а до – только у 16–18%. Тревожное расстройство – независимый фактор риска развития инсомнии как у взрослых (отношение шансов 1,39–4,24), так и у детей (2,3–5,5) [31].

Инсомния входит в критерии диагностики ГТР согласно критериям DSM-V [3] «Тревога и волнение, обусловленные тремя из последующих шести симптомов, преобладающими на протяжении шести месяцев»:

- 1) беспокойство или ощущение взвинченности и нахождения «на грани»;
- 2) быстрая утомляемость;
- 3) затрудненная концентрация или ощущение «отключки»;
- 4) раздражительность;
- 5) мышечное напряжение;
- 6) нарушение сна (трудности засыпания или поддержания сна или беспокойный, невозстанавливающий сон).

Для разграничения инсомнии как проявления тревожного расстройства и как самостоятельного состояния, сопровождающегося тревогой, предлагается использовать следующие критерии. Тревога при ГТР не связана с состоянием сна, она «равномерно» распределена по

времени суток, усиливается из-за определенных событий. При инсомнии тревога нарастает в вечернее время, ассоциируется с антиципацией (предчувствием) плохого сна или предполагаемыми проблемами в бодрствовании, следующими за плохим сном (дисфункциональные убеждения в отношении сна).

Структура сна больных ГТР не имеет специфических особенностей. В исследованиях выявляются частые пробуждения, увеличение времени засыпания и бодрствования в период сна, уменьшение представленности глубокого (дельта) сна. Это так называемые активационные изменения, обусловленные высоким уровнем церебральной активации, наблюдаемой и при тревоге, и собственно при инсомнии. В отличие от ГТР при депрессивном расстройстве в структуре полисомнограммы отмечается еще и уменьшение представленности фазы быстрого сна.

При ГТР для устранения тревоги назначают бензодиазепиновые анксиолитики: диазепам, лоразепам, алпразолам (уровень доказательности А) [32]. Самый распространенный в России анксиолитик с показанием к применению при различных формах тревожных расстройств – Феназепам. Бензодиазепиновые производные имеют преимущество при ГТР, сопровождающемся инсомнией, поскольку позволяют скорректировать сразу оба расстройства. Высоким уровнем эффективности (уровень доказательности А) при ГТР обладают и препараты других групп:

- имипрамин (трициклические антидепрессанты);
- эсциталопрам, пароксетин, сертралин (ингибиторы обратного захвата серотонина);
- венлафаксин и дулоксетин (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина);
- антипсихотики (кветиапин);
- противосудорожные препараты (прегабалин).

Следует отметить, что при нарушениях сна лечение антидепрессантами должно сопровождаться приемом препаратов со снотворным действием, поскольку клинический эффект в отношении сна при при-

еме антидепрессантов без седативного действия развивается не сразу, а в течение двух недель. В начале антидепрессивной терапии пациент может испытывать тревогу, чтобы преодолеть усиление тревожных проявлений в первые две-три недели, можно назначить бензодиазепиновый анксиолитик, в частности Феназепам, в качестве «бензодиазепинового моста».

Депривация сна и тревога

Высокий уровень тревоги наряду с ухудшением внимания и повышением раздражительности составляют триаду нейроповеденческих последствий депривации сна, описанных W. Dement [33]. Установлена положительная корреляция между длительностью депривации и выраженностью тревоги. Мета-анализ исследований последствий депривации сна продемонстрировал, что повышенный уровень тревожности (по опроснику ситуативной и личностной тревожности Спилбергера) регистрировался после депривации сна, но не после ограничения сна [34]. Среди других эффектов депривации сна – снижение порога чувствительности к стрессу и более выраженные стрессовые реакции, нарушение переработки информации, связанной с эмоциями (ухудшение распознавания положительных эмоций).

Нейровизуализационные исследования при депривации сна продемонстрировали снижение нейрональной активности в зоне, отвечающей за внимание (ПФК и внутритеменной борозде) и концентрацию внимания на наиболее значимом стимуле, необходимом для формирования адекватного поведенческого ответа (в островковой и медиальной фронтальной коре). Вместе с тем отмечалось усиление активности в таламусе, в котором происходит недифференцированная переработка информации, поступающей через все органы чувств [34].

Тесная взаимосвязь тревоги и депривации сна имеет серьезные последствия. Во-первых, в условиях динамичного современного мира увеличивается число случаев частичной депривации сна и диагнозов

тревожных расстройств. Во-вторых, оба эти явления независимо друг от друга ассоциируются с множеством расстройств деятельности сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Проблема связи депривации сна с тревогой важна с точки зрения профессиональной медицины. Известно, что недостаточный сон и тревога независимо друг от друга негативно влияют на способность принимать решения и другие профессиональные компетенции [35]. По результатам теста психомоторной бдительности, после депривации сна пациенты затрачивали больше времени для принятия решения и делали больше ошибок. Отсутствие ночного сна значительно повышает риск ошибок в ходе работы, что особенно опасно для людей таких профессий, как водитель, пилот, врач.

Тревога при расстройствах сна

Инсомния тесно связана с тревожными расстройствами. С одной стороны, риск развития инсомнии при тревожном расстройстве составляет 1,39–4,24. С другой стороны, инсомния увеличивает риск возникновения тревожного расстройства в 1,43–3,64 раза. Около 20% пациентов с инсомнией отмечают симптомы тревожного или депрессивного расстройства [36]. Таким образом, инсомния может возникать до тревожного расстройства и способствовать его развитию одновременно с симптомами тревоги или дебютировать уже в развернутой картине тревожного расстройства. Нарушения сна и тревожные расстройства могут долго протекать субклинически, поэтому определить, какое из состояний первично, практически невозможно. К развитию инсомнических нарушений предрасполагают такие личностные характеристики, как нейротизм, интернализация, перфекционизм, интровертированность [37]. Есть в этой взаимосвязи и положительный аспект: лечение одного из коморбидных расстройств оказывает благоприятный эффект на другое [38].

Патогенетические механизмы развития тревоги и инсомнии во многом схожи. Воздействие стресса,

активируя амигдалу, помимо эмоциональной реакции запускает процесс гиперактивации, затрагивающий в том числе взаимодействие центров регуляции сна и бодрствования. При длительном течении инсомнии (больше трех месяцев) появляются функциональные и/или структурные изменения в структурах головного мозга:

- снижение орбитофронтального объема [39];
- гипометаболизм во время бодрствования в префронтальной коре с двух сторон;
- гипометаболизм в коре верхней височной извилины теменной и затылочной долей слева;
- гипометаболизм в таламусе, гипоталамусе и ретикулярной формации;
- гиперметаболизм в состоянии сна в ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе, амигдале, гиппокампе, в медиальной префронтальной коре, коре островка и передней поясной извилины [40, 41].

Важно отметить, что эти изменения сохраняются в течение всего дня. Это приводит к объективному ухудшению кратковременной, эпизодической памяти и проблемам при решении задач у пациентов с хронической инсомнией по сравнению со здоровыми людьми [35]. Нарушение дневного функционирования при хронической инсомнии, по-видимому, вызвано дисфункцией мозговых структур, которые вовлечены в контроль эмоциональных реакций, когнитивных функций и гиперактивации (гиппокамп, ПФК) [42, 43].

Исследования показали, что выраженность симптомов когнитивного дефицита не зависит от того, сколько пациенты с хронической инсомнией спали накануне, в отличие от группы контроля, в которой ухудшение выполнения заданий на память и внимание оказалось связано с качеством сна в предыдущие ночи и дневной сонливостью в день исследования [35]. Следовательно, характер ухудшения памяти и внимания при инсомнии отличается от такового при депривации сна [44].

Тревога и беспокойство по поводу собственного сна влияют на

поведение больного и приводят к формированию «порочного круга» самовозбуждения. Внимание больного концентрируется на всем, что несет потенциальную угрозу сну (собственных мыслях, настроении, окружающей обстановке), а также на последствиях бессонной ночи (усталости, сонливости, снижении работоспособности). Гиперболизация возможной угрозы ночному сну и последствий бессонной ночи приводит к самоограничительному поведению и дальнейшей фиксации внимания на инсомнии [9].

Инсомния – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. С одной стороны, тесная связь инсомнии и тревоги обуславливает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. С другой, уменьшение продолжительности сна, особенно медленноволнового при инсомнии, снижает ингибирующее влияние на стресс-реактивную систему. Метод выбора лечения хронической инсомнии – когнитивно-поведенческая терапия. Ее основная цель – устранение дисфункциональных убеждений в отношении сна, поддерживающих нежелательную ночную гиперактивацию нервной системы. Кроме того, в рамках этой методики пациент обучается правильному поведению, минимизирующему риски нарушения сна (соблюдение правил гигиены сна) и увеличивающему «давление сна» в нужное для этого время.

На фоне когнитивно-поведенческой терапии не только улучшаются показатели самого сна и уменьшается выраженность инсомнии, но и снижается выраженность тревожных и депрессивных проявлений. Так, по данным A. Harvey и соавт. (2007), у пациентов с хронической инсомнией на фоне когнитивно-поведенческой терапии достоверно снижались показатели по шкале депрессии Бека (-75%) и шкале тревоги Бека (-44%) [45]. Однако мета-анализ исследований, посвященных изучению влияния когнитивно-поведенческой терапии на тревожность, демонстрирует низкий и умеренно выраженный эффект лечения [46]. Эти данные соответствуют и

результатам нашего собственного исследования эффективности нелекарственных методов терапии, проведенного в отделении медицины сна Университетской клинической больницы №3. 42 пациента с хронической инсомнией прошли двухнедельный курс лечения с применением структурированной методики, объединяющей информационно-образовательные, релаксационные методы и методы поведенческой коррекции (аналог когнитивно-поведенческой терапии). Несмотря на достоверное снижение индекса тяжести инсомнии на 27% ($p=0,0001$) и уменьшение депрессивных проявлений по шкале депрессии Бека на 30% ($p=0,04$), статистически значимых изменений на фоне лечения по шкале тревоги Спилбергера обнаружено не было: ситуативная тревожность снизилась на 2,9% ($p=0,58$), личностная – на 0,8% ($p=0,82$).

Вместе с тем, высокая коморбидность инсомнии и тревожных расстройств позволяет подходить к лечению инсомнии «с другой стороны» путем уменьшения выраженности тревоги. Для этого назначают типичные и атипичные анксиолитики, антипсихотики, антидепрессанты и некоторые противосудорожные препараты. При острой (длящейся не более трех месяцев) инсомнии эффективны селективные и неселективные агонисты ГАМК_A хлоридного рецепторного комплекса. Селективные агонисты (так называемые Z-препараты: зопиклон, золпидем, залеплон), связывающиеся с альфа-субъединицей рецептора, характеризуются только снотворным эффектом. Неселективные агонисты, действующие на все подтипы ГАМК_A-рецептора (содержащие субъединицы альфа 1, 2, 3, 5, 6-го типов), при острой инсомнии оказывают, наряду со снотворным, целый ряд дополнительных эффектов. При тревожных расстройствах, коморбидных инсомнии, важно, чтобы препараты обладали анксиолитическим действием. Оно реализуется за счет связывания препаратов с альфа-2- и альфа-3-субъединицами ГАМК_A-рецепторов, расположенных в структурах мозга, отвечающих за обеспечение ответных реакций и генерацию эмоций

(амигдала, кора полушарий, гиппокамп, полосатое тело). Применение бензодиазепиновых транквилизаторов, например Феназепам, в терапевтических дозах способствует снижению уровня тревоги на 82% [47]. Согласно данным этого же исследования, при инсомнии, коморбидной тревожному расстройству, лечение Феназепамом в течение 14 суток улучшает показатели сна на 87%. В исследовании с участием больных ишемической болезнью сердца и неврозоподобными расстройствами, получавших несколько бензодиазепиновых транквилизаторов, было показано, что по анксиолитическому эффекту (70%) Феназепам превосходил диазепам (62%) и хлордиазепоксид (49%) [48].

Клинические исследования выявили положительную корреляцию апноэ сна и тревоги: повышенная тревожность отмечается у 12–17% страдающих синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [49]. Среди возможных причин повышенной тревожности при СОАС называют недостаточность медленноволнового сна, повышение уровня кортизола в крови, повреждающее гиппокамп, однако не исключается и влияние других аспектов СОАС. В частности, установлены такие предикторы повышенной тревожности, как жалобы на невозможность заснуть и частые ночные пробуждения [50]. Многочисленные дневные проявления СОАС (дневная сонливость, головные боли, ухудшение памяти и внимания) ухудшают качество жизни, влияя на профессиональные навыки, социальные связи, личную жизнь. Это создает предпосылки для развития тревожно-аффективных нарушений «вторичного» характера.

При проведении нейровизуализационных исследований пациентов с СОАС обнаруживается множество микроочагов ишемии в белом веществе головного мозга, обусловленных поражением сердечно-сосудистой системы [51]. Кроме того, снижается объем серого вещества лобной и теменной долей, передней поясной извилины, базальных ганглиев и гиппокампа [52]. Следует отметить, что базаль-

ные ганглии, в которых были выявлены структурные изменения, чувствительны к гипоксии. Это может служить объяснением нарушений аффективного контроля вследствие первичного ишемического поражения этих образований. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, у тревожных пациентов с СОАС, в отличие от пациентов с низким уровнем тревоги, наблюдается более выраженное поражение вентромедиальной ПФК, островковой коры и крючка гиппокампа [53].

На фоне СИПАП-терапии выраженность проявлений тревоги снижается через три месяца после начала лечения [54], что может объясняться упоминавшимся вторичным характером тревожных расстройств при СОАС. С одной стороны, улучшение качества сна способствует репарации повреждений базальных ганглиев, гиппокампа и ПФК, вызванных гипоксией и повышением уровня кортизола. С другой стороны, нормализация сна устраняет другие дневные симптомы СОАС, которые также вызывают тревогу.

Патогенез нарушений движений во сне остается неясным, поэтому повышенная тревожность при таких состояниях, как синдром беспокойных ног (СБН) и синдром периодических движений конечностей во сне (СПДК), считается вторичным симптомом, развивающимся как реакция на нарушение ночного сна. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что СБН возникает раньше тревожных расстройств. Эпидемиологические исследования выявили повышенный риск развития тревожных расстройств у пациентов с СБН (у 23,2% больных). Среди тревожных расстройств, коморбидных СБН, лидирует паническое тревожное расстройство (у 16,7% больных) [55]. Риск развития тревожно-депрессивных расстройств коррелирует с выраженностью СБН и наиболее высок у испытуемых, отмечавших проявления СБН ежедневно.

Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей во сне отличаются высокой коморбидностью. Лишь 20%

пациентов с СБН не имеют СПДК, причем у этой группы пациентов выше риск развития депрессивных и тревожных расстройств, а при полисомнографическом исследовании обнаруживается более высокий индекс спонтанных пробуждений [56]. Полисомнографическое исследование при СПДК продемонстрировало ожидаемое увеличение

количества пробуждений, изменение стадий сна и представленности первой стадии сна. При этом картирование дневной электроэнцефалограммы показало повышение индекса альфа-1-активности, что совпадает с показателями электроэнцефалограммы при тревожном расстройстве. Патогенез этих изменений остается невыясненным.

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований позволяют говорить о коморбидности тревожных расстройств и нарушений сна. Однако если в случае инсомнии роль повышенной тревожности хорошо изучена, механизм коморбидности с другими нарушениями сна требует дальнейших исследований. ■

Список литературы

1. Клиническая психология. Словарь / под ред. Н.Д. Твороговой. – М.: ПЕР СЭ, 2007.
2. Hettema J.M., Prescott C.A., Myers J.M. et al. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – №2. – P. 182–189.
3. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition: DSM 5 / American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
4. Etkin A., Wager T.D. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – №10. – P. 1476–1488.
5. Abler B., Hofer C., Walter H. et al. Habitual emotion regulation strategies and depressive symptoms in healthy subjects predict fMRI brain activation patterns related to major depression // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 183. – №2. – P. 105–113.
6. Lapate R.C., Lee H., Salomons T.V. et al. Amygdalar function reflects common individual differences in emotion and pain regulation success // *J. Cogn. Neurosci.* – 2012. – Vol. 24. – №1. – P. 148–158.
7. Phillips M.L., Ladouceur C.D., Drevets W.C. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neuro-development of bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – №9. – P. 829, 833–857.
8. Gross J.J. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences // *Psychophysiology*. – 2002. – Vol. 39. – №3. – P. 281–291.
9. Рассказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
10. Quirk G.J., Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – №1. – P. 56–72.
11. Vuilleumier P., Armony J.L., Driver J., Dolan R.J. Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study // *Neuron*. – 2001. – Vol. 30. – №3. – P. 829–841.
12. Mah L., Szabuniewicz C., Fiocco A.J. Can anxiety damage the brain? // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 29. – №1. – P. 56–63.
13. Ahs F., Kragel P.A., Zielinski D.J. et al. Medial prefrontal pathways for the contextual regulation of extinguished fear in humans // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 122. – P. 262–271.
14. Roy A.K., Shehzad Z., Margulies D.S. et al. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 45. – №2. – P. 614–626.
15. Deutch A.Y., Roth R.H. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system // *Prog. Brain Res.* – 1990. – Vol. 85. – P. 367–402.
16. Nakane H., Shimizu N., Hori T. Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – Vol. 6. – Et. 2. – P. 1559–1566.
17. Gould E., Cameron H.A., Daniels D.C. et al. Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus // *J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 12. – №9. – P. 3642–3650.
18. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in agerelated neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol. 27. – №10. – P. 589–594.
19. Shansky R.M., Hamo C., Hof P.R. et al. Stress-induced dendritic remodeling in the prefrontal cortex is circuit specific // *Cereb. Cortex*. – 2009. – Vol. 19. – №10. – P. 2479–2484.
20. Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – №15. – P. 6810–6818.
21. Gee D.G., Gabard-Durnam L.J., Flannery J. et al. Early developmental emergence of human amygdala – prefrontal connectivity after maternal deprivation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110. – №39. – P. 15638–15643.
22. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – №6. – P. 828–834.
23. Dannlowski U., Ohrmann P., Konrad C. et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 12. – №1. – P. 11–22.
24. Johansson L., Guo X., Hallstrom T. et al. Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3. – №9. ID e003142.
25. Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N., Patrick C.J. Emotion and psychopathology: a startle probe analysis // *Prog. Exp. Pers. Psychopathol. Res.* – 1993. – Vol. 16. – P. 163–199.
26. Bondi C.O., Jett J.D., Morilak D.A. Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha-1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. – №6. – P. 913–923.

27. Chen G., Rajkowska G., Du F. et al. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium // J. Neurochem. – 2000. – Vol. 75. – №4. – P. 1729–1734.
28. Chen C.H., Suckling J., Ooi C. et al. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33. – №8. – P. 1909–1918.
29. Andreescu C., Sheu L.K., Tudorascu D. et al. Emotion reactivity and regulation in late-life generalized anxiety disorder: functional connectivity at baseline and post-treatment // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2015. – Vol. 23. – №2. – P. 200–214.
30. Fonzo G.A., Ramsawh H.J., Flagan T.M. et al. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions // J. Affect. Disord. – 2014. – Vol. 169. – P. 76–85.
31. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S. et al. Insomnia: epidemiology and risk factors. // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2016. – P. 761–768.
32. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // World J. Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 9. – №4. – P. 248–312.
33. Dement W. The effect of dream deprivation // Science. – 1960. – Vol. 131. – №3415. – P. 1705–1707.
34. Pires G.N., Bezerra A.G., Tufik S., Andersen M.L. et al. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis // Sleep Med. – 2016. – Vol. 24. – P. 109–118.
35. Shekleton J.A., Flynn-Evans E.E., Miller B. et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning // Sleep. – 2014. – Vol. 37. – №1. – P. 107–116.
36. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // Sleep. – 2007. – Vol. 30. – №2. – P. 213–218.
37. Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
38. Mason E.C., Harvey A.G. Insomnia before and after treatment for anxiety and depression // J. Affect. Disord. – 2014. – Vol. 168. – P. 415–421.
39. Altena E., Vrenken H., Van Der Werf Y.D. et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study // Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – №2. – P. 182–185.
40. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 161. – №11. – P. 2126–2128.
41. Altena E., Van Der Werf Y.D., Sanz-Arigita E.J. et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia // Sleep. – 2008. – Vol. 31. – №9. – P. 1271–1276.
42. Fichten C.S., Creti L., Amsel R. et al. Poor sleepers who do not complain insomnia: myths and realities about psychological and lifestyle characteristics of older good and poor sleepers // J. Behav. Med. – 1995. – Vol. 18. – №2. – P. 189–223.
43. Chambers M.J., Kim J.Y. The Role of state-trait anxiety in insomnia and daytime restedness // Behav. Med. – 1993. – Vol. 19. – №1. – P. 42–46.
44. Jung C.M., Ronda J.M., Czeisler C.A. et al. Comparison of sustained attention assessed by auditory and visual psychomotor vigilance tasks prior to and during sleep deprivation // J. Sleep Res. – 2011. – Vol. 20. – №2. – P. 348–355.
45. Harvey A.G., Sharples A.L., Ree M.J. et al. An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia // Behav. Res. Ther. – 2007. – Vol. 45. – №10. – P. 2491–2501.
46. Belleville G., Cousineau H., Levrier K. et al. Meta-analytic review of the impact of cognitive-behavior therapy for insomnia on comorbid anxiety // Clin. Psychol. Rev. – 2011. – Vol. 31. – №4. – P. 638–652.
47. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука, 2007.
48. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 2005.
49. DeZee K.J., Hatzigeorgiou C., Kristo D. et al. Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic // J. Clin. Sleep Med. – 2005. – Vol. 1. – №2. – P. 136–142.
50. Shapiro A.L. Anxiety in middle-aged men with obstructive sleep apnea: state of the science // J. Am. Assoc. Nurse Pract. – 2014. – №26. – P. 689–695.
51. Davies C.W., Crosby J.H., Mullins R.L. et al. Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSA and normal matched control subjects // Sleep. – 2001. – Vol. 24. – №6. – P. 715–720.
52. Macey P.M., Henderson L.A., Macey K.E. et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – №10. – P. 1382–1387.
53. Kumar R., Macey P.M., Cross R.L. et al. Neural alterations associated with anxiety symptoms in obstructive sleep apnea syndrome // Depress. Anxiety. – 2009. – Vol. 26. – №5. – P. 480–491.
54. Sanchez A.I., Buela-Casal G., Bermudez M.P., Casas-Maldonado F. The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2001. – Vol. 55. – №6. – P. 641–646.
55. Becker P.M., Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) // J. Clin. Psychiatry. – 2014. – Vol. 75. – №7. – P. e679–694.
56. Lee H.B., Song M.L., Koo B.B., Cho Y.W. Mood symptoms and restless legs syndrome without periodic limb movements during sleep: is it a clinical subtype? // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 29. – №1. – P. 52–59.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия», Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5», 2017 г., стр. 32–40.

Феназепам®

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОГИ И БЕССОННИЦЫ



- ✓ **ЭФФЕКТИВНО УСТРАНЯЕТ ВСЕ ВИДЫ РАССТРОЙСТВ СНА¹**
- ✓ **ВЫРАЖЕННОЕ ПРОТИВОТРЕВОЖНОЕ И СНОТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ¹**
- ✓ **ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДОБРАТЬ ИНДИВИДУАЛЬНУЮ ДОЗУ (0,5; 1; 2,5 мг)²**

1.С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов, В.П. Жердев «Феназепам. 25 лет в медицинской практике». М, Наука 2007.

2.Инструкция по применению



ТОО «Валента Азия»
Республика Казахстан, 050009,
г. Алматы, пр. Абая, д. 151, оф. 1102

PK-ЛС-5N015487 от 06.06.2018 г. до 06.06.2023 г.
PK-ЛС-5N015489 от 07.06.2018 г. до 07.06.2023 г.
PK-ЛС-5N015490 от 07.06.2018 г. до 07.06.2023 г.

**ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.**

10.21518/2079-701X-2018-12-24-28

Опыт применения нуклеотидов в терапии больных диабетической полинейропатией



Г.Н. Бельская – д.м.н., профессор, Л.Г. Крылова, Д.А. Сергиенко, С.Б. Степанова – к.м.н., Л.Д. Макарова – к.м.н. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Ведение пациентов с ДПН – сложная медицинская и социально-экономическая проблема. В статье приводятся результаты наблюдательного исследования 40 больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ДПН. Пациенты основной группы получали препарат Келтикан® комплекс в сочетании с базисной терапией в течение 60 сут., пациенты контрольной группы – только базисную терапию. В результате лечения отмечены положительные изменения в обеих группах, при этом в группе, принимавшей Келтикан® комплекс, получены более выраженные изменения по общей шкале неврологических симптомов (TSS), шкале невропатического дисфункционального счета (NDS), шкале невропатического симптоматического счета (NSS), а также по результатам электронейромиографии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полинейропатия, электронейромиография.

G.N. Belskaya, L.G. Krylova, L.A. Sergienko, S.B. Stepanova, L.D. Makarova
South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

Experience in using nucleotides for the management of patients with diabetic polyneuropatie

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus. Management of patients with DPN is a complex medical and socioeconomic problem. The article presents the observational study results of 40 patients with type 2 diabetes mellitus complicated by DPN. Patients of the treatment group received Keltikan® complex in combination with basic therapy for 60 days, patients of the control group received only basic therapy. The treatment resulted in the positive changes observed in both groups, while the group taking Keltikan® complex showed more pronounced changes according to the total neurological symptoms (TSS) scale, the neuropathic dysfunctional score (NDS) scale, the neuropathic symptom score (NSS) scale, and also according to the electroneuromyography results.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, electroneuromyography.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет глобальные масштабы и с учетом увеличения популяции пациентов представляет огромную угрозу состоянию здоровья человечества. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается 425 млн. больных, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [1]. Федеральный регистр содержит сведения о 4,3 млн. больных СД в нашей стране [2]. При этом необходимо учитывать, что в рутинной

клинической практике диагностируется лишь 50% случаев, реальное число больных может превышать 8 млн. [3–6].

В условиях роста заболеваемости ожидается увеличение распространенности ранних и поздних диабетических осложнений с поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения [7–9]. Нередко первым поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей являются не классические проявления гипергликемии, а симптомы осложнений

СД: полинейропатия, ретинопатия, нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, язвенные дефекты стоп и др. [8–10].

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям СД, распространенность которой составляет 16–66%, в России достигает 33,6% при СД 1-го типа и 18,6% при СД 2-го типа [1, 3].

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом ис-



следовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ), исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев [8–12]. Установлено, что тяжесть осложнения зависит от уровня и длительности гипергликемии.

В условиях длительной гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование белков нервов, нарушая их функцию. В силу этого в нервной системе повреждается структура миелина и тубулина, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению волокон периферического нерва, а также снижению функциональной активности [9]. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов приводит к недостаточному функционированию и истощению энергетической и антиоксидантной системы, которая играет важную роль в развитии осложнений СД, в т.ч. ДПН. Ситуация усугубляется развитием микроангиопатии (в т.ч. *vasa nervorum*), приводящей к генерализованному повреждению нервных волокон разного калибра вследствие метаболических нарушений [13–16].

Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневритическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон. Далее, по мере вовлечения в патологический процесс крупных миелинизированных волокон появляются болевые ощущения: от покалывания, жжения до выраженного болевого синдрома [7, 16]. Стойкая невропатическая боль доставляет существенные страдания пациентам, является одной из сложных проблем в лечении больных СД.

В настоящее время ведется поиск эффективной, патогенетически

обоснованной терапии, профилактики прогрессирования ДПН [13–18]. Поиск новых возможностей лечения больных с данной патологией побудил провести представленное наблюдательное исследование.

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность влияния препарата Келтикан® комплекс на коррекцию проявлений ДПН.

Выбор данного препарата, являющегося биологически активной добавкой, был обусловлен его комплексным составом, воздействующим на различные звенья патогенеза заболевания. Уридинмонофосфат (50 мг) – основной компонент препарата Келтикан® комплекс, важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид. Помимо него, в состав препарата входят витамин В₁₂ (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг) – коферменты, участвующие во многих каталитических реакциях, особенно в метаболизме белка и нуклеиновых кислот. Келтикан® комплекс способствует регенерации нерва, восполняя повышенную потребность нервной ткани в синтезе или утилизации липидов и протеинов. Содержащийся в нем уридинмонофосфат активизирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани (синтез ДНК и РНК), стимулирует деление клеток, метаболизм и регенерацию периферических нервов. Кроме того, нуклеотид играет ключевую роль в процессе активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону [19].

Материалы и методы

В исследование было включено 40 пациентов с СД 2-го типа, осложненным дистальной симметричной сенсомоторной ДПН, преимущественно нижних конечностей. Условием включения в исследование было подписание информированного согласия, контроль гликемии, а также соответствие следующим критериям: мужчины и/или женщины с сахарным диабетом 2 типа с подтвержденным диагнозом ДПН в возрасте старше 18 лет, с выраженным болевым синдромом, у которых было патологическое снижение скорости проведения нервного импульса не менее чем в двух периферических нервах.

В соответствии с этим в исследование были включены 26 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст 64,00±2,41 года), средний стаж заболевания СД составил 6,8±0,9 года. Показатели глюкозы крови были сопоставимы в обеих группах. Больные были разделены на две равные (по 20 человек) сопоставимые группы: основную и контрольную.

Пациенты основной группы, помимо базисной лекарственной терапии (сахароснижающие, антигипертензивные, антиангинальные, антиагрегантные, гиполлипидемические препараты – по показаниям лечебную гимнастику, магнитотерапию), предусмотренной Национальными клиническими рекомендациями [10–11], получали препарат Келтикан® комплекс по 1 капсуле в день в течение 60 дней. Пациенты контрольной группы получали только базисную лекарственную терапию.

Для более точной диагностики ДПН и оценки эффективности проводимой терапии, помимо стандартного клинико-неврологического обследования, применялись специальные клинические опросники (шкалы), используемые при данной патологии [15]:

- Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS), оценивающая степень выраженности симптомов ДПН (интенсивности и часто-

ты парестезии, онемения, боли, жжения).

- Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS) – для анализа изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности.
- Шкала нейропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score – NSS), определяющая наличие нейропатических симптомов – покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течение дня.

Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневритическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон

Кроме этого, использовалась ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей [10–11].

Всем пациентам до и после лечения (через 60 дней) определяли выраженность симптомов и эффективность назначенного лечения при помощи шкал и данных ЭНМГ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ SPSS v. 17.0. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни. Для оценки различий показателей до и после лечения внутри основной и контрольной групп использовался критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

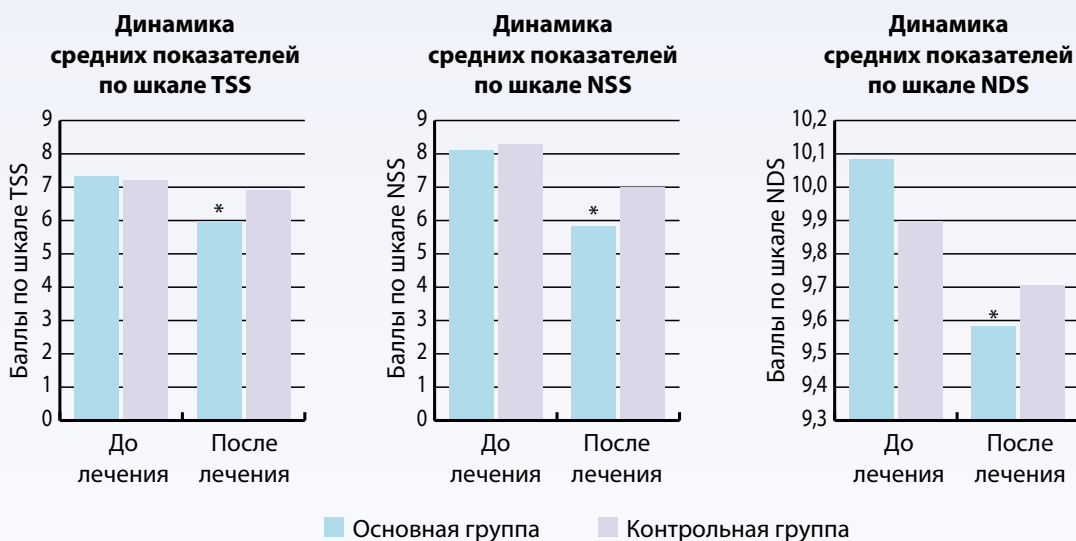
Результаты и обсуждение

При проведении неврологического обследования учитывались следующие субъективные симптомы: наличие жалоб на «стреляющие» боли, жжение, парестезии, онемение. Их количественный анализ осуществлялся по шкалам TSS, NSS, NDS. В динамике (через 60 дней) оценивались все составляющие данных шкал (рис. 1).

В среднем до лечения в основной группе по шкале TSS интенсивность выраженности симптомов составила $7,32 \pm 0,02$ балла, по шкале NSS – $8,02 \pm 0,07$ балла,

по шкале NDS – $10,08 \pm 0,07$ балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS – $7,25 \pm 0,03$ балла, по шкале NSS – $8,4 \pm 0,06$ балла и по шкале NDS – $9,9 \pm 0,08$ балла. Таким образом, исходно межгрупповых различий в балльных оценках по шкалам в двух группах установлено не было.

По окончании исследования отмечалось достоверное изменение показателей по всем шкалам: пациенты реже отмечали интенсивность выраженности симптомов: в основной группе по шкале TSS интенсивность их составила $5,93 \pm 0,11$ балла, по шкале NSS – $5,85 \pm 0,02$ балла и по шкале NDS – $9,58 \pm 0,03$ балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS – $6,88 \pm 0,12$ балла, по шкале NSS – $7,0 \pm 0,03$ балла и по шкале NDS – $9,7 \pm 0,02$ балла. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS на фоне терапии препаратом Келтикан® комплекс уменьшилась более чем на 30%. При этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов ДПН – боли, онемения, жжения, покалывания.



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$. Различия между показателями до и после лечения внутри групп: по шкале TSS в основной группе $p = 0,03$, в контрольной группе $p = 0,06$, по шкале NSS в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$, по шкале NDS в основной группе $p = 0,007$, в контрольной группе $p = 0,03$.

Рисунок 1. Динамика показателей по Общей шкале неврологических симптомов (TSS), Шкале невропатического дисфункционального счета (NDS) и Шкале нейропатического симптоматического счета (NSS) до и после курса лечения



Уменьшение симптомов заметно расширило физические возможности пациентов, улучшило их общее состояние и эмоциональный фон. У пациентов контрольной группы уменьшение степени выраженности основных симптомов проявления ДПН наступало значительно медленнее, а к концу лечения не было достигнуто достоверных показателей по всем исследуемым шкалам. Таким образом, терапия ДПН с добавлением препарата Келтикан® комплекс привела к снижению степени нейропатии ($p < 0,5$) по всем шкалам (TSS, NSS, NDS) у обследуемых пациентов.

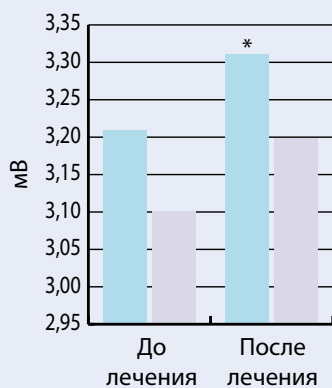
Необходимо отметить, что выбранные для исследования оценочные шкалы отражают характеристику как моторной, так и сенсорной сферы неврологического статуса пациентов, в т.ч. наличие нейропатической боли. Уменьшение общих баллов по данным использованных шкал свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома, что является важным признаком клинического улучшения самочувствия и в первую очередь отмечается пациентами с ДПН.

В ходе проводимого исследования клиническое улучшение объективизировалось данными ЭНМГ, которая проводилась всем пациентам обеих групп до и после лечения, с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей.

На момент начала исследования по данным ЭНМГ была проведена оценка амплитуды М-ответа, отражающая состояние аксонального двигательного нерва, иннервирующего данную (малоберцовую или большеберцовую) мышцу.

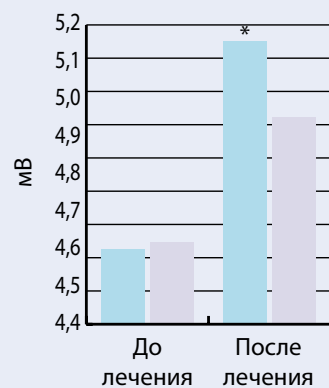
На рисунке 2 представлены изменения амплитуды М-ответа по малоберцовому и большеберцовому нервам у пациентов основной и контрольной групп. Исходно в основной группе средние показатели амплитуды М-ответа составили $3,21 \pm 0,73$ мВ – по малоберцовому и $4,61 \pm 0,11$ мВ – по большеберцовому нервам. В контрольной группе сред-

Средняя амплитуда М-ответа, малоберцовый нерв



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Средняя амплитуда М-ответа, большеберцовый нерв

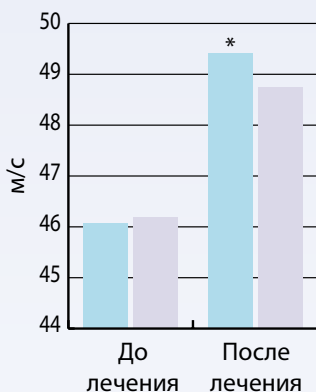


Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$.

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе $p = 0,03$, в контрольной группе $p = 0,01$; для большеберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$.

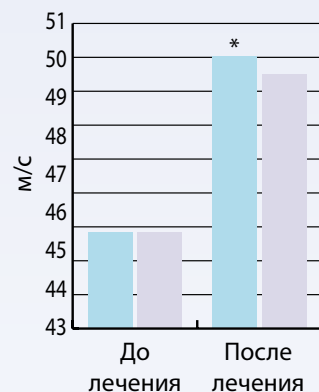
Рисунок 2. Средние показатели М-ответа периферических нервов у пациентов до и после лечения

Скорость проведения по моторным волокнам, малоберцовый нерв



■ Основная группа ■ Контрольная группа

Скорость проведения по моторным волокнам, большеберцовый нерв



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$.

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе $p = 0,03$, в контрольной группе $p = 0,01$; для большеберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$.

Рисунок 3. Скорость проведения по моторным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения

ние значения амплитуды М-ответа были практически сопоставимы с основной группой ($3,1 \pm 0,63$ мВ и $4,65 \pm 0,12$ соответственно). Лечение пациентов в группе, получавшей Келтикан® комплекс, привело к ста-

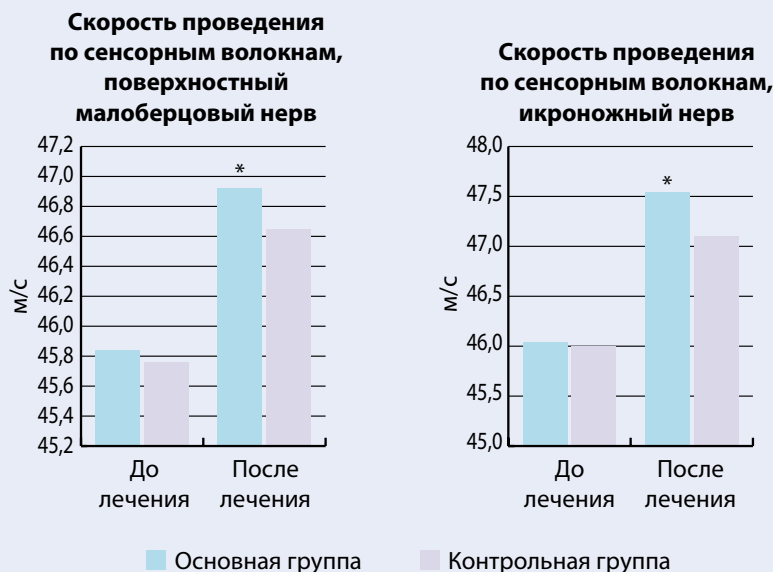
статически значимому улучшению ($p < 0,05$) по сравнению с исходными средними показателями увеличения амплитуды М-ответа и по малоберцовому ($3,31 \pm 0,07$ мВ), и по большеберцовому ($5,15 \pm 0,32$ мВ)

нервам. В контрольной группе больных не отмечалось достоверно значимого улучшения среднего значения амплитуды М-ответа по нервам ($3,2 \pm 0,07$ мВ и $4,92 \pm 0,33$ мВ соответственно). Таким образом, была выявлена положительная динамика средних показателей М-ответа периферических нервов у пациентов после лечения, но статистически значимые результаты были получены у пациентов основной группы, получавших курс лечения Келтикан® комплексом.

Кроме того, при проведении ЭНМГ оценивались показатели скорости проведения по моторным волокнам до лечения: по малоберцовому – $46,12 \pm 0,15$ м/с и по большеберцовому – $45,89 \pm 0,81$ м/с у пациентов основной и $46,19 \pm 0,11$ м/с; $45,91 \pm 0,61$ м/с – контрольной группы соответственно, что свидетельствует о вовлеченности двигательных волокон в патологический процесс. В сравнении с аналогичными показателями после терапии препаратом Келтикан® комплекс выявлено достоверное увеличение скорости проведения по моторным волокнам периферических нервов: по малоберцовому – $49,32 \pm 0,15$ м/с и по большеберцовому – $49,98 \pm 0,81$ м/с. В контрольной группе спустя 60 сут. от начала наблюдения значения были несколько ниже, хотя и превышали исходные: $48,75 \pm 0,32$ м/с и $49,53 \pm 0,81$ м/с соответственно (рис. 3).

На момент исследования у всех пациентов имело место нарушение проводимости также и по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов как в основной группе: поверхностный малоберцовый – $45,82 \pm 0,11$ м/с, икроножный – $46,07 \pm 0,61$ м/с, так и в контрольной группе: поверхностный малоберцовый – $45,78 \pm 0,12$ м/с, икроножный – $46,02 \pm 0,63$ м/с.

Важно отметить, что у всех пациентов выявлено увеличение скорости проведения по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов после курса лечения. В основной группе значения изменились сле-



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$.

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,01$, для большеберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$.

Рисунок 4. Результаты ЭНМГ: скорость проведения по сенсорным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения

дующим образом: поверхностный малоберцовый – $46,92 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,53 \pm 0,32$ м/с; в контрольной группе: поверхностный малоберцовый – $46,64 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,1 \pm 0,22$ м/с (рис. 4). Сравнительный анализ скорости проведения по сенсорным волокнам до и после лечения показал, что у пациентов, принимавших Келтикан® комплекс на фоне базисной терапии, скорость проведения по сенсорным волокнам была достоверно выше ($p < 0,5$), чем в контрольной группе.

Исследование завершили все наблюдаемые пациенты. Отмечалась хорошая переносимость Келтикан® комплекса по оценке как лечащих врачей, так и пациентов. Побочных эффектов, связанных с действием препарата, выявлено не было.

Заключение

Проведенное обследование пациентов с СД 2 типа, осложненным ДПН, показало, что клинически выраженные симптомы в виде боли, онемения, жжения и пока-

лывания сопровождаются изменениями показателей ЭНМГ, которая подтверждает вовлеченность в патологический процесс как двигательных, так и чувствительных волокон периферических нервов.

Включение в терапию пациентов с ДПН Келтикан® комплекса (комбинация нуклеотидов с витамином В₁₂ и фолиевой кислоты) приводит к снижению интенсивности нейропатических болей, степени неврологического дефицита, к уменьшению степени выраженности нейропатии (в т.ч. по данным ЭНМГ-исследования), что свидетельствует о патогенетическом действии препарата. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными литературы [19], могут свидетельствовать о том, что на положительную динамику неврологических симптомов у пациентов с ДПН оказывает влияние полимодальный механизм действия препарата. Келтикан® комплекс способствует улучшению метаболизма, регенерации аксонов нервной ткани, активации интраневральной проводимости, уси-

Келтикан® КОМПЛЕКС



ВОССТАНОВЛЕНИЕ СВЯЗЕЙ

Комплексное лечение периферических нейропатий

Келтикан® комплекс

Биологически активная добавка к пище. Не является лекарством.

Келтикан® комплекс способствует восстановлению поврежденных нервных волокон при заболеваниях позвоночника и периферических нервов.

Область применения: в качестве биологически активной добавки к пище - дополнительного источника витамина В12 и фолиевой кислоты, содержащей натриевую соль уридинмонофосфата.

Способ применения: взрослым по 1 капсуле в день во время еды.

Продолжительность приема - 20 дней. При необходимости прием можно повторить.

Производитель: Компания "Trommsdorff GmbH & Co. KG", Германия (Trommsdorffstrasse 2-6, 52477 Alsdorf, Germany)



1 капсула Келтикан Комплекс содержит:

- Уридинмонофосфат: 50 мг
- Витамин В₁₂: 3 мкг
- Фолиевая кислота: 400 мкг

Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

Продолжительность приема - 20 дней. При необходимости прием можно повторить.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 or 10.04.2015

Претензии потребителей на территории Республики Казахстан направляются по адресу:
ТОО "Такеда Казахстан", г. Алматы, ул. Шашкина 44,
Номер телефона (727) 2444004, Номер факса (727) 2444005, Адрес электронной почты dso-kz@takeda.com

лению деятельности эндогенных антиноцицептивных систем, что приводит к уменьшению степени нейропатической боли у пациентов. Учитывая патогенетическую

обоснованность действия комбинации нуклеотидов с витамином B₁₂ и фолиевой кислоты в сочетании с хорошей переносимостью, препарат можно рекомендовать

для лечения больных ДПН.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2-17-atlas.html>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. – 2017; 20 (1): 13–41. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Sakharnyy Diabet. – 2017; 20 (1): 13–41.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. – 2016; 19 (2): 104–112. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). Sakharnyy Diabet. – 2016; 19 (2): 104–112.
4. Stino F.V., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. Journal of Diabetes Investigation. – 2017; 8 (5): 646–655.
5. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. Consilium Medicum. – 2014; 16 (4): 12–7. / Gurieva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy, the view of an expert endocrinologist and neurologist. Consilium Medicum. – 2014; 16 (4): 12–7.
6. Brown J.J., Pribesh S.L., Baskette K.G., Colberg S.R. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes. J. Diabetes Res. – 2017, Nov 8: 1467.
7. Eichholz M., Alexander A.H., Cappeleri J.C., Hlavacek P., Parsons B., Sadovsky A., Tuchman M.M. Perspectives on the impact of painful diabetic peripheral neuropathy in a multicultural population. Clin Diabetes Endocrin. – 2017, Dec 28; 3: 12.
8. Строков И.А. Диабетическая невропатия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. – М., 2011; 506–29. Strokov I.A. Diabetic neuropathy. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions. – М., 2011; 506–29.
9. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. Consilium Medicum. – 2014; 16 (4): 12–19. / Gurieva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. Consilium Medicum. – 2014; 16 (4): 12–19.
10. Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. Медицинский совет. – 2015; 7: 18–22. / Golovacheva V.A., Zinovieva O.E. Diabetic polyneuropathy: from science to practice. Meditsinsky Sovet. – 2015; 7: 18–22.
11. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й вып. – М., 2017. / Clinical Guidelines: algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. 8th issue. – М., 2017.
12. Вельская П.Н., Сергиенко Д.А., Павлов Ю.И., Крочек И.В. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы. Медицинский совет. – 2018; 1: 70–76. / Belskaya G.N., Sergienko D.A., Pavlov Yu.I., Krochek I.V. Multidisciplinary management of patients with diabetic foot syndrome. Meditsinsky Sovet. – 2018; 1: 70–76.
13. Гурьева И.В., Светлова О.В. Перспективные стратегии в лечении диабетической полинейропатии: роль антиоксидантной терапии. Фарматека. – 2013; 5 (528): 76–80. / Gurieva I.V., Svetlova O.V. Perspective strategies in the treatment of diabetic polyneuropathy: the role of antioxidant therapy. Farmateka. – 2013; 5 (528): 76–80.
14. Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии. – 2011; 4: 4–13. Strokov I.A., Strokov K.I., Albekova Zh.S. The view of a neurologist and endocrinologist on the treatment of diabetic polyneuropathy. Effektivnaya Farmakoterapiya. Zhurn. Nevrologii i Psihiatrii. – 2011; 4: 4–13.
15. Данилов А.В., Данилов А.Н., Курушина О.В., Барулин А.Е., Девликамова Ф.И., Новикова Л.В., Рейхерт Л.И., Вельская Г.Н. и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. MANAGE PAIN (управляй болью). – 2018; 1 (18): 34–40. Danilov A.B., Danilov A.N., Kurushina O.V., Barulin A.E., Devlikamova F.I., Novikova L.B., Reykhert L.I., Belskaya G.N. et al. A study of the combined metabolic drug Cockarnit in the treatment of diabetic polyneuropathy. MANAGE PAIN (manage the pain). – 2018; 1 (18): 34–40.
16. Антонова К.В., Гришина Д.А., Кононова Л.В. Диабетическая нейропатия: современная классификация, оценка неврологической симптоматики и возможности применения антиоксидантной терапии в клинической практике. Medica Mente. Лечим с умом. Неврология. – 2017; 3 (3): 38–43. Antonova K.V., Grishina D.A., Kononova L.V. Diabetic neuropathy: modern classification, evaluation of neurological symptoms and the possibility of using antioxidant therapy in clinical practice. Medica Mente. Lechim s Umom. Nevrologiya. – 2017; 3 (3): 38–43.
17. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments. Diabetes Care. – 2010; 33 (10).
18. Ziegler D., Nowak H., Kempner P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. – 2004; 21: 114–21.
19. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А., Выговская С.Н., Нувахова М.В. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. РМЖ. – 2017; 9: 625–631. / Rachin A.P., Sharov M.N., Averchenkova A.A., Vygovskaya S.N., Nuwahova M.B. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. RMJ. – 2017; 9: 625–631.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №12, 2018 г., стр. 24–28.



Печеночная энцефалопатия: классификация, диагностика и лечение

С.А. Лихачев, В.Е. Супрун, С.В. Коротков, А.М. Дзядзько

В журнале «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа» (2018, Т. 8, №2) опубликована статья о печеночной энцефалопатии (ПЭ) с акцентом на диагностике и терапии. ПЭ является частой патологией центральной нервной системы (ЦНС), развивающейся у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Актуальность изучения данного вопроса обусловлена неблагоприятным прогнозом – трехлетняя выживаемость таких больных составляет 23%. Наилучшие результаты лечения возникают при своевременном выявлении латентной энцефалопатии, которая является наиболее курабельной.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – одно из основных и тяжелых осложнений цирроза печени, которое развивается на фоне печеночной недостаточности вследствие шунтирования портальной крови в системный кровоток. ПЭ возникает за счет воздействия нейротоксических веществ на ЦНС, которые образуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и в норме метаболизируются в печени. По данным различных авторов, ПЭ встречается у 32–85% лиц с диффузными поражениями печени. ПЭ определяет жизненный прогноз пациента с циррозом печени. Около 42% больных живут в течение первого года после появления этого осложнения. Трехлетняя выживаемость этих пациентов составляет всего 23%. В настоящее время трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения лиц с циррозом печени в терминальной стадии болезни. Согласно современным данным, 5-летняя выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет 78–83%, а 10-летняя – 59–65% [8].

Одним из факторов, обеспечивающих длительную выживаемость пациентов после пересадки, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Различные схемы ИСТ позволяют минимизировать риски развития острого и хронического отторжения в трансплантате, часто-

та которых в различные сроки после трансплантации невелика и составляет порядка 14–35 и 2–5% соответственно [2, 5, 9].

Тем не менее длительный прием иммуносупрессантов (ИС) сопряжен с развитием ряда побочных эффектов [6, 8, 11]. Неврологические осложнения составляют 10–28%, причем, по данным W. Bechstein, 20–40% из них ассоциированы с приемом ингибиторов кальциневрина – такролимуса и циклоспорина.

Классификация

В зависимости от поражения печени ПЭ также подразделяется на три типа [10, 16]:

- тип А (Acute) – связан с острой печеночной недостаточностью;
- тип В (Bypass) – связан с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует;
- тип С (Cirrhosis) – связан с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

Согласно классификации West-Haven, ПЭ делится на 4 стадии.

Стадия 0 – стадия латентной (субклинической) ПЭ. Установка клинического диагноза минимальной или латентной энцефалопатии затруднительна из-за отсутствия специфического чувствительного способа для определения ее наличия,

а также в связи с необходимостью клинициста быть настороженным в плане наличия начальных признаков энцефалопатии у пациентов с циррозом, когда нет очевидных клинических проявлений – тремора, когнитивных нарушений.

Изучение латентной энцефалопатии становится все более актуальной сферой научного интереса. Согласно данным литературы, определенный уровень когнитивного снижения присутствует у 70% лиц с циррозом [23, 27]. Он может быть заподозрен при снижении концентрации, внимания, нарушении исполнительной и моторной функции. Как правило, сам пациент и его окружение не замечают никаких отклонений, а латентная энцефалопатия определяется путем проведения психометрического тестирования – выполнением задач, требующих быстрой реакции, поскольку она снижается у больных латентной энцефалопатией в первую очередь. К другим расстройствам относятся: уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, краткость ответов. Изменения личности наиболее заметны у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Они включают ребячливость, раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже в состоянии ремиссии. Расстройства интеллекта

варьируют в стадии с минимальными клиническими проявлениями и выражаются легкими нарушениями организации психического процесса. Изолированные расстройства возникают на фоне ясного сознания и связаны с нарушением оптико-пространственной деятельности (узнавание пространственной фигуры или стимула). Расстройства письма проявляются в виде нарушения начертания букв.

Стадия I характеризуется нарушением сна: гиперсомнией, инсомнией, инверсией сна; эмоциональной лабильностью: эйфорией, депрессией, раздражительностью, тревогой; уменьшением способности к запоминанию, снижением навыков выполнения умственных задач. Появляются тремор, легкие координаторные нарушения, конструктивная апраксия, нарушается функция письма.

Стадия II характеризуется усилением интеллектуальных расстройств, проявляющихся на первой стадии, летаргией или апатией, прогрессирующим ухудшением способностей выполнять умственные задачи, невнятиостью речи. Усугубляются отмеченные психические нарушения: эпизодическая агрессивность, иррациональное поведение, эпизоды дезориентации во времени и пространстве. Появляются проблемы с моторной функцией: астериксис – характерный хлопающий тремор.

Стадия III обычно характеризуется усиливающейся сонливостью, спутанностью сознания, значительной дезориентацией во времени и пространстве, амнезией, приступами ярости, неспособностью к выполнению умственных задач, экстрапирамидными нарушениями, неразборчивостью речи.

Стадия IV – печеночная кома с отсутствием реакции на болевые раздражители. Кома при острой печеночной недостаточности часто сопровождается психомоторным возбуждением и отеком мозга; возникают заторможенность и сонливость как проявления повреждения астроцитов. Отмечаются децеребральная ригидность мышц конечностей и затылка, маскообразное лицо.

Появляются клонусы мышц стопы, патологические рефлексы (Бабинского, Гордона, Жуковского). Иногда выявляются хватательный и хоботковый рефлексы. У отдельных пациентов с затяжной комой возникают стереотипные движения (жевание, хватание, сосание и др.). В терминальный период расширяются зрачки, исчезает их реакция на свет, угасают роговичные рефлексы, развиваются генерализованные клонические судороги, паралич сфинктеров, остановка дыхания.

Эпидемиология

Клинические проявления повреждения ментального статуса у лиц с ПЭ могут варьировать от минимальных, не распознаваемых пациентом и клиницистом, до глубокой комы. Субклинические проявления ПЭ выявляются у 70% больных циррозом, очевидные – у 30–45%. Лица с очевидной ПЭ имеют плохой прогноз и повышенный риск смертности. Более 50% пациентов, перенесших эпизод выраженных клинических проявлений ПЭ, умирают в течение года.

Этиология и патогенез

ПЭ – это обратимая энцефалопатия с мультифакториальным патогенезом, которая развивается из-за нарушения печеночного клиренса кишечных токсинов. Наиболее ответственными за развитие ПЭ являются аммоний, фенол, тиолы и короткоцепочечные жирные кислоты. Другие медиаторы – цитокины и бактериальные эндотоксины. Также изучается роль микрофлоры и ароматических аминокислот [12, 15].

Патогенез ПЭ у пациентов с хроническими заболеваниями печени рассматривается с позиции проявлений печеночно-клеточной недостаточности, портосистемного шунтирования, морфофункционального состояния клеток системы мононуклеарных моноцитов. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической моделью энцефалопатии, связывающей печень и головной мозг, является «гипотеза глии». Подразумевается, что имеет место избыточная концентрация в

крови аммиака и других эндогенных эндотоксинов, которые на фоне печеночно-клеточной недостаточности, портосистемного шунтирования, нарушения активности клеток мононуклеарных фагоцитов изменяют постсинаптические рецепторы, процессы нейротрансмиссии, проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), снижают обеспечение нейронов АТФ и, в конечном итоге, вызывают клинические проявления ПЭ.

Аммиачная теория

Несмотря на то что повышенный уровень аммония наблюдается часто, а лечение, направленное на его снижение, является эффективным, корреляция между уровнем аммония в крови и степенью ПЭ не выявлена. Аммоний образуется в ЖКТ вследствие распада аминов, аминокислот, пуринов, мочевины. В норме аммоний проходит детоксикацию в печени до мочевины и глутамина. В случае патологии печени или портосистемного шунтирования аммоний из портальной крови продуктивно не перерабатывается до мочевины. Кроме того, токсические продукты могут попадать в общий кровоток, минуя печень, по portoкавальным анастомозам.

Аммоний имеет множественный нейротоксический эффект, включая нарушение переноса аминокислот, воды и электролитов через нейрональную мембрану. Аммоний также подавляет генерирование возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов. Терапевтическая стратегия заключается в снижении уровня аммония с целью уменьшения проявлений ПЭ. Тем не менее около 10% пациентов с признаками ПЭ имеют нормальный уровень аммония в крови [9, 21].

Теория нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – тормозной нейромедиатор, образующийся в ЖКТ, он синтезируется в пресинаптических нервных окончаниях из глутамата при помощи глутаматдекарбоксилазы. Было установлено, что ГАМК



пересекает ГЭБ и связывается со специфическим ГАМК-рецептором на постсинаптической мембране, являющимся частью большого молекулярного комплекса. Это приводит к генерированию ингибирования постсинаптических потенциалов, гиперполяризации постсинаптической мембраны и торможению нервных импульсов. У пациентов с заболеваниями печени при проявлениях ПЭ определяется повышенный уровень ГАМК в плазме крови и головном мозге.

Энтеральное производство ГАМК и эндогенных бензодиазепинов остается спорным вопросом. Комплекс ГАМК, снабженный соответствующим лигандом, приводит к образованию ингибирующего сигнала. Значительное ингибирование кортикальных функций избыточным ГАМК-ергическим воздействием расценивается как один из механизмов развития ПЭ.

Клиника

Диагностика латентной ПЭ является значимой для пациентов с циррозом печени. Клинические симптомы, как правило, отсутствуют, но при дополнительных исследованиях выявляется ряд нервно-психических нарушений (ухудшение умственных способностей, утрата тонких моторных навыков, устанавливаемых только при помощи психометрических тестов, снижается качество жизни, увеличивается риск падений, уменьшается способность к управлению транспортным средством). У пациентов с циррозом печени латентная ПЭ выявляется в 50–70% случаев. Энцефалопатия у больных циррозом печени с портосистемным шунтированием может быть эпизодической со спонтанным разрешением или интермиттирующей, длящейся многие месяцы или даже годы.

У пациентов с портосистемным шунтированием могут наблюдаться экстрапирамидные расстройства: брадикинезия, тремор, повышение тонуса мышц по типу зубчатого колеса, хлопающий тремор – астериксис, который больные демонстрируют на вытянутых руках с расставленными

пальцами или при максимальном разгибании кисти с фиксированным предплечьем. Отмечаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястных суставах, сопровождающиеся латеральными движениями пальцев. Эти симптомы могут быть не связаны с гипераммониемией. Было установлено, что отложения марганца в базальных ганглиях иногда предрасполагают к развитию данных симптомов [17, 18].

Другой патологией, наблюдаемой у пациентов с циррозом, является печеночная миелопатия, проявляющаяся нижним спастическим парезом, затруднениями при ходьбе, гиперрефлексией.

ПЭ характеризуется расстройствами сознания, личности, интеллекта и речи. К далеко зашедшим признакам расстройства сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, апатия, заторможенность, краткость ответов. Усугубление уровня изменения сознания сопровождается развитием делирия.

Расстройства интеллекта у лиц с проявлениями ПЭ варьируются от легкого нарушения до выраженных изменений, которые сопровождаются спутанностью сознания и проявляются в виде конструктивной апраксии. Последние оценивают по почерку, тесту линий или построению сложной фигуры. Нарушение распознавания объектов, сходных по размеру, форме, функции и положению в пространстве, как правило, в дальнейшем ведет к расстройствам мочеиспускания и дефекации. Речь у таких лиц становится замедленной, невнятной, а голос – монотонным. У некоторых пациентов наблюдаются печеночный запах изо рта, гипервентиляция.

Если не устраняются этиологические и патогенетические факторы, энцефалопатия при острой печеночной недостаточности быстро переходит в кому. Это наиболее тяжелая стадия ПЭ, проявляется потерей сознания, отсутствием ответа на все раздражители. Во время комы пациенты становятся вялыми, исчезают тремор, рефлексы.

Диагностика

Диагностика ПЭ основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических и энцефалографических изменениях, выполнении психометрических тестов и оценке визуально индуцированных потенциалов. При ПЭ отсутствуют патогномоничные клинические особенности. Диагностическое значение имеет комбинация выявленных нарушений [15].

Диагностика ПЭ на ранних стадиях может быть достаточно трудной. Латентные, субклинические формы ПЭ у многих пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко просматриваются. Выявление у больного латентной энцефалопатии является сложной диагностической задачей и основывается на проведении нейропсихологического тестирования. Наиболее чувствительные из них – монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест рисования часов, тест соединения чисел, батарея лобной дисфункции. Достаточно прост в применении тест складывания фигур, суть которого состоит в том, что пациента просят сложить несложные узоры (пятыконечную звезду, квадрат, домик и т.д.) из спичек или специальных палочек. У лиц с латентной формой ПЭ в значительной мере страдает опико-пространственная деятельность, один из вариантов нарушения которой – конструктивная апраксия, проявляющаяся неспособностью скопировать простой узор из спичек или специальных палочек. Описанный выше тест характеризует как гностические возможности пациента, заключающиеся в узнавании пространственной фигуры, так и конструктивные – воспроизведение предложенной формы.

Конструктивная апраксия выявляется также в нарушении почерка. Снижение концентрации внимания, а в более поздний период – летаргия и дезориентация, гиперсомния и кома создают основу для дифференциальной диагностики.

Дифференциальную диагностику ПЭ в первую очередь необходимо

проводить со следующими заболеваниями:

1. *Нарушение мозгового кровообращения.* Несмотря на отсутствие у пациентов симптомов очагового поражения ЦНС, при ПЭ могут появиться глубокие сухожильные рефлекссы. Особенно опасно у таких лиц применение психотропных и диуретических средств. Важную роль в разграничении указанных состояний имеют исследование глазного дна и компьютерная томография (КТ) головного мозга.

2. *Метаболические нарушения (уремия, гиперкапния, гипокальциемия).* Выяснение анамнеза заболевания, клинические проявления и биохимические данные помогают диагностировать заболевания печени. Проявления портальной гипертензии, наличие портосистемных анастомозов способствуют выявлению истинной природы энцефалопатии.

3. *Болезнь Вестфал-Вильсона-Коновалова.* Заболевание чаще встречается у молодых лиц с «неясными неврологическими симптомами». Патологический процесс носит семейный характер, при этом отсутствуют колебания выраженности клинических симптомов. Для таких пациентов более характерны хореоатетойдные гиперкинезы, чем «хлопающий» тремор. Вокруг роговицы определяется кольцо Кайзера-Флейшнера, выявляются отклонения в содержании меди и церулоплазмينا.

4. *Токсическая энцефалопатия* может быть диагностирована на основании выявления токсических веществ в крови. При отсутствии данных о приеме лекарств, недоброкачественных продуктов, промышленных интоксикациях токсическая энцефалопатия маловероятна.

5. *Хроническая алкогольная интоксикация (синдромы Вернике и Корсакова).* Для алкогольной интоксикации характерны симптомы нарушения функции вегетативной нервной системы, чувство беспокойства, озноб, лихорадка, усиленное потоотделение. Однако у таких лиц редко выявляются мышечная ригидность, гиперрефлексия, клonus стоп

из-за сопутствующего периферического неврита. При изучении клинико-лабораторных данных наиболее значимую для диагностики имеют изменение уровня кальция, глюкозы, аммиака (преимущественно в артериальной крови), уровня АСТ, АЛТ, билирубина, электролитов, изменения в общем анализе крови, а также проведение исследования крови и мочи на содержание лекарственных средств, алкоголя, наркотиков. Уровень электролитов в крови может меняться по целому ряду причин у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Наиболее важным показателем для рассмотрения в качестве причины энцефалопатии является гипонатриемия. При анализе спинномозговой жидкости имеет место небольшое увеличение содержания белка.

Проведение электроэнцефалографии в первую очередь необходимо для исключения других причин когнитивного снижения – появления эпилептиформной активности, акINETических припадков, постпикового замедления активности альфаритма при наличии или отсутствии очаговых всплесков или волновой активности, предшествующей судорогам.

Вызванные потенциалы, регистрируемые после определенного светового, звукового раздражения коры головного мозга, не имеют непосредственного диагностического значения, но позволяют оценить характер течения энцефалопатии.

КТ используется при проведении дифференциальной диагностики для исключения структурных повреждений – внутримозгового кровоизлияния, инфаркта мозга, наличия абсцедирования при инфекционном поражении головного мозга и его оболочек, окклюзионной гидроцефалии.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с циррозом печени может наблюдаться увеличение интенсивности сигнала от бледного шара, скорлупы, хвостатого ядра, лобной и затылочной коры в результате отложения марганца. Магнитно-резонансная спектроскопия

является высокочувствительным методом диагностики стадии ПЭ, в том числе и латентной. При исследовании выявляется повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества мозга, а также снижение соотношения миоинозитол/креатин и повышение пика глутамин в сером и белом веществе. Все эти изменения коррелируют со степенью тяжести ПЭ. Чувствительность данного метода приближается к 100% [13, 19].

Прогноз

Прогноз ПЭ зависит от выраженности печеночно-клеточной недостаточности. Кома, развивающаяся при острой печеночной недостаточности на фоне молниеносного гепатита, у 85% пациентов заканчивается летально [22]. В таком случае прогноз определяется возрастом (неблагоприятен у лиц моложе 10 и старше 40 лет); этиологией (более серьезен при вирусном поражении печени); наличием желтухи, диспротеинемии (усугубляющих течение энцефалопатии).

У пациентов с циррозом печени прогноз ухудшается при наличии асцита, желтухи, низкого уровня общего белка, сывороточного альбумина. В то же время прогноз становится лучше при рано начатом лечении, устранении факторов, способствующих развитию энцефалопатии. Лица с длительной хронической печеночной недостаточностью часто умирают в состоянии печеночной комы.

Выживаемость пациентов с ПЭ III–IV ст. при отсутствии трансплантации печени (ТП) составляет 20%. При I–II ст. показатель достигает 65%. ТП является единственным методом лечения хронических заболеваний печени в терминальной стадии, острой печеночной недостаточности и некоторых опухолевых заболеваний. В Европе первая ортотопическая ТП у человека проведена сэром Роем Кэлном в 1968 г. в Кембридже, спустя всего год после первой успешной ТП человеку – Томасом Старзлом в США.

В международной практике развитие иммунологии, фармакологии, совершенствование хирургической



техники, оптимизация периоперационного ведения пациентов позволили за последние 15–20 лет существенно снизить госпитальную летальность и увеличить долгосрочную выживаемость после данного хирургического вмешательства. Так, в ведущих мировых центрах госпитальная летальность после ТП не превышает 4–9%, а доля больных, проживших после

пересадки печени более 10 лет, составляет от 50 до 70% [13].

Несмотря на значительное количество пациентов с ПЭ, до сих пор не существует единого мнения по диагностике и лечению данной патологии. Также определенные трудности возникают при выборе метода выявления латентной энцефалопатии, которая наиболее курабельна.

Учитывая, что ТП является единственным методом лечения пациентов с терминальным поражением печени, возникает необходимость в разработке методик снижения рисков развития неврологических осложнений в периоперационный период и улучшения качества жизни реципиентов. ■

Список литературы

1. Aberg F, Höckerstedt K., Roine R.P., Sintonen H., Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation // *Clin Transplant.* – 2012. – №26. – P. 729–735.
2. Atluri D.K., Asgeri M., Mullen K.D. Reversibility of hepatic encephalopathy after liver transplantation // *Metab Brain Dis.* – 2010. – №25. – P. 111–113.
3. Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., Wade J.B., Gibson D.P., Topaz A. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy // *Gastroenterology.* – 2010. – №138. – P. 2332–2340.
4. Wolf D.C., Anand B.S., Cirrhosis M.D. *Gastroenterology*, Updated: 2017.
5. Dhar R., Young G.B., Marotta P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy // *Neurocrit Care.* – 2008. – Vol. 8 (2). – P. 253–258.
6. Emrah Otan, Cemalettin Aydin, Hüseyin Yönder, Cüneyt Kayaalp, Yüksel Kaplan, Sezai Yılmaz. Evaluation of Early Postoperative Neurological Complications Following Living Donor Liver Transplantation // *Noro Psikiyatrs Ars.* – 2015. – Vol. 52 (1). – P. 15–18.
7. Feltracco P., Barbieri S., Furnari M., Milevoj M., Rizzi S., Galligioni H. Central nervous system infectious complications early after liver transplantation // *Transplant Proc.* – 2010. – Vol. 42 (4). – P. 1216–1222.
8. Ghaus N., Bohlega S., Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation // *J. Neurol.* – 2001. – Vol. 248 (12). – P. 1042–1048.
9. Rompianesi G., Montalti R., Cautero N., De Ruvo N., Stafford A., Bronzoni C., Ballarin R., De Pietri L., Di Benedetto F., Gerunda G.E. Neurological complications after liver transplantation as a consequence of immunosuppression: univariate and multivariate analysis of risk factors // *Transplant International.* – 2015. – Vol. 28, Issue 7. – P. 864–869.
10. Grover V.P., Tognarelli J.M., Massie N., Crossey M.M., Cook N.A., Taylor-Robinson S.D. The why and wherefore of hepatic encephalopathy // *Int J. Gen Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 381–390.
11. Pflugrad H., Tryc A.B., Goldbecker A., Strassburg C.P., Barg-Hock H., Klempnauer J., Weissenborn K. Hepatic encephalopathy before and neurological complications after liver transplantation have no impact on the employment status 1 year after transplantation // *World J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 9 (10). – P. 519–532.
12. Huda A., Newcomer R., Harrington C., Blegen M.G., Keffe E.B. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18. – P. 89–99.
13. Huda A., Newcomer R., Harrington C., Keffe E.B., Esquivel C.O. Employment after liver transplantation: a review // *Transplant Proc.* – 2015. – Vol. 47. – P. 233–239.
14. Fu K.A., DiNorcia J., Sher L., Velani S.A., Akhtar S., Kalayjian L.A., Sanossian N. Predictive Factors of Neurological Complications and One-Month Mortality after Liver Transplantation // *Frontiers in Neurology.* – 2014. – Vol. 5. – P. 275.
15. Ortiz M., Cordoba J., Jacas C., Flavia M., Esteban R., Guardia J. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 104–110.
16. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A., Kharbanda P., Li Y.Y., Mapelli D. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 629–635.
17. Martinez R.G., Rovira A., Alonso J., Jacas C., Talero M.S., Chavarria L., Vargas V., Córdoba J. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume // *Liver transplantation.* – 2011. – Vol. 17, Issue 1. – P. 38–46.
18. Salerno F., Camma C., Enea M., Rossle M., Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133 (3). – P. 825–834.
19. Van De Wier B., Koek G.H., Bast A., Haenen G.R. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 57 (4). – P. 834–855.
20. Weng L.C., Chen H.C., Huang H.L., Wang Y.W., Lee W.C. Change in the type of work of postoperative liver transplant patients // *Transplant Proc.* – 2012. – Vol. 44. – P. 544–547.
21. Grischenko K. *Patologicheskaya fiziologiya pecheni: ucheb.-metod. posobie* [Pathological physiology of the liver: study guide]. – Minsk: BGMU, 2010. – 23 p.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія», №1 (48), март 2019 г.

Окислительный стресс – универсальный патофизиологический синдром при ишемии и гипоксии

24–25 мая т.г. в Алматы состоялась научно-практическая конференция неврологов с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрофизиологии», посвященная 85-летию кафедры нервных болезней КазНМУ

им. С.Д. Асфендиярова. В рамках сателлитного симпозиума «Современные возможности диагностики, лечения и реабилитации неврологических заболеваний» выступил д.м.н., профессор А.И. Федин

с докладом «Окислительный стресс – универсальный патофизиологический синдром при ишемии и гипоксии».



Досье спикера: Федин Анатолий Иванович, академик РАЕН, заведующий кафедрой ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии правительства России, член президиума правления Российского и Московского общества неврологов, правления ассоциации по борьбе с инсультом, редколлегии журналов «Неврологический журнал», «Анналы неврологии», «Лечение нервных болезней», «Consilium medicum», член Всемирной ассоциации реабилитологии и трех секций Американской академии неврологии, главный редактор портала NEURONEWS.RU и газеты «Новости неврологии». Область научных и клинических интересов: сосудистые заболевания нервной системы, болезни позвоночника, эпилепсия; разработка новых методов ранней диагностики и дифференцированного лечения; изучение роли окислительного стресса в патогенезе заболеваний нервной системы. Автор более 540 научных работ, в т.ч. 10 монографий, двух патентов. Под руководством и консультированием профессора защищено 7 докторских и 46 кандидатских диссертаций. Анатолий Иванович награжден орденами «Знак Почета» и «За заслуги перед Отечеством IV степени», орденом Святого Даниила Православной церкви, медалями.

По данным Научного центра неврологии (Россия), распространенность хронических форм ЦВЗ составляет 70–100 больных на 1000 населения. Раннее выявление и лечение ХИМ имеет большое значение для профилактики инсульта.

В МКБ 10 хронические формы ЦВЗ относятся к классу IX «Болезни системы кровообращения», кодируются в рубрике «I67 – Другие цере-

броваскулярные болезни» и включают в себя следующие диагнозы:

- I67.0 Расслоение(диссекция) мозговых артерий без разрыва
- I67.1 Аневризма мозга (см.рис.1) без разрыва
- I67.2 Церебральный атеросклероз (атерома)
- I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)

- I67.4 Гипертензивная энцефалопатия
- I67.5 Болезнь Мойамойя
- I67.6 Негнойный тромбоз внутрисерепной венозной системы
- I67.7 Церебральный артериит, неклассифицированный в других рубриках
- I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга (хроническая ишемия мозга)
- I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная

В соответствии с Международной Классификацией Болезней десятого пересмотра (МКБ 10), термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является неправомерным и его заменяет термин «хроническая ишемия мозга» (ХИМ). Это заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга (ГМ), которое проявляется неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редукцией мозгового кровотока, повторными транзиторными ишемическими атаками или перенесенным инфарктом мозга.



Ишемический каскад – универсальный патофизиологический процесс

Для лучшего понимания патологии, лектор остановился на патогенетических механизмах. Нейроны, как структурные и функциональные элементы головного мозга, имеют высокие энергетические потребности (синтез и транспорт нейромедиаторов, передача импульсов), не имеют запасов кислорода и постоянных источников. Расчетные показатели нормального кровоснабжения равны 45–50 мл крови на 100 грамм вещества ГМ в минуту получения энергии. Критический уровень кровотока для электрической активности клетки – 20 мл/100 г/мин.; критический уровень кровотока для клеточных насосов и поддержания клеточного гомеостаза – 15 мл/100 г/мин. Клетки, находящиеся между двумя этими критическими уровнями, находятся в так называемой зоне «ишемической полутени», повреждения этих клеток носят обратимый характер и их функции могут быть восстановлены. Термин «ишемическая полутень» наиболее важен при ишемическом инсульте. Зона этого уровня имеет особенности и является ключевой концентрацией лечения ишемического инсульта. Нормализация кровотока в этом участке существенно уменьшает область поражения и неврологический дефицит. При ишемии запускается универсальный патофизиологический процесс – ишемический каскад, который приводит к повреждению тканей. Энергодефицит и последующий окислительный стресс являются одними из его звеньев.

Ткань мозга наиболее чувствительна к окислительному стрессу, т.к. богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами свободнорадикального окисления.

Такая многоликая хроническая ишемия мозга

Клиническая картина ХИМ имеет прогрессирующее развитие и по выраженности симптоматики делится на три стадии: начальные про-



явления, субкомпенсацию и декомпенсацию. На стадии I доминируют стойкие субъективные расстройства в виде головной боли и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти, внимания, мотивации и волевых реакций, головокружения, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна, сексуальных расстройств. На этой стадии, как правило, еще не происходит формирования отчетливых очаговых неврологических синдромов, ядром клинической картины является астенический симптомокомплекс.

Набор жалоб больных со II стадией ХИМ сходен с таковыми при стадии I, хотя ухудшается трудоспособность, нарастает частота нарушений памяти, головокружений, неустойчивости при ходьбе, жалоб на головную боль и другие астенические проявления. Более отчетливой становится очаговая симптоматика, усиливаются интеллектуально-мнестические и эмоциональные нарушения.

На стадии III число активных жалоб уменьшается, что связано со снижением критики больных к своему состоянию. Сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушения сна. У больных с III стадией ХИМ выделяется несколько ведущих очаговых неврологических

синдромов. Больные оказываются по существу неработоспособными, резко нарушается их социальная и бытовая адаптация.

Наряду с прогрессированием неврологической симптоматики, по мере развития патологического процесса в нейронах головного мозга, происходит нарастание когнитивных расстройств. Это касается не только памяти и интеллекта, нарушающихся в 3-й стадии до уровня деменции, но и таких нейропсихологических синдромов, как праксис и гнозис. Начальные, по существу субклинические расстройства этих функций наблюдаются уже в 1-й стадии, затем они усиливаются, видоизменяются, становятся отчетливыми. 2-я и особенно 3-я стадии болезни характеризуются яркими нарушениями высших мозговых функций, что резко снижает качество жизни и социальную адаптацию больных.

Изменяется и состояние вегетативной нервной системы при хронической ишемии мозга атеросклеротического и гипертонического генеза в стадии субкомпенсации. Отмечается достоверный дисбаланс вегетативного реагирования в сторону симпатических влияний, что обусловлено истощением трофотропных образований. Не обнаружено гендерных различий в направленности вегетативного тонуса и ответе на нагрузки при исследовании вегетативной реактивности и обеспечения деятельности. Преоб-

ладание симпатической направленности вегетативного тонуса у пациентов среднего и пожилого возраста с ее нарастанием в старшей возрастной группе. У пациентов с симпатикотонией преобладает недостаточная вегетативная реактивность, у половины больных с эйтонией наблюдается нормальная вегетативная реактивность, а у больных с ваготонической направленностью одинаково часто встречается нормальная и избыточная реактивность. Констатировано, что у пациентов с симпатикотонией преобладает недостаточное вегетативное обеспечение деятельности, у большинства пациентов с эйтонией оно нормальное и у трети – недостаточное. Полученные данные открывают возможность для медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных изменений вегетативного отдела нервной системы у больных с хронической ишемией мозга атеросклеротического и гипертонического генеза.

Лечение ХИМ является комплексным, включает базовую терапию, направленную на основное заболевание (атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, васкулиты и др.) и патогенетическую (коррекция отдельных звеньев патогенеза и симптомокомплекса).

В приоритете – мультимодальное действие

Патогенетическая терапия ХИМ диктует необходимость в назначении фармакологических препаратов, влияющих на звенья ишемического каскада, в том числе энергодефицит и окислительный стресс. Нейромодулирующий потенциал, проявляемый при неврологической патологии и смежных состояниях, определяется совокупностью таких взаимодополняющих эффектов, как: ноотропный, анксиолитический, вегетостабилизирующий и адаптогенный. Патогенетическая терапия подразумевает применение антиоксидантных препаратов и, прежде всего, производных янтарной кислоты. Ее антигипоксическое действие обусловлено влиянием на транспорт медиаторных кислот. Производные янтарной кис-

лоты повышают микроциркуляцию в тканях мозга, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца. Противоишемический эффект производных янтарной кислоты связан также с восстановлением активности цитохромоксидазы – ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи. Лектор подчеркнул, что наиболее широкое применение при лечении цереброваскулярных заболеваний получил синтезированный российский антиоксидант **Мексидол®** (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол®, являясь антигипоксантом прямого энергизирующего действия, обладает многообразными антиоксидантными и мембранопротекторными эффектами, а именно:

- Мексидол® обладает прямой антиоксидантной активностью за счет наличия в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом.
- Мексидол® взаимодействует с образующимися в ходе процессов перекисного окисления липидов радикалами [С.Б. Серединин с соавт., 1987].
- Мексидол®, благодаря наличию в структуре сукцината, улучшает эндогенное дыхание митохондрий, активируя их энергосинтезирующие функции по сукцинатаксидазному пути; увеличивает содержание АТФ в мозге, проявляет свойства энергетического субстрата митохондрий.
- Мексидол® улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембраны эритроцитов.
- Мексидол® оказывает липидрегулирующее действие, снижая соотношение холестерина/фосфолипиды.
- Мексидол® улучшает и стабилизирует метаболизм и кровоснабжение ГМ.

Профессор отметил большой накопленный опыт клинического применения Мексидола® при хронической ишемии мозга. В исследовании Научного центра неврологии РАН (З.А. Сулина, М.М. Танашян, 2006 г., Россия) применение Мексидола®

привело к улучшению состояния пациентов с ХИМ и уменьшению выраженности астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений. Мексидол® способствует улучшению перфузионных характеристик мозга при хронических ЦВЗ, развившихся на фоне атеросклероза, в том числе в сочетании с умеренной артериальной гипертензией (З.А. Сулина и соавт., 2006 г., Россия). В исследовании Е.И. Чукановой и соавт. (2015 г. Россия) при последовательном назначении Мексидола® 500 мг/сутки в/в с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 2 месяцев наблюдалось достоверное улучшение когнитивных функций и регресс нарушений равновесия. Вышеперечисленные исследования и длительный практический опыт применения Мексидола® свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости. Существенные побочные эффекты при использовании препарата не установлены, что особенно важно для пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. Признание препарата Мексидол® среди специалистов подтверждено наградами: I место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга» (Russian Pharma Awards, 2014); премия «Молекула жизни» за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г., Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

В одном из своих интервью Анатолий Иванович признался, что основным своим направлением считает практическую неврологию, о чем свидетельствует цикл образовательных лекций на канале youtube.ru, www.1med.tv, www.neuronews.ru. По итогам онлайн-голосования профессор А.И. Федин признан Лучшим лектором, в чем и убедились делегаты конференции, получившие ценные практические советы по диагностике и лечению одного из наиболее распространенных сосудистых заболеваний – хронической ишемии мозга.

У.Т. Садыкова, к.м.н., корреспондент

Патогенез когнитивных нарушений: психологический анализ специфики проявления когнитивной дисфункции у разных групп неврологических больных

М.М. Щербаклова – врач-логопед
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Многие неврологические синдромы способствуют развитию когнитивных нарушений. Возникает вопрос: влияет ли этиология заболевания на симптоматику когнитивных нарушений? В результате анализа литературных данных и собственного клинического наблюдения мы выявили, что не существует однозначной взаимосвязи клинической картины когнитивных нарушений и этиологии заболевания. Исходя из полученных данных, можно предположить, что причины диагностических сложностей при определении качества когнитивных нарушений заключаются в следующем: 1) невозможность определения четкой границы понятия «норма»; 2) индивидуальные многофакторные различия реципиентов (преморбидный уровень, возраст, пол, национально-этнические особенности, принадлежность к разным социальным группам, темперамент и т.п.). Следовательно, из-за системности и комплексности строения высших психических функций, а также сложности механизмов их регулирования можно говорить о так называемой «множественной вариативности проявления когнитивных дисфункций».

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, дисциркуляторная энцефалопатия.

M.M. Scherbakova

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

Pathogenesis disorders of cognitive: psychological analysis of the specific manifestation of cognitive dysfunction in different groups of neurological patients

Many neurological syndromes contribute to the development of cognitive impairment. The question arises: does the etiology of the disease affect the symptoms of cognitive impairment? As a result of the analysis of literature data and our own clinical observation, we found that there is no unique relationship between the clinical picture of cognitive impairment and the etiology of the disease. Based on the obtained data, it can be assumed that the causes of diagnostic difficulties in determining the quality of cognitive impairment are the following: 1) the impossibility of defining a clear boundary for the concept of «norm»; 2) individual multi-factor differences in recipients (premorbid level, age, gender, ethnic and ethnic characteristics, belonging to different social groups, temperament, etc.). Consequently, because of the systemic and complex structure of higher mental functions, as well as the complexity of their regulatory mechanisms, one can speak of the so-called «multiple variability in the manifestation of cognitive dysfunction».

Keywords: cognitive functions, cognitive impairment, vascular cognitive disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, dyscirculatory encephalopathy.

Понятие «когнитивные функции» подразумевает под собой наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляются процесс рационального познания мира и коммуникация (Н.В. Вахнина, 2015, В.В. Захаров, 2005). Нормальное старение характеризуется изменениями функции внимания, памяти и других психических функций, однако данные процессы остаются стабильными и

их нарушения прогрессируют крайне медленно. Критерии психического здоровья основываются на понятиях «адаптация», «социализация» и «индивидуализация». Под когнитивными нарушениями понимается субъективно и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций, учитывающее исходный индивидуальный и/или средний возрастной и образовательный уровень, развившееся вследствие

органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность профессиональной, социальной, бытовой деятельности и обучения (Н.Н. Яхно, 2006). О когнитивных расстройствах можно говорить только в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем (М.В. Путилина, 2011).

Распространенность когнитивных нарушений очень высока. Так, частота глобальных когнитивных постинсультных нарушений, по некоторым данным (M. Patel и соавт., 2002, N. Simmons-Mackie и соавт., 2009), колеблется от 12 до 57%. В международной практике на 2017 г. считается, что в зависимости от используемых критериев оценки частота когнитивного дефицита в первые 3 мес. после инсульта варьирует в диапазоне от 17 до 76%. Даже у пациентов моложе 65 лет, перенесших первичный инсульт без выраженных неврологических расстройств, через 6 мес. в 32% случаев отмечаются нарушения в когнитивной сфере (M. Brainin, 2017).

Патогенез когнитивных нарушений определяется двумя основными механизмами: 1) острыми нарушениями мозгового кровообращения с клиникой инсультов или по типу «немых» инфарктов; 2) хронической недостаточностью мозгового кровообращения, которая приводит к развитию диффузного поражения белого вещества – лейкоареоза (Н.В. Вахнина, 2015). Таким образом, причиной снижения когнитивных способностей является поражение головного мозга сосудистого, нейродегенеративного или смешанного генеза (С. Cordonnier и соавт., 2010).

Подробнее рассмотрим специфику когнитивных нарушений различной этиологии.

Когнитивные нарушения сосудистой этиологии

В 1994 г. В. Хачинский предложил использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства» (англ. vascular cognitive impairment) для обозначения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии (Н.В. Вахнина, 2014).

Сосудистые когнитивные нарушения могут быть результатом как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронических процессов, приводящих к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга, и к нарушению связей коры головного

мозга с подкорковыми структурами. Основными видами поражения головного мозга, которые приводят к когнитивным нарушениям, являются инсульт, хронические формы недостаточности кровоснабжения головного мозга и их сочетание, иногда в комбинации с сопутствующим нейродегенеративным процессом (Н.В. Вахнина, 2014).

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения связана с нарушением мозгового кровообращения в подкорковых узлах серого вещества (таламусе, полосатом теле и др.), так как данные структуры находятся в тесной функциональной связи с лобными долями головного мозга. Поэтому сосудистое поражение подкорковых узлов серого вещества закономерно вызывает вторичную дисфункцию передних отделов головного мозга. Таким образом, результатом как острых нарушений, так и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга является дисфункция передних отделов головного мозга (Н.В. Вахнина 2015). В восстановительном периоде ишемического инсульта когнитивная траектория определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеидов высокой плотности и дилатацией желудочков в остром периоде заболевания (А.А. Кулеш и др., 2017). Наряду с обозначенными причинами сосудистые когнитивные расстройства обусловлены дисциркуляторной энцефалопатией. Они являются основным клиническим проявлением данного заболевания. Даже единичный лакунарный инфаркт может сыграть роль триггера, который переводит асимптомный дегенеративный процесс в симптомный (Э.А. Мхитарян, И.С. Преображенская, 2006).

Клиническая картина сосудистых когнитивных нарушений характеризуется преобладанием в нейропсихологическом статусе

нарушения управляющих лобных функций (планирование, контроль, внимание) в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой. В целом когнитивное снижение является следствием поражения так называемых стратегических зон мозга, важных для когнитивных функций. К таким зонам относят таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол и лобные доли головного мозга (Н.В. Вахнина, 2014).

Сосудистые когнитивные нарушения могут различаться по скорости появления патологических симптомов и особенностям клинической картины. Так, если когнитивное снижение у пациента является следствием мультиинфарктного поражения головного мозга, то наиболее вероятным вариантом течения заболевания будет постепенное или ступенчатое нарастание выраженности симптомов. У таких больных, помимо когнитивных нарушений, часто выявляются центральные парезы конечностей или рефлекторные изменения (оживление глубоких рефлексов, положительные рефлексы Бабинского, Россоломо). Атактические расстройства могут носить сенситивный, мозжечковый и вестибулярный характер, часто встречается апраксия ходьбы вследствие дисфункции лобных долей и разрыва корково-подкорковых связей. Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексами орального автоматизма, оживлением нижнечелюстного рефлекса, эпизодами насильственного плача или смеха, замедленностью психических процессов. Очень часто сосудистые когнитивные нарушения развиваются вследствие поражения мелких артерий у пациентов с артериальной гипертензией, наследственными церебральными артериопатиями. В этом случае заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим. На первый план выходят нарушения регуляции и скорости психических процессов – снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано



развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей – апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической афазии, нарушение тазовых функций, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлексы (Н.В. Вахнина, 2014).

Диагноз сосудистых когнитивных нарушений основывается на клинических, неврологических и нейропсихологических данных, результатах магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Для установления сосудистого характера когнитивных нарушений большую роль играют анамнез, наличие факторов риска цереброваскулярной патологии, характер течения заболевания, временная связь когнитивных нарушений и сосудистой патологии головного мозга (Н.В. Вахнина, 2014).

Клиническое течение сосудистых когнитивных нарушений вариабельно и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития когнитивных нарушений, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от стандартной «сосудистой» терапии. Нередко при диагностике когнитивных расстройств возникают трудности, связанные с нарушением сознания пациента в остром периоде инсульта, выраженными речевыми расстройствами, тяжелым двигательным и сенсорным дефектом, развитием постинсультной депрессии (М.В. Путилина, 2011).

Когнитивные нарушения у больных с эпилепсией

Ведущими среди симптомов нарушений высших психических функций при эпилепсии являются расстройства кратковременной памяти – «базисной функции мозга», которая реализуется сложными структурно-функциональными система-

ми, имеющими иерархическую вертикальную корково-подкорковую организацию и специфику, обусловленную функциональной асимметрией полушарий (Л.И. Васерман, 1995).

Механизмы модально-специфических расстройств памяти у больных с парциальными припадками связаны в большей степени с латерализованной патологией медиобазальных структур височных долей и гиппокампамиллоталамической системы. Наиболее грубые мнестические дефекты обнаруживаются при двусторонних височных поражениях. Это обусловлено тем, что височно-медиобазальные структуры являются жесткими звеньями в реализации мнестических функций, обеспечивающими устойчивость патологических состояний (Л.И. Васерман, 1995).

Модально-неспецифические нарушения памяти, характерные для больных с первично-генерализованными (судорожными и бессудорожными) припадками, обусловлены дисфункцией неспецифических активирующих образований мезодиэнцефального уровня, в частности релейных ядер таламуса, субталамических структур и ретикулярной формации ствола мозга (Л.И. Васерман, 1995).

Когнитивные нарушения у больных с атеросклеротическими поражениями

Характеристика синдрома у больных с сочетанными окклюзирующими поражениями магистральных артерий головы описана на основе анализа результатов клинко-неврологического и нейропсихологического обследования больных с сочетанными поражениями магистральных артерий головы атеросклеротического генеза, а именно: брахиоцефального ствола, общих сонных, внутренних сонных и позвоночных артерий экстракраниального уровня (С.Б. Буклина, 1995).

Нейропсихологический синдром при данной сосудистой пато-

логии представляет собой сочетание дисфункции разных областей полушарий головного мозга, чаще заднеобной, теменной и височной в разной степени выраженности и значительно реже и мягче – теменно-затылочных отделов мозга. Синдромы, выявляемые у больных, имеют черты поражения обоих полушарий головного мозга. При этом чаще всего отмечается дисфункция передних отделов полушарий головного мозга, т.е. как бы «очерчивается» бассейн внутренних сонных артерий, даже если у больного выявляется картина вретребробазилярной недостаточности. В этом случае в нейропсихологический синдром включается негрубая дисфункция теменно-затылочных областей головного мозга. Наиболее частыми дефектами выступают расстройства динамического праксиса и реципрокной координации, нарушения памяти, затруднения осмысления сюжетных картинок, выделения переносного смысла слова. Кроме того, часто отмечаются проявления инертности при выполнении проб (С.Б. Буклина, 1995).

Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой и сотрясением головного мозга

Нейропсихологические синдромы, возникающие при сотрясении мозга, имеют сложную структуру в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс не только стволовых (энергетических), но и корковых (регуляторных) неспецифических систем, а также в зависимости от изменения их функций на различных этапах посттравматического периода (Н.Н. Привалова, 1995).

У всех больных с сотрясением мозга в двигательной сфере выявляются нарушения текущего контроля над выполнением программ, что приводит к возрастанию количества раздражительных и импульсивных ответов при выполнении конфликтных условных реакций. Нарушения текущего контроля в

ходе выполнения мнестической деятельности выражаются в нарушении избирательности при воспроизведении вербальных рядов. Нарушения процесса распределения контроля при воспроизведении слов приводят к возрастанию числа повторных воспроизведений. Отмечается также тормозность следов памяти в условиях гомогенной интерференции. Снижается способность к опосредованию: больные могут обозначить символами значительно меньше слов, чем здоровые испытуемые. В интеллектуальной сфере снижается скорость выполнения сложных программ: серийных счетных операций, заданий на активный подбор аналогий, уменьшается продуктивность вербальной ассоциативной деятельности. Кроме того, определяются нарушение контроля типа нестойкости внимания и снижение избирательности интеллектуальных процессов. В то же время у всех больных с сотрясениями мозга ряд психических функций оказывается сохранным, отсутствуют первичные нарушения памяти. Скорость выполнения простых мыслительных заданий, названия дней недели в прямом и обратном порядке, выполнения корректурной пробы в привычном темпе также совпадает с аналогичными показателями здоровых лиц (Н.Н. Привалова, 1995).

У больных с клиническими признаками легкого травматического поражения ствола мозга динамические нарушения высших психических функций выражены негрубо, отсутствуют нарушения формирования двигательного стереотипа, нарушения внимания, астенические явления. Компенсация динамических нарушений происходит за счет активации процессов произвольной регуляции психической деятельности. Смысловая организация материала, опосредование улучшают результаты мнестической деятельности. Способность подчинять интеллектуальную деятельность заданной программе, а также способность к увеличению продуктивности работы при усилении произвольной активации

не нарушены, что говорит о сохранности процессов произвольной регуляции как содержательных, так и динамических аспектов интеллектуальной деятельности. Однако определяются снижение объема вербальной памяти, нарушения избирательности мнестических процессов, снижение скорости мыслительной деятельности и продуктивности выполнения некоторых мыслительных заданий. Нарушения контроля операциональной стороны интеллектуальной деятельности связаны с нарушением распределения внимания (Н.Н. Привалова, 1995).

Компенсация этих нарушений происходит за счет активации процессов произвольной регуляции психической деятельности.

У больных с выраженными стойкими неврологическими симптомами (гипертензионным синдромом, вегетососудистыми нарушениями, стойким неврологическим симптомокомплексом) определялись преимущественное нарушение верхнестебельных структур и признаки вовлечения лимбико-диэнцефальных структур, заинтересованности передних медиобазальных отделов мозга. В данном случае отмечаются выраженные нарушения энергетического обеспечения высших психических функций и нарушения их регуляции. Так, в двигательной сфере помимо некорректируемых импульсивных реакций определяются проявления инертности, которые распространяются на регуляторные речевые процессы. Отмечаются нарушения динамики внимания, снижение способности к произвольной регуляции запоминания и воспроизведения. Модально-неспецифические мнестические нарушения включают слабость следов зрительной и вербальной памяти и повышенную тормозность. В целом нарушения мыслительной деятельности проявляются в выраженном увеличении времени выполнения сложных программ. Нарушения контроля выражаются в значительном увеличении количества ошибок. Помимо этих нарушений, связанных с недостаточнос-

тью контроля качества различных операций внутри программы, отмечаются и недостаточность контроля правильного выполнения самих интеллектуальных программ. Определяется выраженная тормозность следов памяти в условиях гомогенной интерференции. Нарушения интеллектуальной деятельности проявляются в значительном снижении скорости выполнения сложных заданий: подбора аналогий, серийных счетных операций, названия дней недели в обратном порядке, уменьшении количества слов, называемых при ассоциировании (Н.Н. Привалова, 1995).

Регуляторные нарушения всех высших психических функций свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс высших, медиобазальных отделов неспецифической системы, связанных с префронтальными отделами, по преимуществу слева, что ограничивает возможности компенсации динамических расстройств, так как нарушаются активные тормозные процессы и процессы избирательной активности.

Таким образом, у всех больных с сотрясением головного мозга обнаруживаются нарушения динамических характеристик высших психических функций: импульсивность при выполнении двигательных и интеллектуальных программ, нестойкость внимания и нарушения текущего контроля, нарушения скорости выполнения сложных интеллектуальных программ (из-за снижения способности к распределению контроля), снижение уровня избирательности вербальной памяти и повышенная тормозность следов в условиях гомогенной интерференции. Регуляторные нарушения проявляются в неустойчивости контроля при выполнении различных заданий, т.е. выявляются нарушения функции энергетического блока мозга по типу нестойкого избыточного возбуждения. При этом у больных с признаками легкого травматического поражения ствола такое возбуждение корректируется за счет сохранности функций регуляторного блока мозга, главным образом ле-



вополушарных корковых структур и их связей с активирующей системой ствола мозга, имеющих преимущественное отношение к процессам произвольной регуляции. У больных с более выраженной и стойкой клинической симптоматикой помимо более выраженных расстройств энергетического обеспечения высших психических функций выявляются регуляторные нарушения, которые связаны с вовлечением в патологический процесс медиобазальных лобных долей, что ограничивает возможности компенсации (Н.Н. Привалова, 1995).

Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии

Дисциркуляторная энцефалопатия как форма сосудистой мозговой недостаточности возникает в результате поражения сосудов головного мозга атеросклеротическим процессом. Это приводит к диспропорции между потребностями и возможностями обеспечения ткани мозга полноценным кровоснабжением. Результаты нейропсихологического исследования выявили у данной группы больных дефицитарность зрительно-конструктивной деятельности и зрительно-пространственного гнозиса. Они были обусловлены нарушением пространственного анализа и синтеза. Кроме того, группа симптомов указывала на нарушения динамической организации функций: недостаточность динамической организации движений и действий (брадикинезия), инертность в интеллектуальных процессах. И, наконец, дис- и гипомнестические нарушения, чаще всего в виде снижения объема памяти и повышенной тормозности следов, составляют третью группу нарушений высших психических функций. Хотя все перечисленные синдромы и симптомы указывают на диффузность (или многоочаговость) поражения вещества мозга, можно отметить, что более рельефно «звучат» зоны коры, получающие смежное кровоснабжение (В.Г. Постнов, 1995).

Таким образом, дисциркуляторная энцефалопатия атеросклеротической этиологии проявляется в диффузной и очаговой нейропсихологической симптоматике. При этом диффузное поражение мозга проявляется главным образом мнестическими слухоречевыми расстройствами в виде сужения объема памяти и повышения тормозности следов. Очаговое поражение мозга проявляется в виде нарушений динамики мышления и сложных движений, а также расстройств зрительно-пространственного гнозиса. Симптомы соответствуют зонам смежного кровоснабжения коры мозга (В.Г. Постнов, 1995).

Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера

Нередко когнитивные расстройства связаны с сопутствующим нейродегенеративным заболеванием. Иногда деменция или менее тяжелые нарушения возникают в результате системных дисметаболических расстройств, которые, в свою очередь, являются осложнением различных эндокринных или соматических заболеваний (В.В. Захаров, 2005). Болезнь Альцгеймера, относящаяся к первично-дегенеративным деменциям, характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь памяти, и развитием поведенческих расстройств. Это заболевание является наиболее частой причиной деменции в пожилом и старческом возрасте (И.В. Дамулин, 2004).

В основе возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера лежит нарушение ацетилхолинергической передачи. По своим клиническим проявлениям и темпу течения болезнь Альцгеймера гетерогенна. Возможно атипичное течение заболевания. Например, при более значительном вовлечении в патологический процесс левого полушария в клинической картине доминируют речевые расстройства, при диспропорциональном вовлечении правого полушария –

зрительно-пространственные нарушения. В редких случаях болезнь Альцгеймера может протекать с преимущественной атрофией задних отделов головного мозга, клинически это проявляется сочетанием мнестических расстройств с корковыми нарушениями зрения. К особенностям этого варианта заболевания следует отнести молодой возраст начала заболевания и относительную сохранность личности (И.В. Дамулин, 2004).

Рассмотрим признаки, которые условно подтверждают диагноз болезни Альцгеймера:

- нарушения высших мозговых функций, свидетельствующие о дисфункции кортикальных структур (афазия, агнозия или апраксия);
- снижение мотиваций, приводящее к апатии и аспонтанности;
- повышенная психическая возбудимость и нарушение социального поведения;
- изменения, выявленные при специальном исследовании – церебральная атрофия, особенно если она нарастает при динамическом наблюдении с использованием методов нейровизуализации (И.В. Дамулин, 2004).

Даже среди пациентов со сходной тяжестью общего когнитивного дефекта можно выделить подгруппы больных, различающиеся по характеру нарушений высших мозговых функций и степени прогрессирования заболевания. Следует подчеркнуть, что, несмотря на прогрессирующий характер заболевания и выраженный дефект в мнестической сфере, некоторые когнитивные функции, например, в сфере психомоторики, могут оставаться интактными вплоть до поздней стадии патологического процесса (И.В. Дамулин, 2004).

В результате многочисленных исследований установлено, что частота встречаемости этого заболевания у лиц с более высоким уровнем образования намного ниже, чем у лиц с низким культурным и преморбидным уровнем

(R. Katzman и соавт., 1993). Высказывается мнение, что у данной категории лиц задерживается начало возникновения болезни Альцгеймера – примерно на 5 лет, и таким образом риск возникновения этого заболевания в соответствующей возрастной группе снижается почти в два раза. Большая устойчивость к болезни Альцгеймера у лиц с более высоким уровнем образования может быть обусловлена разными причинами. С одной стороны, у лиц, активно занимающихся умственным трудом, можно предположить наличие большего нейронального и синаптического резерва (более высокая плотность синаптических терминалей), что в определенной мере препятствует развитию клинических проявлений болезни Альцгеймера и их прогрессированию. С другой стороны, высокий уровень образования, как правило, подразумевает и более высокий социальный статус, лучшие условия жизни, что в силу не изученных к настоящему времени причин может уменьшать риск возникновения этого заболевания (R. Katzman и соавт., 1993).

Заключение

У всей группы неврологических больных сложность обратимости когнитивных нарушений взаимосвязана с неспецифичным системным изменением мозговой активности, что проявляется в утрате инициативы, желаний и стремлений.

Когнитивные нарушения приводят к непродуктивным импульсивным действиям больных. Это отражается на нарушении удержания вопроса какой-либо психической задачи и целенаправленной ориентировки в условиях задачи, плане ее решения, необходимых для реализации мыслительных операций. Кроме того, подобным больным невозможна самостоятельная корректировка, у них отсутствует мотивация сличения полученного результата с исходными условиями задачи и вследствие этого нарушается критичность мышления (А.Р. Лурия, 2008).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у пациентов с когнитивными нарушениями являются нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания. Нарушения памяти носят, как правило, модально-неспецифический характер. Недостаточность концентрации внимания, его неустойчивость и снижение активности сочетаются с быстрой психической истощаемостью (Э.Ю. Соловьева, 2017). Когнитивные нарушения являются одним из видов нервно-психических расстройств, которые включают также изменения в эмоциональной и поведенческой сфере. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства тесно взаимосвязаны. С одной стороны, эмоциональная и мотивационная регуляция необходима для эффективного осуществления познавательной деятельности. С другой стороны, нарушения когнитивных функций, несомненно, отражаются на эмоциональной сфере и поведении пациента (Н.Н. Яхно, 2011). На ранних стадиях эмоциональные нарушения проявляются в невротоподобном и астенодепрессивном синдромах. Наиболее часто наблюдаются маскированная (ларвированная) депрессия, проявляющаяся массой соматических жалоб при отсутствии жалобы на снижение настроения. В более поздних стадиях на первый план выступают эмоциональное оскудение, сужение круга интересов, спонтанность и апатия (А.С. Кадыков, 2009).

В структуре когнитивных нарушений ведущее место занимает нарушение управляющих (лобных) функций, которые включают три составляющие:

1. Выбор цели: способность произвольно выбирать и ставить перед собой цель деятельности. Выбор цели считается функцией цингулярной извилины. При недостаточности данной функции снижаются активность психических процессов, мотивация и инициатива, развивается эмоциональная индифферентность.

2. Устойчивость внимания: способность построить свою позна-

вательную деятельность и поведение в соответствии с поставленной целью, а также способность к торможению менее значимых или неприемлемых в существующей ситуации мотиваций. Данная составляющая управляющих функций связана с орбитофронтальной корой. При недостаточности указанного фактора поведение пациента становится импульсивным, он часто отвлекается от намеченного плана деятельности, снижается критика.

3. Переключаемость: способность в изменившихся условиях менять парадигму деятельности, переходить от уже достигнутой цели к новой цели. Переключаемость является функцией дорсолатеральной лобной коры. При недостаточности данного фактора развиваются инертность и персеверации (Ю.А. Старчина, 2008, В.А. Парфенов, 2011, Н.В. Вахнина, 2015).

В течение 11 лет с 2006 по 2018 г. в отделениях неврологии (НЦН РАМН, ГБУЗ ГКБ №13, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (руководитель д.м.н. С.В. Котов)) было проведено динамическое наблюдение больных с когнитивными нарушениями различной этиологии. Исследуемой группе больных оказывалась направленная психолого-педагогическая помощь (М.М. Щербакова). Одним из наиболее частых заболеваний, приводящих к распаду высших психических функций, в том числе речи, выступал мозговой инсульт. Однако помимо инсульта к когнитивным нарушениям приводили и другие органические и функциональные нарушения: черепно-мозговые травмы, последствия нейроинфекций, нейросифилиса, димиелинизирующая группа (в том числе рассеянный склероз), эпилепсия и т.п.

В результате динамического наблюдения было установлено, что при сосудистой патологии (острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма) обратимость выше за счет невозвратности процесса распада восстановленных высших психиче-



ских функций. В то же время при демиелинизирующих, наследственных (генетических) заболеваниях возможен повторный распад корригируемой психической функции из-за прогрессирования первичного неврологического заболевания.

Резюмируя все полученные данные, можно предположить, что все исследуемые больные (вне зависимости от этиологии заболевания) дифференцировались на две условные группы:

1. Пациенты с нарушением общего тонуса коры и снижением психической активности в целом, что выражалось в первую очередь в подвижности психических процессов, мнестической функции,

произвольном внимании. В ряде случаев отмечались доминирование снижения концентрации внимания и трудности поддержания психической активности в течение 20–30 мин. (наступало истощение после 5–10 мин. реабилитационного занятия). Этой группе больных была характерна ригидность протекания психических процессов: отмечалось затруднение переключения от одного интеллектуального акта к другому. Данные нарушения могли либо полностью игнорироваться (больные утверждали, что «скоро все пройдет», «все это из-за головной боли» и т.д.), либо приводить к сложностям выполнения профессиональных за-

дач (при высоком преморбидном уровне).

2. Пациенты с первичным угнетением управляющей лобной функции, приводящей к снижению критики, затруднению формулирования своих мыслей и правильно-му изложению последовательности наблюдаемых событий.

У данной группы больных на фоне снижения работоспособности, колебания внимания, слабости мнестической функции, зрительно-пространственных и квазипространственных трудностей, изменений логического мышления отмечалось изменение поведения. Нарушение поведения проявлялось в виде апатии, тревожно-фобических реакций, агрессии. ■

Список литературы

1. Буклина С.Б. Клинические и нейропсихологические аспекты атеросклеротических поражений магистральных артерий мозга. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Buklina S.B. Klinicheskie i neiropsikhologicheskie aspekty ateroskleroticheskikh porazhenii magistral'nykh arterii mozga. V kn.: Neiropsikhologiya segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Izd-vo MGU, 1995. [in Russian]
2. Васерман Л.И. Нейропсихологические исследования больных эпилепсией: обзор результатов многомерной диагностики нарушений высших психических функций. В кн.: Нейропсихология сегодня. Под ред. Е.Д. Хомской. – М.: Изд-во МГУ, 1995. / Vaseerman L.I. Neiropsikhologicheskie issledovaniia bol'nykh epilepsiei: obzor rezul'tatov mnogomernoi diagnostiki narushenii vysshikh psikhicheskikh funktsii V kn.: Neiropsikhologiya segodnia. Pod red. E.D. Khomskoi. – М.: Izd-vo MGU, 1995. [in Russian]
3. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией. 2015. [http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry//detail.php?ID=66106/Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia i ikh lechenie u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei](http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry//detail.php?ID=66106/Vakhnina%20N.V.%20Kognitivnye%20narusheniia%20i%20ikh%20lechenie%20u%20bol'nykh%20s%20arterial'noi%20gipertenziei). 2015. <http://www.remedium.ru/doctor/psychiatry//detail.php?ID=66106> [in Russian]
4. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014; 6 (1): 74–9. / Vakhnina N.V. Sosudistye kognitivnye narusheniia. Nevrol., neiropsikhiatriia, psikhosomatika. – 2014; 6 (1): 74–9. [in Russian]
5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: некоторые дифференциально-диагностические и терапевтические аспекты. Consilium Medicum. – 2004; 6 (8): 588–92. / Damulin I.V. Bolezni' Al'tsgeimera: nekotorye differentsial'no-diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium Medicum. – 2004; 6 (8): 588–92. [in Russian]
6. Захаров В.В. Деменции в неврологической практике. Consilium Medicum. – 2005; 7 (12): 1036–40. / Zakharov V.V. Dementsii v nevrologicheskoi praktike. Consilium Medicum. – 2005; 7 (12): 1036–40. [in Russian]
7. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Трудный пациент. – 2005; 3 (5): 4–9. / Zakharov V.V. Kognitivnye narusheniia v nevrologicheskoi praktike. Trudnyi patsient. – 2005; 3 (5): 4–9. [in Russian]
8. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. Reabilitatsiia nevrologicheskikh bol'nykh. – М.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
9. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения в восстановительном периоде ишемического инсульта. В кн.: Материалы конгресса, посвященного Всемирному Дню инсульта. Под ред. Е.И. Гусева. – М.: Буки-Веди, 2017. / Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniia v vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta. V kn.: Materialy kongressa, posviashchennogo Vsemirnomu Dniu insul'ta. Pod red. E.I. Guseva. – М.: Buki-Vedi, 2017. [in Russian]
10. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. – СПб.: Питер, 2008. / Luriya A.R. Vysshie korkovye funktsii cheloveka. – SPb.: Piter, 2008. [in Russian]
11. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн. – 2006; 1 (Прил.): 4–12. / Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Bolezni' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. Nevrol. zhurn. – 2006; 1 (Pril.): 4–12. [in Russian]
12. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. Nevrol., neiropsikhiatriia, psikhosomatika. – 2011; 1: 27–33. [in Russian]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum. Неврология и ревматология», Приложение, №01, 2018 г., стр. 41–46.

Реабилитация при заболеваниях вестибулярной системы



М.В. Замерград

Клиника нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, медицинский центр Гута Клиник, г. Москва

Вестибулярная реабилитация – важный компонент комплексного лечения больного, страдающего головокружением. Вестибулярная реабилитация показана при различных заболеваниях центральной или периферической вестибулярной системы. Цель вестибулярной реабилитации – обеспечение стабилизации зрения, тренировка постуральной устойчивости и уменьшение субъективного головокружения. Вестибулярная реабилитация основана на стимуляции вестибулярной адаптации, сенсорного замещения и габитуации. Вестибулярные супрессанты, недостаточная подвижность, тревога и депрессия замедляют вестибулярную компенсацию, тогда как ранняя активизация, подвижность и прием бетасерка ускоряют вестибулярную компенсацию.

Ключевые слова: вестибулярная реабилитация, вестибулярная адаптация, габитуация, сенсорное замещение.

M.V. Zamergrad

Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Guta-Clinic Medical Center, Moscow

Rehabilitation in vestibular system diseases

Vestibular rehabilitation is an important component of combination treatment in a patient with vertigo. Vestibular rehabilitation is indicated for different diseases of the central or peripheral vestibular system. The goal of vestibular rehabilitation is to ensure gaze stabilization, to train postural stability, and to reduce subjective vertigo. Vestibular rehabilitation is based on the stimulation of vestibular adaptation, sensory substitution, and habituation. Vestibular suppressants, inadequate mobility, anxiety, and depression decelerate vestibular compensation whereas early activation, mobility, and betaseric use accelerate it.

Keywords: vestibular rehabilitation, vestibular adaptation, habituation, sensory substitution.

Среди методов лечения заболеваний вестибулярной системы реабилитация занимает особое место. Причин этому несколько, прежде всего – ее высокая эффективность и во многих случаях отсутствие хоть сколько-нибудь серьезной альтернативы со стороны медикаментозной терапии. В результате сегодня в соответствии с международными рекомендациями вестибулярная гимнастика занимает едва ли не основное место в комплексном лечении практически любого заболевания вестибулярной системы, будь то центральная или периферическая вестибулопатия.

Первые упражнения вестибулярной гимнастики были предложены в 40-е годы XX в. английскими хирургами-оториноларингологами T. Sawthome и F.S. Cooksey [1]. Они

замечали, что больные, страдающие головокружением и неустойчивостью в связи с ранениями и травмами головы, восстанавливаются быстрее, если больше двигаются. Первый опубликованный T. Sawthome и F.S. Cooksey комплекс вестибулярной гимнастики подразумевал групповые занятия. Уже тогда понимали, что особенно эффективна вестибулярная реабилитация при одностороннем повреждении периферического вестибулярного анализатора. Кроме того, было установлено, что еще одним условием, повышающим шансы на восстановление после повреждения вестибулярной системы, является раннее начало вестибулярной гимнастики.

Некоторые упражнения из первого комплекса вестибулярной

гимнастики широко используются и в настоящее время, другие признаны небезопасными (например, одно из упражнений подразумевало подъем и спуск по лестнице с закрытыми глазами). Отличие современного подхода к вестибулярной реабилитации в том, что на смену групповым занятиям пришли индивидуальные. Это обусловлено чрезвычайным разнообразием повреждений вестибулярной системы и их проявлений, а, следовательно, и трудностями с подбором пациентов, нуждающихся в одинаковых упражнениях.

В 70-е годы прошлого века M. Dix существенно переработал подходы к вестибулярной гимнастике и предложил значительно расширить область ее применения. Так, он считал, что, помимо



повреждений периферического вестибулярного аппарата внутреннего уха, показаниями к вестибулярной гимнастике могут служить головокружения после черепно-мозговой травмы, двусторонняя вестибулопатия, вызванная приемом ототоксических средств, и психогенные головокружения [2].

В 80-е годы XX в. Т. Brandt и R. Daroff предложили упражнение при головокружении, провоцируемом движением. Это упражнение с успехом применяется и сейчас при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении (ДППГ), его эффективность достигает 99% [3].

В дальнейшем вестибулярная реабилитация продолжала активно развиваться. Было установлено, что вестибулярная гимнастика показана как при периферических, так и при центральных вестибулопатиях (хотя данных, подтверждающих ее эффективность при периферических вестибулярных расстройствах, намного больше). Выявлены факторы, стимулирующие вестибулярную компенсацию и, напротив, замедляющие ее. Продолжаются исследования, направленные на изучение механизмов вестибулярной компенсации и способов ее стимуляции.

Упражнения вестибулярной гимнастики можно разделить на две основные группы: 1) упражнения при вестибулярной гипорефлексии; 2) упражнения при ДППГ. В этой статье обсуждаются лишь подходы к реабилитации пациентов с вестибулярной гипорефлексией, поскольку способы лечения ДППГ подробно описаны в многочисленных статьях и руководствах, посвященных терапии этого самого распространенного заболевания вестибулярной системы.

Показания к вестибулярной реабилитации

По современным представлениям, вестибулярная реабилитация показана при следующих состояниях.

Непрогрессирующее вестибулярное расстройство. Непрогрессирующее повреждение перифе-

рического и центрального отделов вестибулярного аппарата – первое и главное показание к вестибулярной реабилитации. При этом вестибулярная гимнастика рекомендуется в тех случаях, когда естественная вестибулярная компенсация остается неполной и пациент испытывает головокружение при повседневной активности. Повреждения центрального отдела вестибулярной системы, а также состояния, сопровождающиеся поражением как центрального, так и периферического вестибулярного анализатора, компенсируются хуже, чем чисто периферические вестибулярные расстройства, но тем не менее также требуют назначения вестибулярной гимнастики [4].

Неустойчивость в пожилом возрасте. С возрастом внутри вестибулярной системы возникают и нарастают изменения, затрагивающие как центральную, так и периферическую ее часть. Причем эти изменения формируются даже при нормальном старении. Изменения периферической вестибулярной системы заключаются в прогрессирующей дегенерации сенсорного эпителия [5, 6], утолщении стенок артериол за счет отложения коллагена, снижения кровотока [7], истончения аксонов преддверно-улиткового нерва [8], уменьшения количества нейронов вестибулярных ядер [9]. Так что даже в отсутствие клинически явных признаков вестибулярной дисфункции пожилым больным, испытывающим неустойчивость, показана вестибулярная гимнастика [10].

Психогенное головокружение. Больные, страдающие тревогой и депрессией, часто жалуются на головокружение и неустойчивость. В таких случаях вестибулярная гимнастика может быть рекомендована в качестве дополнительной терапии. Она вполне может сочетаться с психотерапией и медикаментозной терапией основного заболевания [4].

Неустойчивость после успешного лечения ДППГ. Головокружение в виде более или менее выраженной неустойчивости нередко

беспокоит больного в течение нескольких недель или даже месяцев после успешно проведенного лечебного позиционного маневра по поводу ДППГ. В таких случаях целесообразно назначение вестибулярной гимнастики, стимулирующей вестибулярную адаптацию [11].

Противопоказания к вестибулярной реабилитации

Вестибулярная реабилитация нецелесообразна в случаях прогрессирующего вестибулярного заболевания, а также при заболеваниях, проявляющихся рецидивирующим головокружением, если между приступами больные не испытывают неустойчивости и головокружения. Перилимфатическая фистула также служит противопоказанием для вестибулярной гимнастики [4, 12].

Общие принципы подбора вестибулярной гимнастики

В основе вестибулярной компенсации лежат два механизма: вестибулярная адаптация и сенсорное замещение. Эти процессы в свою очередь обеспечиваются важным свойством нервной системы – нейропластичностью. Адаптация заключается в способности вестибулоокулярного рефлекса перестраиваться в ответ на изменения, вызванные повреждением центральных или периферических отделов вестибулярной системы [13–15].

Сенсорное замещение подразумевает более эффективное использование сохранившихся сенсорных систем взамен поврежденной. Поскольку равновесие обеспечивается согласованным действием трех основных систем – вестибулярной, зрительной и соматосенсорной – повреждение одной системы должно сопровождаться более эффективным использованием информации от двух других. В частности, при поражении вестибулярной системы для компенсации неустойчивости и улучшения равновесия больной должен

научиться активнее использовать зрительную и соматосенсорную системы [16].

Упражнения на стимуляцию вестибулярной адаптации и сенсорного замещения – важный компонент вестибулярной гимнастики. Однако помимо них существует и третий механизм, на котором строится вестибулярная реабилитация – габитуация. Габитуация – это физиологический механизм, заключающийся в относительно устойчивом уменьшении реакции на повторяющийся стимул. Применительно к больным с вестибулярной дисфункцией габитуация заключается в повторении движений, сопровождающихся головокружением, с целью развития привыкания и постепенного снижения реакции на эти движения [17].

Сочетание упражнений на стимуляцию вестибулярной адаптации, сенсорного замещения и габитуации составляет основу вестибулярной реабилитации при различных заболеваниях вестибулярной системы.

Вестибулярная реабилитация преследует следующие основные цели: 1) обеспечение стабилизации зрения; 2) восстановление устойчивости и равновесия; 3) уменьшение субъективного ощущения головокружения.

Тренировка стабилизации зрения. Стабилизация зрения достигается упражнениями на вестибулярную адаптацию и сенсорное замещение.

В многочисленных исследованиях было показано, что вестибулярная адаптация запускается главным образом патологическим смещением изображения на сетчатке при движениях головой или поворотах зрения вследствие поврежденного вестибулоокулярного рефлекса (нормальный вестибулоокулярный рефлекс здорового человека обеспечивает неподвижность изображения на сетчатке) [18]. Таким образом, упражнения, создающие условия или провоцирующие смещение изображения на сетчатке, будут способствовать

вестибулярной адаптации. Подобное упражнение было предложено еще Т. Sawthome и F.S. Cooksey. Оно заключается в том, что больному предлагают зафиксировать взор на объекте, расположенном на расстоянии вытянутой руки, и поворачивать голову из стороны в сторону в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Это упражнение выполняется 2 мин. Сложность упражнения можно менять, увеличивая скорость поворотов головы. Кроме того, взор можно фиксировать не только на близко расположенных объектах, но и на предметах, находящихся, например, в другом конце комнаты. Скорость поворотов головы подбирают индивидуально так, чтобы возникал небольшой дискомфорт, напоминающий головокружение. По мере развития компенсации скорость движений увеличивают.

Второе упражнение является своеобразным усложнением первого. Оно заключается в том, что взор также фиксируется на объекте, расположенном на расстоянии вытянутой руки, но при поворотах головы объект смещается в противоположную движению головы сторону. Например, во время поворота головы вправо рука с объектом, на котором зафиксирован взор больного, смещается влево. Это упражнение также выполняется в двух плоскостях: горизонтальной и вертикальной. Упражнение продолжается 2 мин. Важно, чтобы во время выполнения упражнений помещение было хорошо освещено, а пациент отчетливо видел объект, на котором должен фиксироваться взор. Эти упражнения повторяют 4–5 раз в день так, чтобы их общая длительность составляла около 20 мин.

Еще одно упражнение, способствующее стабилизации зрения, основано на тренировке зрительных саккад. Нарушение точности движений глаз в условиях поврежденного вестибулоокулярного рефлекса приводит к появлению патологических зрительных саккад по типу «перелета» (когда глаза из-за слишком большой

амплитуды движения опережают цель и затем возвращаются к ней вследствие коррекционной саккады) или «недолета» (когда глаза не сразу достигают цели, а фиксируются на ней вследствие дополнительной коррекционной саккады). Тренировка саккад достигается с помощью упражнения, во время которого больной сначала фиксирует взор на одном объекте, затем переводит взор на другой, расположенный на некотором расстоянии от первого, и поворачивает голову к этому второму объекту вслед за поворотом зрения.

Тренировка устойчивости. Устойчивость при заболеваниях вестибулярной системы восстанавливается медленнее, чем стабилизация зрения. Восстановление устойчивости обеспечивается двумя механизмами компенсации: вестибулярной адаптацией и сенсорным замещением.

Прежде чем подбирать упражнения, направленные на обеспечение устойчивости, необходимо оценить, в какой степени повреждена вестибулярная система (одно- или двустороннее поражение, повреждение полное или частичное) и насколько эффективно больной использует информацию от зрительной и соматосенсорной систем. Для этого тщательно исследуется устойчивость больного с открытыми и закрытыми глазами, стоя на поролоновом мате и в условиях патологической зрительной стимуляции (например, оптокинетической), а также вестибулярная функция, в том числе с использованием видеонистагмографии и калорического теста.

Пациенты, перенесшие заболевание вестибулярной системы, нередко становятся зрительно или соматосенсорно зависимыми. Зрительная зависимость подразумевает неверную интерпретацию движения окружающих объектов как свое собственное (так, например, больному, стоящему на платформе переддвигающимся поездом, может показаться, что двигается он сам, а не поезд). Это вызовет корректирующее движе-



ние, которое может привести к падению. При зрительной зависимости подбирают упражнения, выполняя которые больной находится на твердой и неподвижной поверхности, но в условиях оптокинетической стимуляции (видит вокруг двигающиеся объекты, полосу или пятна света).

Соматосенсорная зависимость заключается в неверной интерпретации соматосенсорной информации и встречается, например, при двусторонней вестибулопатии. Упражнения при соматосенсорной зависимости выполняют, стоя на неровной или слишком мягкой поверхности, но при хорошем освещении и без оптокинетической стимуляции. Примером такого упражнения может быть, в частности, подбрасывание мяча, стоя на ковре или поролоновом мате.

Тренировка оставшейся вестибулярной функции (при неполном повреждении вестибулярного анализатора) с целью достижения поствуральной устойчивости и равновесия достигается упражнениями в условиях измененной зрительной и соматосенсорной стимуляции. Например, больному предлагают устоять на мягком поролоновом мате с закрытыми глазами. Степень сложности упражнения можно менять, например, варьируя толщину поролонового мата.

Уменьшение субъективного головокружения. Уменьшение выраженности головокружения достигается упражнениями на габитуацию. Эти упражнения применяются главным образом при позиционном головокружении, т.е. при головокружении, вызываемом определенными движениями. При этом следует четко дифференцировать позиционное головокружение, обусловленное недостаточной вестибулярной компенсацией, от ДППГ, поскольку последнее с успехом лечится позиционными маневрами и упражнения, направленные на стимуляцию габитуации, как правило, не нужны.

Подбирая упражнения, врач с помощью специального теста,

предложенного N.T. Shepard и S.A. Telian [17, 19], выясняет, какие именно движения вызывают головокружение. В частности, больному предлагают сидя или стоя наклониться к одному или другому колену, сидя поворачивать голову вправо или влево, лежа повернуться на тот или иной бок и так далее по списку в тесте N.T. Shepard и S.A. Telian. Движения, которые сопровождаются головокружением, и составляют комплекс вестибулярной гимнастики. Повторение их в течение 4–6 нед. приводит к очень существенному уменьшению позиционного головокружения.

Факторы, влияющие на эффективность вестибулярной реабилитации

Вероятно, многие факторы, обеспечивающие особенности протекания вестибулярных заболеваний у разных людей и влияющие на сроки и полноту вестибулярной компенсации, остаются неизученными. Например, неясно, почему у разных людей одни и те же расстройства вестибулярной системы сопровождаются в разной степени выраженным головокружением, тошнотой, рвотой и неустойчивостью. Тем не менее некоторые обстоятельства, влияющие на вестибулярную компенсацию, удалось установить в ходе исследований, проводимых в последние годы.

Так, известно, что важным условием вестибулярной компенсации является сохранность флоккуло-нодулярной зоны мозжечка. Повреждение этой части мозжечка значительно затрудняет вестибулярную компенсацию [20].

Вестибулярная адаптация запускается патологическим смещением изображения на сетчатке. Стало быть, отсутствие зрительной стимуляции (закрытые глаза, недостаточное освещение) в остром периоде заболевания замедляет вестибулярную компенсацию [21].

Возраст и пол не влияют на степень вестибулярной компенсации,

однако у пожилых она может занимать несколько большее время [22].

Двигательная активность стимулирует вестибулярную компенсацию, тогда как недостаточная подвижность и избегание положений, сопровождающихся головокружением, напротив, ее замедляют [4].

Тревога, депрессия или чрезмерная зависимость от лекарственных препаратов затрудняют вестибулярную компенсацию [4].

Лекарственные средства, оказывающие угнетающее действие на ЦНС (антидепрессанты, снотворные, транквилизаторы и т.д.), также замедляют вестибулярную компенсацию, хотя в конечном счете не влияют на ее полноту [4].

В то же время вещества, стимулирующие ЦНС, например, кофеин и амфетамины, ускоряют вестибулярную компенсацию. Однако использование этих стимуляторов в повседневной клинической практике ограничено серьезными побочными эффектами. Среди лекарственных средств, стимулирующих вестибулярную компенсацию, прежде всего следует упомянуть бетагистина дигидрохлорид (бетасерк). Этот препарат, блокируя H₃-рецепторы ЦНС, увеличивает высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний пресинаптической мембраны, оказывая ингибирующий эффект в отношении вестибулярных ядер ствола мозга. Экспериментальные исследования показали, что бетасерк ускоряет вестибулярную компенсацию [23, 24]. Эти данные подтверждены результатами клинического исследования у пациентов, страдающих болезнью Меньера и перенесших операцию по одностороннему пересечению вестибулярного нерва [25]. В ходе этого контролируемого исследования было показано, что вестибулярная гимнастика у пациентов, получающих бетагистина дигидрохлорид, эффективнее, чем у пациентов, принимающих плацебо. Бетасерк применяется в дозе 48 мг/сут. в течение одного или нескольких месяцев.

В качестве примера вестибулярной реабилитации приведем краткую историю болезни.

Большая Д., 65 лет, обратилась на амбулаторный прием в связи с жалобами на головокружение в виде неустойчивости при ходьбе, особенно при недостаточном освещении. Кроме того, ее беспокоила нечеткость зрения при поворотах головы (возникало ощущение смещения или отставания изображения). Сидя и лежа она не испытывала головокружения.

Заболела около 2 мес. назад, когда находилась в больнице по поводу холецистита и получала массивную антибактериальную терапию, в том числе внутримышечные инъекции гентамицина. Неустойчивость появилась после 4 дней его введения. Препарат был заменен другим, однако головокружение и неустойчивость остались, лишь незначительно уменьшившись за прошедшие 2 мес. Пациентка неоднократно обращалась к врачам по поводу головокружения, принимала различные вазоактивные и ноотропные средства, однако существенного улучшения состояния не отмечала.

При исследовании неврологического статуса очаговой неврологической симптоматики не выявлено, за исключением положительной пробы Хальмаги в обе стороны, вы-

раженной неустойчивости в пробе Ромберга как при открытых, так и при закрытых глазах и атаксии при ходьбе. Выраженность головокружения по шкале оценки головокружения (DHI) составила 60 баллов. Эта шкала позволяет оценить выраженность головокружения в баллах от 0 (нет головокружения) до 100 (очень сильное головокружение).

На основании данных анамнеза и результатов физикального исследования была диагностирована двусторонняя вестибулопатия, вызванная приемом ототоксического препарата (гентамицина).

Вазоактивные и ноотропные средства были отменены. Составлена программа вестибулярной реабилитации, которая состояла из следующих упражнений: 1) слежение глазами за предметом, расположенным в вытянутой руке и перемещающимся в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Это упражнение выполнялось стоя на полу в углу комнаты. Для предотвращения падения во время выполнения упражнения пациентка должна была ставить перед собой стул; 2) тренировка зрительных саккад: фиксация взора на одном объекте, затем перевод взора на другой объект, расположенный на некотором расстоянии от первого, и затем поворот го-

ловы к этому второму объекту; 3) упражнение на уменьшение соматосенсорной зависимости: больная должна была, стоя на ковре, перебрасывать теннисный мячик из одной руки в другую.

Вместе с вестибулярной гимнастикой пациентке был назначен бетасерк в дозе 48 мг/сут.

Спустя 2,5 мес. пациентка отметила уменьшение неустойчивости и головокружения. Она стала активнее, начала выходить из дома самостоятельно, без помощи мужа ходила в магазин. Балл по шкале оценки головокружения снизился до 40. Тем не менее оставалась неустойчивость при ходьбе по неровной поверхности, пациентка не могла ездить на эскалаторе в метро без посторонней помощи, испытывала значительные сложности при ходьбе в сумерках.

Таким образом, вестибулярная реабилитация представляет собой важный, а во многих случаях и основной компонент лечения больных с вестибулярными расстройствами. Правильно подобранная вестибулярная гимнастика значительно ускоряет выздоровление и тем самым способствует улучшению качества жизни больных, страдающих как центральными, так и периферическими вестибулярными расстройствами. ■

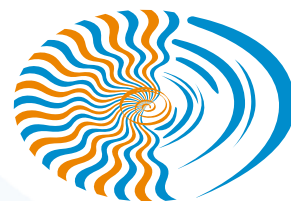
Список литературы

1. Cooksey F.S. Rehabilitation in vestibular injuries. Proc R. Soc Med. – 1946; 39: 273–8.
2. Dix M.R. The physiological basis and practical value of head exercises in the treatment of vertigo. Practitioner. – 1976; 217 (1302): 919–2.
3. Brandt T., Daroff R.B. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. Arch Otolaryngol. – 1980; 106: 484–5.
4. Shepard N.T., Telian S.A. Programmatic vestibular rehabilitation. Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995; 112: 173–82.
5. Babin R.W., Harker L.A. The vestibular system in the elderly. Otolaryngol Clin North Am. – 1982; 15 (2): 387–93.
6. Bloom D., Hultcrantz M. Vestibular morphology in relation to age and circling behavior. Acta Otolaryngol. – 1994; 114 (4): 387–92.
7. Lyon M.J., Wanamaker H.H. Blood flow and assessment of capillaries in the aging rat posterior canal crista. Hear Res. – 1993; 67 (1–2): 157–65.
8. Fujii M., Goto N., Kikuchi K. Nerve fiber analysis and the aging process of the vestibulocochlear nerve. Ann Otol Rhinol Laryngol. – 1990; 99 (11): 863–70.
9. Alvarez J.C., D'Az C., Su3rez C. Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. Anat Rec. – 1998; 251 (4): 431–38.
10. Hall C.D., Heusel-Gillig L., Tusa R.J., Herdman S.J. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. J. Neurol Phys Ther. – 2010; 34: 64–69.
11. Blatt P.J., Georgakakis G.A., Herdman S.J. et al. The effect of the canalith repositioning maneuver on resolving postural instability in patients with benign paroxysmal positional vertigo. Am J. Otol. – 2000; 21: 356–63.



12. Shepard N.T., Telian S.A., Smith-Wheelock M., Raj A. Vestibular and balance rehabilitation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1993; 102: 198–205.
13. Hamann K.F. Benign paroxysmal positioning vertigo: a disease explainable by inner ear mechanics. *ORL J. Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 2006; 68: 329–33.
14. Korres S.G., Balatsouras D.G., Papouliakos S., Ferekidis E. Benign paroxysmal positional vertigo and its management. *Med Sci Monit.* – 2007; 13: 275–82.
15. Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г., Шеремет А.С. Клинические аспекты болезни Меньера. – М.: Медицина, 2006. – 239 с.
16. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. – М.: МИА, 1999. – 524 с.
17. Shepard N.T., Telian S.A., Smith-Wheelock M. Habituation and balance retraining therapy. A retrospective review. *Neurol Clin.* – 1990; 8: 459–75.
18. Herdman S.J. Role of vestibular adaptation in vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1998; 119: 49–54.
19. Herdman S.J., Whitney S.L. Intervention for the patient with vestibular hypofunction. In: Herdman S.J. *Vestibular Rehabilitation.* 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co. – 2007; 309–37.
20. Balaban C.D., Porter J.D. Neuroanatomic substrates for vestibule-autonomic interactions. *J. Vestib Res.* – 1998; 8 (1): 7–16.
21. Zee D.S. Vestibular adaptation. In: Herdman S.J. *Vestibular Rehabilitation.* 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Co. – 2000; 77–87.
22. Topuz O., Topuz B. Efficacy of vestibular rehabilitation on chronic unilateral vestibular dysfunction. *Clin Rehabil.* – 2004; 18 (1): 76–83.
23. Mira E., Guidetti G., Ghilardi L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2003; 260: 73–7.
24. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J. Laryngol Otol.* – 1984; 98: 37–41.
25. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. *J. Clin Pharmacol.* – 2011; 51 (4): 538–48.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика», №5 (1), 2013 г., стр. 18–22.



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
от «26» Декабря 2016 г. № N005764, N005765, N005768

Бетасерк[®]
Бетагистин

Торговое название

Бетасерк[®]

Международное непатентованное название

Бетагистин

Лекарственная форма

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – бетагистина дигидрохлорид 8 мг, или
16 мг, или 24 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

Описание

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, с надписью «256» на одной стороне (для дозировки 8 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «267» с обеих сторон от риски (для дозировки 16 мг).

Таблетка делится на две равные половины.

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, от белого до почти белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и надписью «289» с обеих сторон от риски (для дозировки 24 мг).

Разделительная риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения глотания, но не для деления на две равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для устранения головокружения. Бетагистин.

Код АТХ N07CA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приеме внутрь бетагистин всасывается из желудочно-кишечного тракта и метаболизируется быстро и почти полностью. Основной метаболит – 2-РАА (2-пиридилуксусная кислота), который не имеет фармакологической активности. Уровни бетагистина в плазме очень низкие. Поэтому весь фармакокинетический анализ основан на определении уровня 2-РАА в плазме крови и моче.

Максимальная концентрация 2-РАА при приеме Бетасерка вместе с пищей

ниже, чем при приеме натощак. Однако прием пищи не оказывает влияние на степень абсорбции бетагистина, а лишь замедляет ее, так как показатель общей абсорбции одинаков при обоих условиях.

Степень связывания бетагистина с протеинами плазмы крови менее 5%.

Максимальная концентрация 2-РАА в плазме крови достигается через 1 час после приема Бетасерка. Период полувыведения примерно 3,5 часа.

2-РАА быстро выводится почками. В интервале доз между 8 и 48 мг около 85% от введенной дозы выводится с мочой. Почечный или фекальный путь экскреции бетагистина имеют небольшое значение.

Скорость выведения, которая остается постоянной при приеме внутрь дозы

бетагистина от 8 до 48 мг, указывает на линейный характер его фармакокинетики и что вовлеченные пути метаболизма не насыщены.

Фармакодинамика

Механизм действия бетагистина изучен недостаточно. Существует несколько убедительных гипотез, которые подтверждаются данными клинических и доклинических исследований.

Бетагистин воздействует на гистаминергическую систему:

В биохимических исследованиях установлено, что бетагистин является слабым агонистом H1- и сильным антагонистом H3-рецепторов как в ткани нервной системы и практически не имеет сродства к H2-рецепторам. Бетасерк[®] повышает выработку и выброс гистамина посредством блокирования пресинаптических H3-рецепторов, а также снижая количество H3-рецепторов.

Бетагистин улучшает микроциркуляцию как в кохlearной области, так и в ткани всего головного мозга:

Фармакологические данные свидетельствуют об улучшении микроциркуляции в сосудистой полоске внутреннего уха, возможно, посредством расслабления прекапиллярного сфинктера микрососудов внутреннего уха. Показано также, что Бетасерк[®] повышает церебральный кровоток у человека.

Бетагистин облегчает вестибулярную компенсацию:

Бетагистин ускоряет восстановление вестибулярной функции после односторонней нейроэктомии у животных, облегчая и ускоряя процессы центральной вестибулярной компенсации. Этот эффект характеризуется повышением выработки и выброса гистамина и осуществляется благодаря антагонизму H3-рецепторам. У человека период восстановления после вестибулярной нейроэктомии уменьшается при лечении Бетасерком[®].

Бетагистин изменяет возбуждение нейронов в вестибулярных ядрах:

Бетасерк[®] оказывает дозозависимый подавляющий эффект на генерацию пиков в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер.

Фармакодинамические свойства, продемонстрированные в доклинических исследованиях, могут объяснить терапевтические преимущества бетагистина при лечении вестибулярных расстройств. Эффективность Бетасерка была доказана в клинических исследованиях при лечении больных с вестибулярным головокружением и болезнью Меньера улучшением показателей тяжести и частоты приступов головокружения.

Показания к применению

- синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость)
- симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

Способ применения и дозы

Таблетки 8 и 16 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 24–48 мг, которую делят на 2–3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

Таблетки 24 мг:

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

На протяжении лечения дозу корректируют в зависимости от терапевтического эффекта. Стабильный терапевтический эффект наступает после двух недель лечения. Наилучшие результаты иногда наблюдаются после нескольких месяцев лечения. Раннее начало лечения предупреждает потерю слуха на более поздних стадиях заболевания.

Дети и подростки: Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

Особые группы пациентов: не требуется особого подбора дозы Бетасерка у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Побочное действие

Часто (по данным клинических исследований):

- тошнота, диспепсия
- головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо)

Частота неизвестна (по данным постмаркетингового опыта применения):

- реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции), в том числе со стороны кожных покровов (отек Квинке, сыпь, зуд, крапивница)
- рвота, боль в животе, метеоризм (можно облегчить развигитие этих симптомов, если принимать препарат во время еды или уменьшить дозу)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата
- феохромоцитом

Лекарственные взаимодействия

Специальных исследований по изучению взаимодействия не проводилось. На основании данных *in vitro*, не ожидается взаимодействия с энзимами цитохрома P450 *in vivo*.

Результаты исследований *in vitro* показали, что метаболизм бетагистина подавляется препаратами, которые подавляют моноаминоксидазу (MAO), включая подтип В (например, селегинин). Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Бетасерка и ингибиторов MAO (включая селективные MAO-B).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении Бетасерка с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

Особые указания

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения Бетасерком.

Беременность и грудное вскармливание

Данных по безопасности применения Бетасерка у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для плода человека и новорожденных неизвестен. Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Не известно, проникает ли бетагистин в грудное молоко. При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание. Особенности влияния лекарственного средства на способ-

ность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Бетагистин применяют для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, - а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и работать с другими механизмами. По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, Бетасерк® не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

Передозировка

Симптомы: тошнота, сонливость, боль в животе легкой и умеренной выраженности при дозе до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, симптомы со стороны легких или сердца) наблюдались в случаях намеренной передозировки, особенно в комбинации с другими препаратами.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 8 мг: По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 16 мг: По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Таблетки 24 мг: По 20 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку. По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Майлан Лабораториз САС, Франция

Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды

С.Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веес

Организация упаковщик

Майлан Лабораториз САС, Франция

Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»

050059 г. Алматы, Республика Казахстан.

пр. Достык 117/6, Бизнес Центр «Хан Тенгри-2»,

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Нарушения сна, онкология и сахарный диабет: общее в пути создания лучшего лечения

Описанная морфология рецепторов мелатонина расширяет возможности разработки эффективной терапии.

Циркадные ритмы и мелатонин

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – нейрогормон, поддерживающий функционирование циркадных ритмов путем синхронизации с сигналами окружающей среды и участвующий в разнообразных физиологических процессах, таких как регуляция артериального давления, поддержание температуры тела, онкогенез и иммунные функции. Синтезируясь в эпифизе путем трансформации 5-гидрокситриптамина (5-HT, или серотонина), мелатонин принимает участие в модуляции ритмов сна и бодрствования посредством активации двух высокоаффинных рецепторов, связанных с G-белком двух типов – 1A (MT1) и 1B (MT2). Посменная работа, путешествия и круглосуточное искусственное освещение могут вносить дисбаланс в естественные циркадные ритмы. В результате нарушения сна являются одним из наиболее распространенных дезадаптивных состояний в современном обществе.



В недавней работе международной группой исследователей под руководством научных сотрудников Южно-Калифорнийского университета (University of Southern California), США, были описаны первые подробные карты двух рецепторов мелатонина. Лучшее понимание функциональной активности мелатониновых рецепторов позволило бы в будущем разработать более эффективные препараты для терапии нарушений сна, онкологических процессов и сахарного диабета 2-го типа. Результаты исследования были опубликованы в двух статьях, представленных

в издании «Nature» 24 апреля 2019 г.

Морфология рецепторов мелатонина

В ходе работы ученые применяли рентгеновские лучи от источника когерентного света Linac SLAC (LCLS) для картирования рецепторов MT1 и MT2, связанных с четырьмя различными химическими соединениями – активаторами рецепторов мелатонина – снотворным препаратом, соединением на основе мелатонина и серотонина, а также двумя аналогами мелатонина. В результате установлено, что структура каждого из подтипов рецепторов мелатонина предполагает наличие узких каналов, встроенных в липидные мембраны клеток организма. Такие каналы имеют сродство к мелатонину, при этом блокируя диффузию серотонина. Также показано, что отдельные более крупные соединения могут обладать тропностью к рецепторам MT1, в отличие от MT2, несмотря на структурное сходство между ними. Полученные данные могут послужить основой для разработки препаратов, избирательно воздействующих на рецепторы MT1.

Руководитель исследования доктор медицинских наук Южно-Калифорнийского университета Линда К. Йоханссон (Linda C. Johansson) отметила: «Описанные рецепторы выполняют чрезвычайно важные функции в организме человека, являясь основными терапевтическими мишенями, представляющими наибольший интерес для фармацевтической промышленности. Результаты же проведенной работы позволяют глубже понять механизмы взаимодействия мелатонина с этими рецепторами».

Рецепторы мелатонина относятся к группе мембранных рецепторов, известных как G-протеинсвязанные рецепторы (GPCR), регулирующие большинство физиологических и сенсорных процессов в организме человека. Рецепторы MT1 и MT2 выявлены во многих тканях, включая головной мозг, сетчатку глаза, сердечно-сосудистую систему, печень, почки, селезенку и кишечник. Эти рецепторы контролируют ритмику экспрессии циркадных генов организма. Таким образом, оценив структурные характеристики рецепторов мелатонина и отметив направления, по которым лиганды связываются и активируют их, исследователи открыли путь для разработки более безопасных препаратов, способных оказывать эффективное избирательное влияние на каждый тип рецептора.

Рентгеновская кристаллография в изучении рецепторных структур

Одним из методов картирования протеинов, применяемых в исследовательских масштабах, является рентгенологический метод, называемый рентгеновской кристаллографией, позволяющий рассеивать рентгеновские лучи от протеиновых кристаллов и основанный на применении шаблонных трехмерных моделей. До настоящего времени возможности картирования протеинов MT1, MT2 и подобных им рецепторов были ограничены сложностями разработки

БРУФЕН®

600 мг Ибупрофен

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» мая 2019 г.
№N021616

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название Бруфен®

Международное непатентованное название Ибупрофен

Лекарственная форма Гранулы шипучие 600 мг

Состав 1 саше содержит

активное вещество – ибупрофен 600 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кислота яблочная, натрия сахаринат, сахароза, повидон (К значение от 29 до 32), апельсиновый ароматизатор, натрия лаурилсульфат, натрия гидрокарбонат, натрия карбонат безводный.

Описание Гранулы белого цвета, размером от мелких до крупных с апельсиновым запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты. Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные. Пропионовой кислоты производные. Ибупрофен.

Код АТХ M01A E01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь [+]- и [-]-энантиомеров.

Ибупрофен быстро абсорбируется из ЖКТ, при этом биодоступность составляет 80–90%. Пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются в течение 1–2 часов после приема. Исследования с использованием стандартной еды показывают, что она не влияет в значительной степени на общую биодоступность.

Ибупрофен в значительной степени связывается с белками плазмы крови (99%). Объем распределения ибупрофена незначителен – 0,12–0,2 л/кг для взрослых.

Ибупрофен быстро метаболизируется в печени с помощью ферментов цитохрома P450, преимущественно CYP2C9, с образованием двух основных неактивных метаболитов – 2-гидроксиибупрофена и 3-карбоксиибупрофена. Немного менее, чем 90% от принятой дозы ибупрофена может обнаруживаться в моче в виде окислительных метаболитов и их глюкуроновых конъюгатов. Незначительное количество ибупрофена выводится с мочой в неизменном виде.

Выведение с мочой является быстрым и полным. Период полувыведения – приблизительно 2 часа. Ибупрофен практически полностью выводится из организма через 24 часа после приема последней дозы.

Пациенты пожилого возраста При отсутствии почечной недостаточности наблюдались лишь небольшие, клинически незначимые различия в фармакокинетическом профиле и выведении с мочой между пациентами молодого и пожилого возраста.

Почечная недостаточность У пациентов с умеренной почечной недостаточностью наблюдался повышенный уровень (S)-ибупрофена в плазме крови, повышенное значение величины AUC (S)-ибупрофена и повышенные значения энантиомерного соотношения AUC (S/R). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе средняя свободная фракция ибупрофена составляла около 3%. Серьезные нарушения функции почек могут привести к накоплению метаболитов ибупрофена. Значимость данного эффекта неизвестна. Метаболиты могут быть выведены с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность Наличие алкогольной болезни печени при легкой или умеренной печеночной недостаточности не оказывало существенного влияния на изменение фармакокинетических параметров.

У пациентов с циррозом печени и умеренной печеночной недостаточностью (6–10 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших лечение рацемическим ибупрофеном, наблюдалось увеличение периода полувыведения в среднем в 2 раза, а значение энантиомерного соотношения AUC (S/R) было значительно ниже в сравнении со здоровыми добровольцами контрольной группы, что указывает на нарушение метаболической трансформации (R)-ибупрофена в активный (S)-энантиомер.

Фармакодинамика Ибупрофен – производное пропионовой кислоты, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) обладает анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Считается, что терапевтические эффекты препарата обусловлены его ингибирующим действием на фермент циклооксигеназу, что приводит к выраженному снижению синтеза простагландинов. Данные свойства обеспечивают облегчение симптомов воспаления, боли, лихорадки.

Ибупрофен может конкурентно подавлять влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина на агрегацию тромбоцитов, когда оба препарата назначаются одновременно. В некоторых фармакодинамических исследованиях при разовом приеме ибупрофена в дозе 400 мг в течение 8 часов до или 30 минут после приема ацетилсалициловой кислоты/аспирина в форме с быстрым высвобождением препарата (в дозе 81 мг) влияние ацетилсалициловой кислоты/аспирина на образование тромбоксана или агрегацию тромбоцитов снижалось. Хотя существуют неточности относительности экстраполяции экспериментальных данных на клиническую ситуацию, нельзя исключить вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина. Клинически значимые эффекты маловероятны при нерегулярном применении ибупрофена.

Показания к применению

- ревматоидный артрит, в том числе ювенильный артрит или болезнь Стилла-Шоффара, анкилозирующий спондилит, остеоартрит и другие неревматоидные (серонегативные) артропатии и острый подагрический артрит
- внесуставные ревматические и периартикулярные поражения, такие как плечелопаточный перiarтирит (капсулит), бурсит, тендинит, тендосиновиит и боль в нижней части спины
- повреждения мягких тканей, например, растяжение и напряжение связок
- уменьшение слабой и умеренной боли, например, при первичной дисменорее, зубной и послеоперационной боли, боли после эпизодов, послеродовой боли и симптоматическое лечение головной боли, в том числе мигрени
- гипертермия

Способ применения и дозы

Дозы

Побочные эффекты могут быть минимизированы при применении минимальной эффективной дозы в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля над симптомами (см. раздел «Особые указания»).

Перед применением необходимо тщательно растворить гранулы в достаточном количестве воды. Преходящее ощущение жжения во рту или в горле может возникать при применении гранул ибупрофена. Для достижения более быстрого начала действия, принимать препарат на голодный желудок. Пациентам с чувствительным желудком рекомендуется принимать препарат после еды.

Взрослые Рекомендуемая доза составляет 1200–1800 мг/сутки, разделенная на несколько приемов. Некоторым пациентам может быть достаточно 600–1200 мг/сут. В тяжелых и острых случаях возможно увеличение дозы до окончания острой фазы заболевания. При этом максимальная суточная доза не должна превышать 2400 мг, которые применяются в несколько приемов.

Пациенты пожилого возраста Нет необходимости в изменении дозы, если функция печени или почек не нарушена. При нарушении функции печени или почек дозу препарата следует подобрать индивидуально и с осторожностью.

Дети Бруфен® в данной фармацевтической форме противопоказан для применения у детей.

Почечная и печеночная недостаточность

Не требуется снижения дозы у пациентов с легкой и средней степени тяжести почечной и печеночной недостаточностью (пациенты с тяжелой почечной недостаточностью и печеночной недостаточностью).

Побочные действия

Побочные реакции, о которых сообщалось в связи с приемом ибупрофена, подобны таким при применении других НПВС.

Самые распространенные побочные действия связаны с желудочно-кишечным трактом. Тошнота, рвота, диарея, метеоризм, запор, диспепсия, боль в животе, мелена, гематемезис, язвенный стоматит, желудочно-кишечные кровотечения и обострение колита и болезни Крона были зафиксированы после приема ибупрофена. Реже наблюдались гастрит, язва двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь желудка и желудочно-кишечные перфорации.

При приеме препарата может возникнуть временное ощущение жжения во рту или в горле.

Нарушения со стороны иммунной системы

При применении ибупрофена сообщалось о случаях развития реакций гиперчувствительности. Они могут включать: (а) неспецифические аллергические реакции и анафилактический шок, (б) реакции дыхательных путей, в т.ч. астму, обострение астмы, бронхоспазм или одышку, а также (с) различные кожные реакции, в том числе сыпь различных типов, зуд, крапивницу, пурпуру, ангионевротический отек и, в очень редких случаях мультиформную эритему и буллезные дерматозы (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Инфекции и инвазии

Описаны случаи обострения воспалений кожи, вызванных инфекциями (например, развитие некротизирующего фасциита), при применении НПВП. Если в ходе применения ибупрофена у пациента возникают или ухудшаются признаки инфекции, следует незамедлительно обратиться к врачу.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

В исключительных случаях могут возникнуть серьезные кожные инфекции и осложнения со стороны мягкой ткани на фоне ветряной оспы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение ибупрофена, особенно в высокой дозе (2400 мг/день), может быть связано с незначительным увеличением риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт).

Следующие побочные реакции, возможно связанные с ибупрофеном, распределены в соответствии с MedDRA по частоте возникновения: очень частые $\geq 1/10$, частые $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечастые $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редкие $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$, очень редкие $< 1/10\ 000$, частота неизвестна (невозможно оценить частоту по имеющимся данным)

Часто

- головная боль, головокружение
- диспепсия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, запор, мелена, гематемезис, желудочно-кишечное кровотечение
- сыпь
- утомляемость

Нечасто

- ринит
- гиперчувствительность
- бессонница, беспокойство
- парестезия, сонливость
- ухудшение зрения
- ухудшение слуха, шум или звон в ушах, вертиго
- астма, бронхоспазм, отдышка
- гастрит, язва двенадцатиперстной кишки и язва желудка, язвенный стоматит, желудочно-кишечная перфорация
- гепатит, желтуха, нарушение функции печени
- крапивница, зуд, пурпура, ангионевротический отек, фоточувствительность
- токсическая нефропатия в различных формах, в том числе тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность

Редко

- асептический менингит
- лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия и гемолитическая анемия
- анафилактическая реакция
- депрессия и спутанность сознания
- неврит зрительного нерва
- токсическая невропатия зрительного нерва
- отек

Очень редко

- панкреатит
- печеночная недостаточность
- тяжелые кожные реакции, например, мультиформная эритема, буллезные реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз
- сердечная недостаточность, инфаркт миокарда (см. раздел «Особые указания»)
- гипертензия

Частота неизвестна

- колит и болезнь Крона
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (синдром DRESS)

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- астма, крапивница или другие аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты/аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в анамнезе
- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA))
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин.)
- состояние, сопровождающееся повышенным риском развития кровотечений или активное кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, связанные с приемом НПВС, в анамнезе
- острый или перенесенный ранее язвенный колит, болезнь Крона, рецидивирующая пептическая язва или желудочно-кишечное кровотечение, (наличие в анамнезе двух или более независимых друг от друга подтвержденных эпизодов язвенного поражения или кровотечения)
- третий триместр беременности
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Следует быть осторожным при одновременном назначении со следующими препаратами из-за возможного лекарственного взаимодействия у некоторых пациентов.

Другие НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Следует избегать одновременного назначения с другими НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, из-за риска развития аддитивных эффектов.

Сердечные гликозиды. НПВС могут вызывать обострение сердечной недостаточности, снижение скорости гломерулярной фильтрации и увеличение уровня сердечных гликозидов в плазме крови.

Кортикостероиды. Увеличение риска желудочно-кишечных язв или кровотечений при назначении с НПВС.

Антикоагулянты. НПВС могут усиливать эффекты антикоагулянтов, таких как варфарин.

Антигипертензивные препараты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. НПВС увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения.

Ацетилсалициловая кислота/аспирин. Как и при назначении других препаратов, содержащих НПВС, одновременный прием ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты/аспирина обычно не рекомендуется

из-за риска увеличения побочных реакций. Экспериментальные данные свидетельствуют, что ибупрофен может конкурентно угнетать влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты/аспирина на агрегацию тромбоцитов при одновременном назначении. Однако, несмотря на неясности по поводу возможности экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, нельзя исключать вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может снизить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. При нерегулярном приеме ибупрофена клинически значимые эффекты маловероятны.

Литий. НПВС могут снижать выведение лития.

Антигипертензивные препараты, β -блокаторы и диуретики. НПВС могут уменьшать эффект антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы и диуретики. Диуретики могут также увеличивать риск нефротоксичности НПВС.

Метотрексат. НПВС могут подавлять канальцевую секрецию метотрексата и снижать клиренс метотрексата.

Циклоспорин. НПВС увеличивают риск нефротоксичности.

Такролимус. Возможно увеличение риска нефротоксичности при назначении НПВС пациентам, принимающим такролимус.

Зидовудин. НПВС увеличивают риск гематологической токсичности. Существуют доказательства увеличения риска развития гематом и гематом у ВИЧ-положительных пациентов, страдающих гемофилией, при назначении ибупрофена на фоне приема зидовудина.

Хинолоновые антибиотики. Данные, полученные на животных, указывают, что НПВС могут увеличивать риск появления судорог, связанных с приемом хинолонов. Пациенты, принимающие одновременно НПВС и хинолоны, могут иметь повышенный риск развития судорог.

Ингибиторы СYP2C9. Одновременное назначение ибупрофена с ингибиторами СYP2C9 может увеличить экспозицию ибупрофена (субстрата СYP2C9). В ходе одного исследования было показано, что вориконазол и флуконазол (ингибиторы СYP2C9) увеличивали экспозицию S(+)-ибупрофена приблизительно на 80–100%. Необходимо предусмотреть снижение дозы ибупрофена при одновременном назначении с ингибиторами СYP2C9, особенно при назначении высоких доз Бруфена пациентам, принимающим вориконазол или флуконазол.

Сульфонилмочевина. НПВС могут потенцировать эффекты препаратов сульфонилмочевины. Редко сообщалось о развитии гипогликемии у пациентов, принимавших сульфонилмочевину, при назначении Бруфена.

Холестирамин. Одновременное назначение ибупрофена и холестирамина может снижать абсорбцию ибупрофена в ЖКТ. Однако клиническое значение этого неизвестно.

Аминогликозиды. НПВС могут уменьшать выведение аминогликозидов.

Экстракт трав. Гинго билоба может потенцировать риск кровотечений, связанный с НПВС.

Мифепристон. Уменьшение эффективности лекарственного средства может теоретически происходить из-за антипростагландиновых свойств НПВС. Ограниченные данные позволяют предположить, что одновременное применение НПВС в день применения простагландина не искажает действие мифепристона или простагландина на созревание шейки матки или сократимость матки и не снижает клиническую эффективность медикаментозного прерывания беременности.

Особые указания

Общие меры предосторожности

Нежелательные эффекты можно минимизировать, используя самую низкую эффективную дозу в течение минимального периода времени, необходимого для контроля над симптомами.

Как и при применении других НПВС, прием ибупрофена может маскировать симптомы инфекции. При длительном применении любых обезболивающих препаратов может возникнуть головная боль, которую нельзя лечить с увеличением дозы лекарственного средства.

При одновременном применении алкоголя, нежелательные эффекты, связанные с активным веществом, особенно те, которые касаются желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы, могут усилиться при применении НПВС.

Бруфен® содержит сахарозу. Это следует принимать во внимание пациентам с сахарным диабетом. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или недостаточность сахарозы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Каждое саше Бруфен® содержит натрий. Пациентам на диете с контролем содержания натрия следует принять это во внимание.

Пациенты пожилого возраста У пациентов пожилого возраста частота развития побочных реакций при применении НПВС выше, особенно желудочно-кишечного кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

Желудочно-кишечное кровотечение, образование язвы и перфорация Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим пептическую язву и другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, так как эти состояния могут обостриться. О развитии желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации сообщалось при применении всех НПВС в любой период времени в течение лечения. Эти побочные реакции могут быть летальными и развиваться с или без симптомов-предвестников независимо от наличия в анамнезе серьезной патологии ЖКТ. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации выше при повышении доз ибупрофена у пациентов с язвой, особенно осложнившейся кровотечением или перфорацией в анамнезе, и у пациентов пожилого возраста. Такие пациенты должны начинать лечение с самой низкой доступной дозы. Следует рассмотреть возможность одновременного назначения таким пациентам защитных препаратов (например, мизопростол или ингибиторов протонной помпы), как и пациентам, одновременно принимающим ацетилсалициловую кислоту/аспирин в низкой дозе или другие препараты, увеличивающие риск поражения ЖКТ. Следует избегать одновременного назначения ибупрофена и других НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), из-за повышенного риска образования язв или кровотечений.

Пациенты, особенно пожилого возраста, с заболеваниями ЖКТ в анамнезе должны сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно о желудочно-кишечном кровотечении) на начальных этапах лечения. С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами, которые могут увеличивать риск развития язвы или кровотечения, как, например, пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антиагрегационные препараты, как, например, ацетилсалициловая кислота/аспирин. В случае развития желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациента, получающего ибупрофен, препарат следует отменить.

Респираторные расстройства С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, страдающим бронхиальной астмой, хроническим ринитом или аллергическими заболеваниями, а также пациентам, имеющим данные заболевания в анамнезе, поскольку сообщалось, что ибупрофен может вызывать бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек у таких пациентов.

Нарушение функции сердца, почек и печени С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, имеющим нарушение функции сердца, почек и печени, поскольку применение НПВС может привести к ухудшению функции почек. Регулярный прием схожих анальгетиков одновременно дополнительно повышает риск ухудшения функции почек. Пациентам, имеющим нарушение функции сердца, почек и печени следует применять минимальную эффективную дозу препарата в течение кратчайшего периода времени и контролировать функцию почек, особенно у пациентов, получающих длительное лечение.

Сердечно-сосудистые и церебрально-васкулярные эффекты Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией в анамнезе, поскольку сообщалось о развитии отеков на фоне применения ибупрофена. Клинические исследования свидетельствуют о том, что назначение ибупрофена, особенно в высокой дозе (2400 мг в сутки) может быть связано с небольшим увеличением риска артериальных тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда или инсульт). В целом, эпидемиологические исследования не позволяют предположить наличие связи между приемом ибупрофена в низкой дозе (≤ 1200 мг в сутки) и увеличенным риском артериальных тромботических осложнений.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, стойкой сердечной недостаточностью (II–III функциональный класс по критериям NYHA), диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями назначать ибупрофен следует после тщательного анализа ситуации, а также следует избегать применения высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки).

Тщательный анализ ситуации также необходим перед началом длительной терапии ибупрофеном паци-

ентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение), особенно в случае необходимости приема высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки).

Дерматологические эффекты Очень редко при применении НПВС сообщалось о развитии серьезных кожных реакций, некоторые из которых могут быть летальными, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Предположительно, наибольший риск развития этих реакций существует в начале лечения. В большинстве случаев начало реакции происходит в течение первого месяца терапии. Прием ибупрофена следует прекратить при первом появлении сыпи на коже, повреждении слизистой оболочки или любых других признаков гиперчувствительности.

В исключительных случаях, ветряная оспа может быть причиной серьезных инфекционных осложнений со стороны кожи и мягких тканей. На сегодняшний день нельзя исключить роль НПВС в ухудшении этих инфекций. Таким образом, желательно избегать применения ибупрофена в случае ветряной оспы.

Эффекты со стороны почек С осторожностью следует начинать лечение ибупрофеном у пациентов со значительной дегидратацией. Существует риск развития почечной недостаточности, особенно у детей и подростков с дегидратацией и у лиц пожилого возраста.

Как и при назначении других НПВС, длительный прием ибупрофена может привести к папиллярному некрозу почек и другим патологическим изменениям в почках. Токсическое влияние на почки также наблюдалось у пациентов, у которых почечные простагландины играли компенсаторную роль в поддержании перфузии почек. Назначение НПВС таким пациентам может вызывать дозозависимое уменьшение образования простагландинов и, вторично, уменьшение почечного кровотока, что может привести к почечной недостаточности. К группе высокого риска развития такой реакции относятся пациенты с нарушением функции почек, сердечной недостаточностью, дисфункцией печени, принимающие диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также пациенты пожилого возраста. Прекращение приема НПВС обычно сопровождается восстановлением состояния, предшествовавшего лечению.

Гематологические эффекты Ибупрофен, подобно другим НПВС, может угнетать агрегацию тромбоцитов и удлинять время кровотечения у здоровых людей.

Асептический менингит В редких случаях у пациентов, получавших ибупрофен, наблюдался асептический менингит. Хотя это более вероятно у больных системной красной волчанкой и другими заболеваниями соединительной ткани, о развитии данного осложнения сообщалось и у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний.

Время и период лактации

Беременность Угнетение синтеза простагландинов может неблагоприятно влиять на течение беременности и/или развитие эмбриона/плода. Данные исследований позволяют предположить увеличение риска невынашивания и развития пороков сердца и гастрошизиса после применения ингибиторов синтеза простагландина на ранних сроках беременности. Предполагается, что риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии. Ибупрофен не следует назначать в первом и втором триместрах беременности без крайней необходимости. В случае назначения ибупрофена женщинам, планирующим беременность, или в первом или втором триместре беременности следует применять как можно меньшую дозу в течение как можно меньшего периода времени. Применение любых ингибиторов простагландина в третьем триместре беременности может влиять на плод, вызывая развитие сердечно-легочной токсичности (с преждевременным закрытием артериального протока и легочной гипертензией); дисфункцию почек, которая может прогрессировать до почечной недостаточности с олигогидраминием. В конце беременности ингибиторы синтеза простагландина могут влиять на состояние матери и новорожденного ребенка с возможным удлинением времени кровотечения, угнетением сократимости матки, что может сопровождаться задержкой или пролонгацией родов. Таким образом, применение ибупрофена в третьем триместре беременности противопоказано.

Не рекомендуется назначать ибупрофен женщинам в период родовой деятельности. Это может привести к задержке начала родов, удлинению периода родов и увеличению склонности к кровотечению у матери и ребенка.

Применение в период лактации В ходе ограниченного числа исследований ибупрофен определялся в грудном молоке в очень низкой концентрации. Ибупрофен не рекомендуется назначать женщинам, кормящим грудью.

Фертильность Ибупрофен может влиять на женскую фертильность, поэтому его применение не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Женщинам, которым не удается забеременеть или которые обследуются по поводу бесплодия, следует рассмотреть возможность отмены ибупрофена. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами** Лечение ибупрофеном может влиять на время реакции пациентов, что следует учитывать при необходимости повышенного внимания, например, при управлении автомобилем или операционным оборудованием. Это касается в большей степени комбинации с алкоголем.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки у взрослых и детей обычно не наблюдались при дозах ниже 100 мг/кг. Однако в некоторых случаях могут потребоваться поддерживающие мероприятия. Наблюдалось, что у детей проявляются признаки и симптомы токсичности после приема 400 мг/кг или выше.

Симптомы У большинства пациентов симптомы передозировки развиваются в течение 4–6 часов после приема значительного количества ибупрофена. Наиболее частые симптомы передозировки включают: тошноту, рвоту, боль в животе, апатичность и сонливость.

Проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, звон в ушах, головокружение, судороги и потеря сознания. Редко сообщалось о нистагме, метаболическом ацидозе, гипотермии, симптомах со стороны почек, желудочно-кишечном кровотечении, коме, апноэ и угнетении ЦНС и дыхательной системы. Сообщалось о сердечно-сосудистой токсичности, включая развитие артериальной гипотензии, брадикардии и тахикардии. В случаях значительной передозировки возможно развитие почечной недостаточности и повреждение печени. Значительная передозировка обычно хорошо переносится, если не принимались другие препараты. При серьезном отравлении может возникнуть метаболический ацидоз.

Лечение Не существует специфического антидота при передозировке ибупрофеном. В случае приема дозы, превышающей 400 мг/кг, необходимо промыть желудок и предпринять меры поддерживающего лечения в течение часа с момента приема. Для получения наиболее актуальной информации необходимо обратиться в местный токсикологический центр.

Форма выпуска и упаковка

Шипучие гранулы в саше. По 30 саше вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптеки По рецепту

Производитель Абботт С.р.л., Италия S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia, (LT)

Держатель регистрационного удостоверения Абботт Лабораториз ГмбХ, Ганновер, Германия

Упаковщик Абботт С.р.л., Италия S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia, (LT)

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»

050059 г. Алматы, пр. Достык, 117/6, Хан Тенгри 2

Тел.: +7 (727) 244-75-44

Факс: +7 (727) 244-76-44

E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



достаточно крупных кристаллов для получения структур с достаточно высоким разрешением.

Ключевым элементом нового исследования стал уникальный метод, который ученые применили для создания протеиновых кристаллов и сбора данных дифракции рентгеновских лучей от них. Для этого авторы работы экспрессировали изучаемые рецепторы в клетках модельных организмов класса насекомых с последующим извлечением их, применяя детергент. Далее была проведена генетическая модификация указанных рецепторов с целью их стабилизации и последующей кристаллизации. После этапа очистки протеиновые структуры были помещены в мембраноподобный гель, поддерживающий формирование кристаллов непосредственно из мембранной среды. В дальнейшем исследователи применяли специально разработанный инжектор для создания узкого потока кристаллов, оцениваемого при помощи источника когерентных рентгеновских лучей.

В результате были отобраны сотни тысяч изображений рассеянного рентгеновского излучения, что позволило детально оценить трехмерную структуру мелатониновых рецепторов MT1 и MT2. Кроме того, был проведен анализ влияния десятков мутаций, что позволило углубить понимание того, как функционируют рецепторы. При этом в дополнение к описанию каналов, контролирующих активность рецепторов к мелатонину, исследователям удалось обозначить их мутации в рецепторе MT2, ассоциированные с предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2-го типа, впервые оценив точное местоположение этих мутаций в рецепторе.

В проведенном исследовании авторы изучали эффекты агонистов мелатониновых рецепторов. Однако перспективу будущих изысканий ученые видят в освоении топографии рецепторов, ответственных за функционирование антагонистов мелатонина. Кроме того, ученые выразили на надежду на применение разработанного метода исследования при анализе и других рецепторов GPCR, во множестве представленных в организме человека.

DOE/SLAC National Accelerator Laboratory (2019) First maps of two melatonin receptors essential for sleep. ScienceDaily, Apr. 24.

Johansson L.C., Stauch B., McCorvy J.D. et al. (2019) XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. Nature, Apr. 24. DOI: 10.1038/s41586-019-1144-0.

Stauch B., Johansson L.C., McCorvy J.D. et al. (2019) Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. Nature, Apr. 24. DOI: 10.1038/s41586-019-1141-3.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Синдром хронической усталости, или миалгический энцефаломиелит: новое в диагностике

Тест основан на параклинической диагностике гематологических показателей.

Синдром хронической усталости: спектр диагностических критериев

Миалгический энцефаломиелит, или синдром хронической усталости – заболевание, этиологическими факторами которого выступают стрессовые влияния, вирусные и бактериальные инфекции, воздействие токсинов, иммунодефицитные состояния, дисбаланс нутриентов, генетические факторы и ряд других причин. До настоящего времени не был предложен специфический параклинический биомаркер для оценки указанного состояния, вследствие чего процесс дифференциальной диагностики пациентом с предполагаемым синдромом хронической усталости является длительным и дорогостоящим. Подобные ограничения диагностики также формируют препятствия для исследований, усложняя набор пациентов и оценку гетерогенных симптомов заболевания.

В ряде исследований изучено множество потенциальных биомаркеров, многие из которых позволяли бы идентифицировать нарушения иммунореактивности и развития аутоиммунного процесса – например, изменения профиля цитокинов, естественных киллеров, признаки аутоиммунной активности в отношении 5-гидрокситриптофана, а также чувствительность Т-клеток. Таким образом, изучение показателей иммунореактивности является центральной областью исследований в поиске диагностических маркеров миалгического энцефаломиелита, что подкреплено данными о предшествующих развитии указанного синдрома вирусных инфекциях. Это послужило обоснованием для одной из теорий патогенеза, основанной на вирусном характере заболевания. В клинической картине состояния, помимо симптомов интоксикации и усталости, пациенты указывают на наличие миалгии, артралгии, слабости после сна, гиперчувствительности к свету, звукам, запахам, вкусам, прикосновениям и вибрациям. Другие симптомы нередко включают синдром постуральной ортостатической тахикардии, желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота и боль в животе; а также головная боль, вегетативные и эндокринные симптомы, включая нарушения терморегуляции, непереносимость холода или жары; рецидивирующие ангины.

Отдельные исследователи сконцентрировали внимание на изучении взаимосвязей между профилями цитокинов и воспалительного процесса со степенью тяжести клинических проявлений синдрома

хронической усталости. Другие авторы сосредоточились на поиске физиологических аномалий, рассматривая непереносимость физических нагрузок и сердечную недостаточность. Кроме того, анализировали диагностическую значимость молекулярных aberrаций при изучении клеток крови. Отдельными исследователями показано, что индукция гиперосмотического стресса моноцитов периферической крови способствует усиленному поглощению аденозинтрифосфата – ключевого метаболита, дефицит которого, предположительно, наблюдается у пациентов с миалгическим энцефаломиелитом.

Новый метод параклинической диагностики

В работе, представленной учеными Медицинской школы Стэнфордского университета (School of Medicine, Stanford University), США, и кафедры электронной инженерии и компьютерных наук Калифорнийского университета в Ирвайне (Department of Electrical Engineering and Computer Science, University of California, Irvine), США, авторы сообщили о разработке сверхчувствительного нанoeлектронного инструмента оценки биомолекулярных взаимодействий в режиме реального времени. Экспериментальный диагностический тест основан на определении особенностей реакций иммунных клеток на стрессовые влияния. Проведя оценку образцов крови 40 человек – 20 с синдромом хронической усталости и 20 лиц контрольной группы – исследователи получили точные результаты, сопоставимые с клиническими данными добровольцев. Статья по материалам исследования опубликована в издании «PNAS» 29 апреля 2019 г.

В представленном подходе ученые применили нанoeлектронную разработку – тест, измеряющий минимальные изменения энергии в качестве показателя нормального функционирования

иммунных клеток плазмы крови. Это позволило провести взаимосвязь между изменением параметров электрической активности и физиологическим состоянием иммунцитов. Таким образом, объясняя ценность диагностической разработки, авторы отметили, что наблюдаемая значительная разница в модуляции импеданса образцов крови в ответ на гиперосмотический стресс может служить уникальным маркером диагностики синдрома хронической усталости. Кроме того, используя контролируемые алгоритмы машинного обучения, ученые разработали классификатор, также располагающий возможностями диагностики указанного синдрома на основании параклинических данных.

Диагностический потенциал в тестировании препаратов

В заключение авторы разработки отметили, что диагностический тест мог бы также стать платформой для оценки терапевтической эффективности потенциальных препаратов для лечения пациентов с синдромом хронической усталости. По словам исследователей, экспонируя образцы крови пациентов с установленным диагнозом на предмет взаимодействия с тем или иным препаратом и повторно проводя диагностический тест, можно оценить предполагаемые изменения в ответе иммунных клеток. Уже сейчас командой исследователей проводится ряд тестирований диагностической платформы в поиске потенциальных препаратов, которые, как они надеются, могут помочь пациентам с синдромом хронической усталости в будущем.

Esfandyarpour R., Kashi A., Nemat-Gorgani M. et al. (2019) A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). PNAS, Apr. 29. DOI: 10.1073/pnas.1901274116.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua



Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Вольтарен® Эмульгель



12 12 часов

Помощь при боли в суставах на 12 часов

12
часов



МНН: Диклофенак. **Применяется** для местного лечения боли, воспаления и отека при травматических повреждениях сухожилий, связок, мышц и суставов, боли в спине, периартритах, остеоартритах периферических суставов. **Применяется наружно** (взрослым и детям старше 12 лет): нанести на пораженный участок 2 раза в сутки, слегка растерев. **Побочные действия:** сыпь, эритема, экзема, дерматит, зуд. **Противопоказан** при повышенной чувствительности к диклофенаку или другим компонентам препарата, склонности к возникновению приступов бронхиальной астмы, крапивнице, «аспириновой» астмы, нарушении целостности кожных покровов. **Противопоказан беременным, кормящим и детям до 12 лет. Отпускается без рецепта.**

ТОО «ГСК КХ КАЗАХСТАН»- 050008, г. Алматы, ул. Манаса, 32А, +7 (727) 244-69-99, +7 (727) 244-69-97. Электронная почта: kz_safety@gsk.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

PK-LS-SIN023357 от 08.11.2017 г. до 08.11.2022 г. CHCIS/CHVOLT/0012/19 Август 2019