

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА

К Л И Н И Ч Е С К И Й В Е С Т Н И К

Ежеквартальный научно-практический журнал

Год издания 20-й

Ответственный за выпуск номера:
профессор В.И. Шмырев

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:
**Неврология и смежные
медицинские специальности**

И.о. главного редактора: к.м.н. И.А. Егорова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.Т. АРУТЮНОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Б.М. БЛОХИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

В.В. БОЯРИНЦЕВ – д.м.н., профессор

М.И. ДАВЫДОВ – д.м.н., профессор,
академик РАН и РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Е.Н. ЗАРУБИНА – д.м.н., профессор

А.В. ЗУБАРЕВ (отв. секретарь) – д.м.н.,
профессор

В.Ф. КАЗАКОВ (зам. главного редактора) –
д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

В.С. КОЗЛОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

В.П. КУЛИЧЕНКО – к.м.н., доцент

Н.Н. МАЛИНОВСКИЙ – д.м.н., профессор,
академик РАМН

О.Н. МИНУШКИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Е.Л. НИКОНОВ – д.м.н., профессор

В.Е. НОНИКОВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Б.А. СИДОРЕНКО – д.м.н., профессор,
заслуженный деятель
науки РФ

П.С. ТУРЗИН – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

В.П. ФОМИНЫХ – к.м.н., доцент,
заслуженный врач РФ

С.Б. ШЕВЧЕНКО – д.м.н., профессор

В.И. ШМЫРЕВ – д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Издатель – ФГБУ “Учебно-научный медицинский центр”
Управления делами Президента Российской Федерации

3 июль – сентябрь 2013 г.

CONTENTS
to the journal "Kremljovskaya
Medicina. Clinichesky Vestnik"
No 3, 2013

**NEUROLOGY AND
RELATED MEDICAL
SPECIALTIES**

*Boyarintzev V.V., Kalenova I.E., Shmirjev V.I.,
Ardashev V.N., Yadchuk A.V.*

- 7** **Assessment of pathophysiological subtypes of the ischemic stroke and curative tactics**

Zhdanov G.N., Alexandrova E.B.

- 12** **The role of immunological mechanisms in the pathogenesis of discirculatory encephalopathy in patients with chronic cardiac insufficiency**

*Polyakova T.L., Kuzenkova L.M., Fadina V.V., Chernova N.D.,
Shishulina L.M.*

- 15** **Psychoneurological health of little children with somatic pathology**

*Verejutina I.A., Zhuravleva E.Yu., Illarioshkin S.N.,
Mjasoedov N.F.*

- 20** **New possibilities in the therapy of neuropsychological disorders in patients at the early stage of Parkinson disease**

*Tobolov I.N., Dorofejeva E.V., Zheleznova M.A.,
Bugajev V.S., Doroshenko N.E., Denisov D.P.*

- 25** **Diagnostic videonistagmography in patients with dizziness having cerebrovascular problems**

*Makhovskaya T.G., Bagajeva N.E., Ochinsky D.Yu.,
Platonova N.V.*

- 28** **Migraine: neurophysiological approaches to the diagnostics**

Podimova I.G.

- 33** **The psychological status of patients during chronic tension-type headache pains**

СОДЕРЖАНИЕ
журнала «Кремлевская медицина.
Клинический вестник»
№ 3, 2013

**НЕВРОЛОГИЯ И СМЕЖНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ
СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

*Бояринцев В.В., Каленова И.Е., Шмырев В.И.,
Ардасhev В.Н., Ядчук А.В.*

- 7** **Оценка патофизиологических подтипов ишемического инсульта и лечебная тактика**

Жданов Г.Н., Александрова Е.Б.

- 12** **О роли иммунологических механизмов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

*Полякова Т.Л., Кузенкова Л.М., Фаина В.В., Чернова Н.Д.,
Шишулина Л.М.*

- 15** **Психоневрологическое здоровье детей раннего возраста с соматической патологией**

*Вереюткина И.А., Журавлева Е.Ю., Иллариошкин С.Н.,
Мясоедов Н.Ф.*

- 20** **Новые возможности терапии нейропсихологических нарушений у пациентов на ранней стадии болезни паркинсона**

*Тоболов И.Н., Дорофеева Е.В., Железнова М.А.,
Бугаев В.С., Дорощенко Н.Э., Денисов Д.П.*

- 25** **Диагностическая видеонистагмография у пациентов с головокружением на фоне цереброваскулярных заболеваний**

*Маховская Т.Г., Багаева Н.Е., Очинский Д.Ю.,
Платонова Н.В.*

- 28** **Мигрень: нейрофизиологические подходы к диагностике**

Подымова И.Г.

- 33** **Психологический статус пациентов в течение хронической головной боли напряжения**

Дементьев Е.З., Жарнов А.М., Жарнова В.В.

36 Причины возникновения и диагностики патологических функциональных блоков в шейном отделе позвоночника

Садовская Ю.Е., Блохин Б.М., Битова А.Л.

41 Новые возможности клинической диагностики при пограничных нервно-психических расстройствах у детей младшего возраста. Нарушение сенсорной модуляции

Шмырев В.И., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В., Соколова Л.П.

47 Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Шмырев В.И., Соколова Л.П., Князева И.В., Аветисова К.Н., Евтушенко П.П., Обманов В.В.

53 Адаптационная реактивность метаболизма мозга как универсальный патогенетический фактор развития болезни и реабилитационных возможностей организма

Шмырев В.И., Бояринцев В.В., Ардашев В.Н., Соколова Л.П., Князева И.В.

57 Когнитивные нарушения на фоне психовегетативного синдрома. Клинические, нейропсихологические и нейрофункциональные аспекты

Васильев А.С., Васильева В.В.

62 Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с синдромом торакалгии

Шмырев В.И., Калинин А.А., Васильев А.С., Олейникова Е.Н.

65 Венозные тромбозы и эмболические осложнения у пациентов с ишемическим инсультом: 20-летний опыт профилактики и лечения

Шишкина М.В., Хохлова Т.Ю., Лопатко Д.Н., Фищенко О.Н., Далелова И.Л., Мамедов Т.Р.

71 Лечение когнитивных нарушений у больных с хроническими болевыми синдромами лица

Dementjev E.Z., Zharnov A.M., Zharnova V.V.

36 Triggering agents and diagnostics of pathological functional blocks in the cervical part of the spine

Sadovskaya Yu.E., Blokhin B.M., Bitova A.L.

41 New possibilities for clinical diagnostics of borderline neuro-psychic disorders in young children. Sensor modulation disorders

Shmirjev V.I., Ardashev V.N., Bojarintzev V.V., Sokolova L.P.

47 Cardioneurology: unity and community of strategic purposes in the treatment of patients with cardiovascular pathology

Shmirjev V.I., Sokolova L.P., Knjazeva I.V., Avetisova K.N., Yevtushenko P.P., Obmanov V.V.

53 The metabolic adaptive reactivity of the brain as a universal pathogenetic factor of the disease progressing and the organism's rehabilitative possibilities

Shmirjev V.I., Bojarintzev V.V., Ardashev V.N., Sokolova L.P., Knjazeva I.V.

57 Cognitive disorders in the psycho-vegetative syndrome. Clinical, neuropsychological and neurofunctional aspects

Vasiljev A.S., Vasiljeva V.V.

62 Interdisciplinary aspects in treating patients with the thoracalgia syndrome

Shmirjev V.I., Kalinin A.A., Vasiljev A.S., Oleinikova E.N.

65 Venous thrombosis and embolic complications in patients with the ischemic stroke: 20-year experience of prophylactics and treatment

Shishkiva M.V., Khokhlova T.Yu., Lopatko D.N., Fischenko O.N., Dalelova I.L., Mamedov T.R.

71 Treatment of cognitive disorders in patients with chronic pain syndrome of the face

CLINICAL OBSERVATIONS

Zheleznova M.A., Tobolov I.N.

76 A case-history of the endocrine ophthalmopathy

MISSELANEA Rheumatology

*Simonova N.O., Zakharova A.Yu., Mutovina Z.Yu.,
Pozharov I.V., Rozanova I.V., Uskova Yu.A., Gordejev A.V.*

78 Peculiarities of chronic renal pathologies in patients with rheumatoid arthritis and accompanying diseases

*Grekhov R.A., Romanov A.I., Suleimanova G.P.,
Kharchenko S.A., Zborovsky A.B.*

81 Biological feedback effectiveness in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis

*Zborovskaya I.A., Trofimenko A.S., Gontar I.P.,
Romanov A.I., Simakova E.S., Paramonova O.V.*

85 Perspectives of extracorporeal biological therapy with combined sorbents for systemic lupus erythematosus

Gastroenterology

*Minushkin O.N., Krushinina O.N., Stebletzova T.V.,
Polunina N.V.*

90 Diverticular disease of the colon: diagnostics and follow-up in the out-patient unit

Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Frolova A.A.

96 Prolonged application of hepatoprotective preparations for treating patients with alcoholic liver cirrhosis

*Burdina E.G., Novozhenova E.V., Vasilchenko S.A.,
Mescherjakov A.I., Samolina A.V., Minushkin O.N.*

103 Biliary sludge: diagnostics, evaluation criteria, prognosis

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Железнова М.А., Тоболов И.Н.

76 Случай эндокринной офтальмопатии

РАЗНОЕ Ревматология

*Симонова Н.О., Захарова А.Ю., Мутовина З.Ю.,
Пожаров И.В., Розанова И.В., Ускова Ю.А., Гордеев А.В.*

78 Особенности течения хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом на фоне сопутствующих заболеваний

*Грехов Р.А., Романов А.И., Сулейманова Г.П.,
Харченко С.А., Зборовский А.Б.*

81 Эффективность биологической обратной связи в комплексном лечении больных ревматоидным артритом

*Зборовская И.А., Трофименко А.С., Гонтарь И.П.,
Романов А.И., Симакова Е.С., Парамонова О.В.*

85 Перспективы экстракорпоральной биологической терапии системной красной волчанки с использованием комбинированных сорбентов

Гастроэнтерология

*Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Стеблецова Т.В.,
Полунина Н.В.*

90 Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А.

96 Пролонгированное применение гепатопротекторов в терапии больных алкогольным циррозом печени

*Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В., Васильченко С.А.,
Мещеряков А.И., Самолина А.В., Минушкин О.Н.*

103 Билиарный сладж: диагностика, критерии оценки, прогноз

Романова Е.А., Каллистов Д.Ю.

- 110** Клинико-инструментальные маркеры хронического стресса у пациентов с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами

Хирургия

Баринов В.Е., Бояринцев В.В., Брехов Е.И., Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Цаплин С.Н.

- 115** Интеграл факторов риска как предиктор развития венозных тромбозных эмболических осложнений

Андрология

Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А.

- 121** Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам

Инновации

Егорова И.А., Коровкин В.П., Турзин П.С.

- 126** Инновационная активность медицинской деятельности подведомственных лечебно-профилактических учреждений

ОБЗОРЫ

Шибилова М.У.

- 132** Генетические детерминанты ишемического инсульта

Захарова А.Ю., Симонова Н.О., Мутовина З.Ю., Пожаров И.В., Ускова Ю.А., Гордеев А.В.

- 135** Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии

Бояринцев В.В., Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Гибадулин Н.В., Стеблецов С.В., Коцелапова Э.Ю.

- 139** Роль методов экстракорпоральной детоксикации в лечении печеночной энцефалопатии

Romanova E.A., Kallistov D.Yu.

- 110** Clinical and instrumental markers of chronic stress in patients with functional gastroenterologic disorders

Surgery

Barinov V.E., Bojarintzev V.V., Brekhov E.I., Lobastov R.V., Schastlivtzev I.V., Tzaplin S.N.

- 115** A risk factor integral as a predictor of venous thromboembolic complications

Andrology

Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tretjakov A.A.

- 121** Andrologic aspects in helping childless couples

Innovations

Yegorova I.A., Korovkin V.P., Turzin P.S.

- 126** An innovation aspect in the medical activity of curative-prophylactic institutions subordinate to the Affair Management Department of the President of Russian Federation

REVIEW

Shibilova M.U.

- 132** Genetic determinates of the ischemic stroke

Zakharova A.Yu., Simonova N.O., Mutovina Z.Yu., Pozharov I.V., Uskova Yu.A., Gordejev A.V.

- 135** Differential diagnostics of rheumatic polymyalgia

Bojarintzev V.V., Kutevov D.E., Pasechnik I.N., Gibadulin N.V., Stebletsov S.V., Kotzelapova E.Yu.

- 139** Extracorporeal detoxication in treating hepatic encephalopathy

INFORMATION

Mukonin A.A.

143 Modern antibiotics manufactured by
«ABOLmed» - choice of professionals

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати
и информации Российской Федерации
под названием «Кремлевская медицина. Клинический
вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Адрес редакции:
121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21
Тел.: (499) 140-20-78
Факс: (499) 149-58-27
www.unmc.su, www.кремлевская-медицина.рф
Зав. редакцией А.П. Якушенкова

ИНФОРМАЦИЯ

Муконин А.А.

143 Современные антибиотики произ-
водства «АБОЛмед» - выбор про-
фессионалов

Решением Высшей аттестационной
комиссии (ВАК) Министерства образования и науки
РФ журнал
“Кремлевская медицина. Клинический вестник“
включен в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в
Российской Федерации,
в которых рекомендована публикация
основных результатов диссертационных исследований
на соискание ученых степеней доктора
и кандидата наук.

Сдано в набор 09.12.2013 г.
Подписано в печать 24.01.2014 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак.
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.

Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



НЕВРОЛОГИЯ И СМЕЖНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Оценка патофизиологических подтипов ишемического инсульта и лечебная тактика

В.В. Бояринцев¹, И.Е. Каленова¹,
В.И. Шмырев^{2,3}, В.Н. Ардашев¹, А.В. Ядчук¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ,

²«Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Статья содержит новую информацию об организации помощи больным ишемическим инсультом. Предложена оригинальная методика дифференцированной оценки патофизиологических подтипов ишемического инсульта и система лечебных и реабилитационных мероприятий.

Разработка таких подходов позволяет дифференцированно проводить интенсивную терапию нарушений мозгового кровообращения, в том числе тромболитическую и ангиопластику церебральных артерий. Предложена методика назначения терапевтических препаратов соответственно подтипам ишемического инсульта и значимым симптомокомплексам и ранжирования по степени их эффективности.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, патофизиологические подтипы инсульта, лечение инсульта

In the article there is a new information on the organization of medical aid to patients with the ischemic stroke. A new original technique for the differentiated evaluation of pathophysiological subtypes of the ischemic stroke as well as the system of curative and rehabilitative measures are presented too.

With such approaches one can have a differentiated intensive therapy for patients with brain circulation disorders, including thrombolysis and angioplasty of cerebral arteries. A new technique, proposed by the authors, for prescribing therapeutic preparations takes into account the subtype of the ischemic stroke, important symptomocomplexes and ranks them according to their effectiveness.

Key words: ischemic stroke, pathophysiological stroke subtypes, stroke treatment

Ишемический инсульт — одно из тяжелейших заболеваний современного человека. Ежегодно в мире 15 млн человек переносят инсульт, в результате которого 5 млн умирают, а 5 млн утрачивают функциональную самостоятельность [11]. В России ежегодно регистрируется более 450 тыс. больных инсультом [2, 5]. Тяжелая утрата функциональной состоятельности у лиц, перенесших инсульт, обуславливает серьезность этой проблемы [3, 8, 10, 12].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта, разработанная акад. РАМН Н.В. Верещагиным и его учениками [1, 5], является одним из подходов для выработки индивидуальных программ лечения больных ишемическим инсультом. Выделение подтипов ишемического инсульта — атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного, гемодинамического — по типу гемореологической окклюзии является выдающимся достижением отечественной неврологии, предусматривающим дифференцированную оценку всех возможных вариантов у каждого больного, что по сути является задачей дифференциальной диагностики и подхода к целенаправленной терапии [5]. В зарубежной литературе наибольшее распространение получила система TOAST [9], суть которой состоит в выделении атеротромботического, кардио-

эмболического, лакунарного и смешанного подтипов ишемического инсульта.

Выделение подтипа инсульта является основой лечебной тактики — создания индивидуальных лечебных и реабилитационных программ для каждого пациента. Дебют заболевания, связанный с различными причинами — атеротромбозом, кардиоэмболией, метаболическими расстройствами, нарушениями гемодинамики — требует тщательной оценки и дифференцированной терапии. Так, назначение тромболитической терапии при лакунарном и гемодинамическом инсультах следует считать нецелесообразным, а использование препаратов, снижающих сократительную функцию миокарда (бета-адреноблокаторы), при гемодинамических инсультах противопоказано [4]. Эти положения действуют на протяжении всего острого периода болезни. В последующем течение ишемического инсульта имеет свои общие закономерности и исход, зависящий от тяжести, объема поражения мозга, сопутствующих заболеваний, развивающихся осложнений и опыта врачей. Создание баз данных по особенностям клинических проявлений заболевания, осложнениям и исходам ишемического инсульта, рассчитанных на применение в отечественных лечебных учреждениях, — один из путей реше-

ния проблемы подбора целенаправленной превентивной терапии ишемического инсульта.

Материалы и методы

В исследования были включены 385 пациентов с атеротромботическим, лакунарным, кардиоэмболическим, гемодинамическим инсультами, из них умерли 62 человека. Наибольшую группу составили больные с атеротромботическим инсультом (150 человек), в нее вошли больные с наличием четкой морфологической картины атеротромботического поражения головного мозга по данным компьютерной томографии (наличие атеросклеротических бляшек в мозговых артериях в сочетании с очагами ишемического поражения мозга). В группу лакунарного инсульта вошел 61 человек с легким течением болезни, быстрой динамикой регресса клинических проявлений и очаговым поражением мозга, не превышавшим 3–5 мм. В группе кардиоэмболического инсульта было 94 человека, у которых инсульт возник внезапно, сопровождался тяжелым течением, у всех пациентов отмечались тяжелые нарушения ритма сердца и проводимости.

В группу больных с гемодинамическими инсультами вошли 80 человек, у которых диагностировалась тяжелая сердечно-сосудистая патология, сопровождавшаяся выраженной недостаточностью кровообращения.

В основу диагностики ишемического инсульта в нашем исследовании положены методики нейровизуализации и определение объема инфарктированного мозга (в см³) по данным компьютерной томографии, выполненной при поступлении больных в клинику. Всем больным были выполнены дуплексное исследование магистральных артерий головы и трансторакальная эхокардиография. Лабораторные признаки включали исследование липидного обмена, показатели коагулограммы и развернутый спектр биохимических исследований. Клинические признаки первых дней болезни, сведенные в базу данных для ЭВМ, представляли клинический опросник, в котором качественные признаки оценивались бинарным кодом, а количественные признаки — их абсолютным значением.

Классификация больных выполнена с использованием клинических критериев путем экспертной оценки тремя специалистами отделения.

Известно, что наиболее удачной моделью дифференциальной диагностики следует считать дискриминантный анализ, который рассматривает каждый признак болезни по отношению к множеству заболеваний, при этом признаки ранжируются по степени их значимости. Кроме того, учитывается связь между всей совокупностью признаков, вошедших в дискриминантное уравнение [6, 7].

Дискриминантная функция может быть описана уравнением, которое в данном примере составлено для четырех дифференцируемых состояний, которое имеет вид:

$$y_{1-4} = a_{1-4} \times x_1 + a_{1-4} \times x_2 + a_{1-4} \times x_3 \dots + a_1 \times x_i + k,$$

где y_{1-4} — дискриминантный показатель четырех рассматриваемых состояний, наибольший из которых соответствует первому по рангу рассматриваемому состоянию;

a_{1-4} — весовые коэффициенты дискриминантной функции для каждого из четырех рассматриваемых состояний;

x — абсолютная величина признака, оцениваемая у больного;

k — коэффициент дискриминантного уравнения.

В результате решения дифференциальных уравнений врач будет иметь четыре расчетных дискриминантных показателя, наибольшая величина из которых будет соответствовать наиболее вероятному заболеванию, а второй и третий показатели по рангу оценивают вероятность возникновения других состояний.

Результаты и обсуждение

Для математического анализа использовались все признаки истории болезни. В результате математической обработки получено решающее правило дифференциальной диагностики рассматриваемых состояний, позволяющих с точностью 90,6% выполнить поставленную задачу. В табл. 1 приведены 19 наиболее значимых дифференциально-диагностических клинических признаков, которые ранжированы по критерию Фишера, по степени их дифференциально-диагностической значимости. Каждый признак получает свой весовой коэффициент по отношению к каждому из рассматриваемых вариантов инсульта. Наибольшее абсолютное значение весового коэффициента a свидетельствует о приоритете признака в дифференциальной диагностике.

Первый признак — «наличие мерцания предсердий» имеет величину коэффициента a 172,7 ед. в группе больных с кардиоэмболическим инсультом, в других группах его значение от 21,2 до 32,4 ед., что в 5 раз меньше максимального значения. Данные результаты подтверждают важность мерцательной аритмии в генезе тромбоэмболических инсультов.

Второй признак — «фракция выброса», определяемая данными эхокардиографии. Приоритет этого признака принадлежит группе гемодинамического инсульта — 3,08 ед., при котором определяются наименьшие значения этого показателя.

Третий по значимости признак — «постишемические кисты», являющиеся морфологическим субстратом ранее перенесенных инсультов, имели наибольший приоритет в группе кардиоэмболического

Решающее правило дифференциальной диагностики патофизиологических вариантов ишемического инсульта (n=385)

| Переменная | Весовые значения коэффициента «С» для дифференциальной оценки рассматриваемых состояний | | | |
|---|---|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| | атеротромботический инсульт | лакунарный инсульт | кардиоэмболический инсульт | гемодинамический инсульт |
| Мерцание предсердий (нет - 0, есть - 1) | 31,233 | 32,496 | 172,776 | 21,200 |
| Фракция выброса, % | 4,109 | 3,994 | 4,674 | 3,086 |
| Постишемическая киста, количество | 21,724 | 13,180 | 27,588 | 16,694 |
| Наличие аневризмы сердца (нет - 0, есть - 1) | - 4,309 | - 1,545 | 3,520 | 6,145 |
| Патологический нистагм (нет - 0, есть - 1) | - 2,504 | 1,097 | 3,517 | - 0,794 |
| Дизартрия (нет - 0, есть - 1) | - 4,273 | - 5,179 | - 10,212 | - 2,248 |
| Размеры ишемического очага, см ³ | 0,050 | 0,043 | 0,049 | 0,041 |
| Нарушение координации в конечностях (нет - 0, есть - 1) | 9,002 | 7,171 | 7,064 | 5,341 |
| Облитерирующий атеросклероз сосудов ног (нет - 0, есть - 1) | 2,768 | 2,127 | 1,499 | 3,611 |
| Снижение интеллекта (нет - 0, есть - 1) | 5,836 | 4,632 | 9,337 | 3,912 |
| Линейная скорость крови во внутренней сонной артерии см/с | 0,752 | 0,674 | 0,805 | 0,533 |
| Возраст, годы | 0,918 | 0,942 | 0,953 | 0,804 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе (нет - 0, есть - 1) | - 3,893 | - 3,822 | - 2,048 | 0,488 |
| Желудочковая экстрасистолия (нет - 0, есть - 1) | 9,558 | 9,212 | 15,319 | 5,995 |
| Нарушение функции тазовых органов (нет - 0, есть - 1) | 15,297 | 14,127 | 15,223 | 10,392 |
| СОЭ крови, мм/ч | - 0,141 | - 0,158 | - 0,184 | - 0,039 |
| Снижение уровня сознания (нет - 0, есть - 1) | - 7,365 | - 4,298 | - 4,095 | - 8,022 |
| Инсульт в анамнезе (нет - 0, есть - 1) | - 3,071 | - 3,983 | - 5,444 | - 1,632 |
| Симптом Бабинского (нет - 0, есть - 1) | 3,520 | - 3,124 | 0,814 | - 2,055 |
| Константа | - 178,741 | - 164,752 | - 297,271 | - 114,773 |

Таблица 1 инсульта – 27,5 ед и в группе атеротромботического инсульта 2 19,7 ед.

Наличие аневризмы сердца свойственно в первую очередь больным с гемодинамическим вариантом инсульта, что свидетельствует о связи кардиальной и церебральной гемодинамики в патогенезе гемодинамических расстройств.

Последующие признаки, вошедшие в уравнение, также вносят свой вклад в дифференциальную диагностику вариантов инсульта. Так, патологический нистагм наиболее выражен при кардиоэмболическом инсульте, что связано с наибольшим размером ишемического очага, а дизартрия присуща гемодинамическим инсультам. Нарушение координации движения в конечностях свойственно атеротромботическому инульту, облитерирующий атеросклероз сосудов ног – гемодинамическому инульту, а снижение интеллекта наиболее выражено у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим инультом.

Линейная скорость движения крови в наружной сонной артерии на стороне поражения вносит свой вклад в определение наиболее тяжелых поражений, свойственных тромбоемболическим и атеротромботическим инультам.

Следующие два признака «возраст» и «инфаркт миокарда» в анамнезе выделяют группу больных с гемодинамическими расстройствами.

«Желудочковые нарушения сердечного ритма», как и «мерцательная аритмия», выделяют группу кардиоэмболических инультов. «Расстройства тазовых органов» свойственны атеротромботическим и кардиоэмболическим инультам.

Общеклинические признаки «скорость оседания эритроцитов», «снижение уровня сознания», «инсульт в анамнезе», «симптом Бабинского» вы-

Таблица 2
Проверка точности решающего правила

| Группа | Всего | Клинические варианты | | | | Чувствительность, % |
|-----------------------------|-------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| | | атеротромботический инсульт | лакунарный инсульт | кардиоэмболический инсульт | гемодинамический инсульт | |
| Атеротромботический инсульт | 40 | 37 | 3 | 0 | 0 | 92,5000 |
| Лакунарный инсульт | 35 | 6 | 27 | 1 | 1 | 77,1429 |
| Кардиоэмболический инсульт | 22 | 0 | 0 | 22 | 0 | 100,0000 |
| Гемодинамический инсульт | 14 | 0 | 1 | 0 | 13 | 92,8571 |
| Всего ... | 111 | 43 | 31 | 23 | 14 | 90,625 |
| Специфичность, % | 90 | 86 | 87 | 95 | 92 | |

деляют кардиоэмболический и гемодинамический инсульты.

Как сказано выше, в результате решения системы дискриминантных уравнений врач будет иметь четыре интегральных показателя, абсолютное максимальное значение которых будет относить пациента в группу соответствующего варианта течения инсульта. Мы предлагаем оценивать не один первый показатель приоритета, а всю совокупность расчетных величин, решая тем самым задачу дифференциальной диагностики и ранжирования возможных патогенетических вариантов. Для правильной выработки целенаправленной терапии необходимо оценивать как минимум 2–3 возможных варианта клинического течения ишемического инсульта.

При проверке решающего правила на группе контроля, состоящей из 111 человек, чувствительность метода составила 90%, специфичность – 90%, (табл. 2). Можно видеть, что диагностика атеротромботического инсульта имеет чувствительность 92,5 % и специфичность 86 %. Из 40 больных лишь 3 человека ошибочно ранжированы в группу лакунарного инсульта, а ошибочный диагноз атеротромботического инсульта был поставлен 6 пациентам с лакунарным инсультом.

Высокая чувствительность (100%) и высокая специфичность (95%) в выделении кардиоэмболического инсульта невольно заставляют заподозрить самостоятельный характер кардиоэмболического инсульта в отличие от других форм ишемического инсульта, что отмечают и другие авторы [4, 5].

Гемодинамический инсульт, сопряженный с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, также претендует на самостоятельный вариант клинического течения болезни, в патогенезе которого лежит сердечная недостаточность.

Лечение ишемического инсульта с использованием результатов нашего исследования основывается на оценке каждого из лечебных воздействий по отношению к каждому из возможных подтипов ишемического инсульта. Мы разработали методику, по которой препараты или группа препаратов оцениваются по следующей схеме:

Группы препаратов и воздействий, ранжированных по разработанной методике

| | Инсульт | | | | | Сахарный диабет | Артериальная гипертензия (неотголируемая) | Выраженная артериальная гипотензия | Брадикардия (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада) | Острый инфаркт миокарда | Язвенная болезнь в обострении или неполной ремиссии |
|--|---------------------|------------|--------------------|------------------|-------------------------|-----------------|---|------------------------------------|---|-------------------------|---|
| | атеротромботический | лакунарный | кардиоэмболический | гемодинамический | геморрагический инсульт | | | | | | |
| Ацетилсалициловая кислота | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| Алтеплаза | 3 | 1 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| Дипиридамол | 3 | 3 | 3 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Тиклид | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| Клопидогрел | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| Гепарин | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| Варфарин | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| Ксалерта | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| Продакса | 3 | 2 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| Эналаприл | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| Ирбесартан | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Бисопролол | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Метопролол | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Индапамид | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Нимотоп | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ненаркотические анальгетики | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Амитриптилин | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Лидокаин | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| Неотон | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| Амиодарон | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| Аденоцин | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Калия хлорид | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| Левосимендан | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Глицин | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Мексидол | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Церебролизин | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Гипотермия | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Лечение мерцательной артерии (абляция) | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| ЭКС | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| Стентирование центральной артерии | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| Ранитидин | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Омес | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |

3 балла – наилучший лечебный эффект;
 2 балла – хороший лечебный эффект;
 1 балл – относительный лечебный эффект;
 0 баллов – препарат или воздействие противопоказаны.

В табл. 3 представлены группы препаратов и воздействий, ранжированных по разработанной методике по отношению к подтипам ишемического инсульта.

Приоритет применения соответствующих препаратов определяется суммой баллов, оцениваемых по отношению к возможным патогенетическим подтипам ишемического инсульта и их сочетаниям. Кроме патофизиологических подтипов, мы предлагаем проводить оценку ряда заболеваний и симптомокомплексов, влияющих на выбор тактики лечения больных инсультом: возможность возникновения геморрагического инсульта, сахарный диабет, артериальную гипертензию и гипотензию, брадикардию и синдром слабости синусового узла, острый инфаркт миокарда, обострение язвенной болезни. Дозы препаратов, время применения и курс лечения определяются лечащим врачом. Данный подход реализован программой для ЭВМ, которая перебирает все возможные сочетания болезней по отношению к медикаментам и воздействиям, применяющимся в клинике. В результате ее использования врач будет иметь список медикаментов, ранжированных по степени эффективности. Другим достоинством программы является исключение препаратов, противопоказанных данному больному.

Заключение

Разработанный подход позволяет избежать назначения препаратов, противопоказанных при различных клинических патофизиологических подтипах ишемического инсульта и их сочетаниях. Следует отметить, что самая активная медикаментозная терапия при лечении ишемического инсульта уступает по активности комплексной программе реабилитационных мероприятий.

Полиэтиологичность ишемического инсульта, разнообразие патофизиологических подтипов развития заболевания исключают наличие единствен-

ных и патогномоничных по своей сути эффективных лечебных подходов. Клиническая картина инсульта, выражающаяся в двигательных, чувствительных, сенсорных, речевых расстройствах, сходна по своим проявлениям при различных патофизиологических подтипах заболевания. Однако этот факт не позволяет применять стандартное лечение для всех больных. Разработанный нами метод стратификации патофизиологических вариантов лечения позволяет индивидуализировать лечебные подходы к лечению пациентов и выбрать главные, приоритетные звенья в сложной многокомпонентной иерархии причин инсульта.

Литература

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта // *Инсульт: Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2003. – Вып. 9. – С. 8-9.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. // *Инсульт: Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2003. – Вып. 8. – С. 4-9.
3. В.И. Скворцова, М.А. Евзельман *Ишемический инсульт*. - Орел, 2006. – С. 5-12.
4. Скворцова В.И. // *Consilium medicum*. – 2011. – № 2. – С. 19-22.
5. Суслина З.А., Пирадов М.А. // *Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова*. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
6. Фадеева Л.Н. *Теория вероятности и математическая статистика*. М.; ЭКСМО, 2006. 399 с.
7. Шведов А.С. *Теория вероятности и математическая статистика*. М., Изд. дом ГУ ВШЭ, 2005. 253 с.
8. Шмырев В.И., Васильев А.Ю. *Врач*. 2009. – № 4, С. 56-58.
9. Adams H.P., Davis P.H., Leira E. C. et al. // *Neurology*. – 1999; 53; 3: 126–131.
10. Addams L.R., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. // *Stroke* 2007; 38: 1655-1711.
11. Deleu D., Inshasi J., Akhtar N. // *J. Neurol. Sci.* 2011 Jan 15; 300 (1-2): 142-7.
12. Nam H.S., Lee K.Y., Kim Y.D. // *Eur. J. Nevrol.* 2011 Sep; 18 (9): 1171-8.

О роли иммунологических механизмов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Г.Н. Жданов, Е.Б. Александрова
ФГБУ «Поликлиника №5» УД Президента РФ

Обследованы 150 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I, II, III стадии, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности. Всем больным проводили оценку уровня антител к основному белку миелина в сыворотке крови. Обнаружена прямая зависимость между иммунологическими показателями, стадией хронической недостаточности мозгового кровообращения и тяжестью хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая сердечная недостаточность, антитела к основному белку миелина.

150 patients with discirculatory encephalopathy of stages I, II, III which had developed under their chronic cardiac insufficiency were investigated in the study. The researchers assessed the level of antibodies to the main myelin protein in blood serum in all patients. The direct correlation between levels of immune parameters, stages of chronic cerebral insufficiency and severity of chronic cardiac insufficiency has been found out.

Key words: discirculatory encephalopathy, chronic cardiac insufficiency, antibodies to main myelin protein

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) является одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии в пожилом возрасте и важнейшей причиной когнитивных расстройств, ухудшающих жизненный прогноз. Увеличение ее частоты среди лиц трудоспособного возраста, длительная нетрудоспособность и глубокая инвалидизация делают хроническую ишемию головного мозга серьезной медико-социальной проблемой [1, 3].

Исследования последних лет доказали тесную взаимосвязь между хронической цереброваскулярной дисфункцией и кардиальной патологией у пациентов без острых нарушений мозгового кровообращения [4, 12, 14–16]. Было установлено, что ДЭП представляет собой мозговое расстройство сосудистого генеза, развивающееся на фоне длительно существующей кардиологической патологии: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), врожденных и приобретенных пороков сердца, различных нарушений сердечного ритма. Показано, что основной причиной хронических церебральных расстройств могут явиться нарушение сократимости левого желудочка, колебание артериального давления с эпизодами гипотонии, метаболические сдвиги. Результатом данных патологических процессов являются нарушение микроциркуляции, церебральная ишемия и как следствие глутаматергическая эксайтотоксичность, оксидантный стресс, апоптоз, приводящие к многоочаговому или диффузному поражению головного мозга. Однако, несмотря на универсальность патогенетических механизмов гибели нейронов, процесс церебральной ишемии во многом зависит от фонового состояния метаболизма мозга и реактивности нейроиммунной системы [5, 6, 8, 11]. Считается, что именно нарушение взаимодействия нервной и иммунной систем может явиться ключевым моментом

неблагоприятного прогноза и прогрессивности течения ДЭП [2, 7, 9, 10]. Исходя из этого, изучение патогенетической роли аутоиммунного процесса в развитии и прогрессировании хронических цереброваскулярных заболеваний на фоне кардиальной патологии, и в частности ХСН, представляется одним из актуальных направлений кардионейроиммунологии.

Целью данного исследования явилось изучение роли иммунологических механизмов в патогенезе ДЭП у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 150 пациентов – 67 (44,6%) мужчин и 83 (55,3%) женщины в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст составил $61,56 \pm 0,73$ года), страдающих ДЭП I, II, III стадии на фоне ХСН в работоспособном возрасте (до 65 лет) находились 43% пациентов. Контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола без признаков ДЭП и ХСН.

Всем больным проводилось общеклиническое, неврологическое, кардиологическое, клинико-лабораторное, биохимическое, иммунологическое и инструментальное исследование.

Клинико-лабораторное обследование предполагало проведение общего анализа крови и мочи. Биохимическим методом определяли содержание основного маркера воспалительных реакций – С-реактивного белка (СРБ), показатели углеводного (глюкоза), липидного (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды), белкового (общий белок и фракции) обмена, показатели обмена небелковых азотистых веществ (креатинин, мочевины); показатели активности ферментов и пигментного обмена (аланинаминотрансфераза – АлАТ), аспартатаминотрансфераза – АсАТ, би-

лирубин, тимоловая, сулемовая пробы, щелочная фосфатаза).

Иммунологическое исследование подразумевало определение антител к основному белку миеллина (ОБМ) в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проводили на спектрофотометре «Multiskan» при длине волны 492 нм, результаты выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Диагноз ДЭП устанавливали в соответствии с общепринятыми в отечественной неврологии критериями, а также по данным ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Наличие ХСН подтверждали результатами электрокардиографического исследования в 12 отведениях на скорости 25 мм/с (аппарат «Hewlett-Packard Page Writer Xli», США) и эхокардиографического исследования (ультразвуковой аппарат «Vivid 7» фирмы GE Medical Systems, США) с использованием датчика с диапазоном частот от 2 до 3,5 МГц. Толерантность к физическим нагрузкам оценивали с помощью 6-минутного теста ходьбы (6-MTX) в соответствии со стандартным протоколом в коридоре длиной 60 м с использованием шагомера производства фирмы «Oregon Scientific» (США).

Из исследования исключали больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких, почек, печени, гемодинамически значимыми пороками сердца, кардиомиопатией, тяжелыми системными и аутоиммунными заболеваниями. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Биостат», предусматривающей возможности параметрического и непараметрического анализа. Перед статистической обработкой проводили анализ исходных данных исследуемых групп пациентов по критерию нормальности распределения значений внутри групп методом однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки межгрупповых различий использовали метод дисперсионного анализа, t-критерий Стьюдента, связь между признаками определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm m$) для количественных переменных и в виде процентных отношений для качественных переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На основании детально собранного анамнеза и выявления основных жалоб больных, возможных факторов риска и наличия неврологического дефицита, результатов кардиологического осмотра, а

также хронологии развития неврологических симптомов и дополнительных методов обследования всем пациентам был поставлен диагноз ДЭП на фоне ХСН.

В свою очередь анализ сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих развитие ХСН, установил, что у 55% больных имелись объективные данные, свидетельствующие о перенесенном инфаркте миокарда, стенокардия напряжения отмечалась у 85%, гипертоническая болезнь обнаружена у 69%, у 31,6% пациентов имела место постоянная или персистирующая форма мерцательной аритмии. Сахарным диабетом 2-го типа страдали 19% пациентов. У 7% больных имело место ожирение.

Обследуемые предъявляли жалобы на головную боль (56,52%), головокружение (60,86%), неустойчивость при ходьбе (52,17%), нарушение сна (26%), шум в голове, ушах (21,73%), снижение памяти (34,78%).

Анализ неврологической симптоматики позволил выделить следующие неврологические синдромы: вестибуломожжечковый (у 55,7%), пирамидный (у 31,4%), псевдобульбарный (у 23,1%), сосудистого паркинсонизма (у 7,8%), легких и умеренных когнитивных нарушений (у 30,3%).

В зависимости от выраженности клинико-неврологической симптоматики все пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 45 (30%) больных с ДЭП I стадии, 2-ю группу – 95 (63,3%) больных с ДЭП II стадии и 3-ю группу – 10 (6,6%) больных с ДЭП III стадии. Необходимо отметить, что в 1-й группе было характерно преобладание субъективных расстройств в виде головной боли, головокружения, шума в голове, неустойчивости при ходьбе над объективными неврологическими синдромами. Во 2-й группе доминировали выраженные вестибуломожжечковый, когнитивный, псевдобульбарный синдромы и явления сосудистого паркинсонизма. В 3-й группе достоверно нарастала частота когнитивного и вестибуломожжечкового синдромов и практически отсутствовали субъективные жалобы.

Диагностика клинических симптомов ХСН по функциональным классам (NYHA) выявила у 18% больных I функциональный класс, у 50,7% – II функциональный класс, у 29,8% – III функциональный класс и у 2,1% – IV функциональный класс. При этом ХСН с фракцией выброса $< 45\%$ была установлена у 95% и ХСН с фракцией выброса $> 45\%$ – у 5% обследуемых.

Детальное изучение структуры хронической цереброваскулярной патологии в зависимости от функционального класса ХСН показало, что ДЭП прогрессирует пропорционально тяжести кардиальной патологии. При этом ДЭП I стадии чаще выявлялась у пациентов с I функциональным классом, тогда как ДЭП III стадии диагностировалась у больных с III и IV функциональными классами.

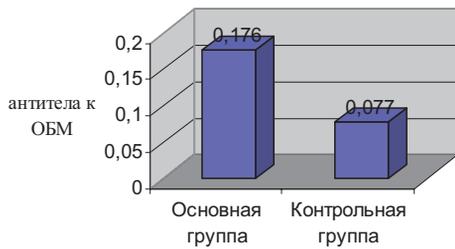


Рис. 1. Содержание антител к ОБМ в сыворотке крови у пациентов с ДЭП на фоне ХСН.

Проведенное иммунологическое исследование установило достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня антител к ОБМ в сыворотке крови у всех пациентов с ДЭП по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (рис. 1). Значимых различий в титре антител к ОБМ в зависимости от пола и возраста не выявлено ($p > 0,05$).

Клинико-иммунологическое сопоставление содержания антител к ОБМ в зависимости от стадии заболевания обнаружило увеличение их с утяжелением ДЭП (рис. 2). Различия между I, II и III стадией были достоверными ($p < 0,001$).

При анализе связи между концентрацией антител к ОБМ, стадией ДЭП и функциональным классом ХСН в основной группе была выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость ($r = +0,78 \pm 0,02$ – между уровнем антител к ОБМ и I стадией ДЭП, I функциональным классом ХСН; $r = +0,50 \pm 0,04$ – между уровнем антител к ОБМ и II стадией ДЭП, II функциональным классом ХСН; $r = +0,92 \pm 0,01$ – между уровнем антител к ОБМ и III стадией ДЭП, III функциональным классом ХСН соответственно). Таким образом, уровень антител к ОБМ зависит от клинических проявлений и стадии ДЭП и варианта течения ХСН и ее тяжести.

При сопоставлении параметров магнитно-резонансной томографии и уровня антител к ОБМ у больных с ДЭП также установлена тесная положительная корреляционная зависимость между содержанием антител и наличием перивентрикулярного отека ($r = +0,6$, $p < 0,01$) и фокального повреждения белого вещества головного мозга ($r = +0,8$, $p < 0,01$), что доказывает участие процесса демиелинизации в патогенезе хронической ишемии головного мозга.

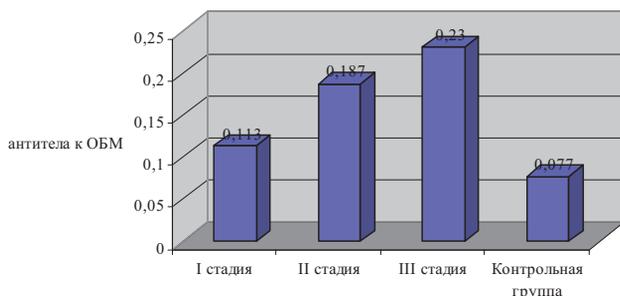


Рис. 2. Содержание антител к ОБМ в сыворотке крови в зависимости от стадии ДЭП.

Таким образом, проведенное клинико-иммунологическое исследование продемонстрировало роль аутоиммунных нарушений в хроническом ишемическом повреждении головного мозга. Установлено достоверное повышение уровня антител к ОБМ у пациентов с ДЭП, развившейся на фоне ХСН, по сравнению с таковым в контрольной группе. При этом содержание антител к ОБМ возрастало пропорционально степени выраженности ДЭП. Выявленные закономерности повышения титра антител к ОБМ в зависимости от функционального класса ХСН отражают гемодинамическую потребность головного мозга и возможности сердца. При ДЭП имеет место демиелинизирующий процесс в центральной нервной системе, сопровождающийся структурными нарушениями в виде нарастания перивентрикулярного отека и фокального повреждения белого вещества головного мозга, степень которого возрастает в соответствии не только с тяжестью заболевания, но и с прогрессированием ХСН.

Согласно полученным результатам, наличие аутоиммунного процесса при хронической церебральной ишемии позволяет рекомендовать включение в комплексное лечение больных с ДЭП, развившейся на фоне ХСН, лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010: 336 с.
2. Адо А.Д. //Вестн. РАМН. М. Медицина. 1993. №7. С. 48–51.
3. Антипенко Е. А. Хроническая ишемия головного мозга: терапевтические подходы с учетом состояния адаптационных процессов. //Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. 2010. С. 36.
4. Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. С. 288.
5. Воробьева Н.А. Антитела изотопов IgG и IgE к основному белку миелина при демиелинизирующих заболеваниях. Дисс. ... канд. мед. наук. 1998. С. – 192.
6. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. //Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. „Инсульт“, – приложение к журналу. 2001, вып. 4. С. 45–48.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина 2001. С. 328.
8. Жданов Г.Н. Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта. //Дисс. ... докт. мед. наук. – М. 2007. С. 334.
9. Кардионеврология. //Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонакина. М. 2011. С. 264.
10. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. //Руководство. М.: Медицина. 1997. С. 352.
11. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга. М.: Медицина. 1986. С. 159.

12. Машин В.В., Машин Вл.В., Фоякин А.В. Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца. Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». М.: 2008. С. 60.

13. Benjamins J.A., Smith M.E. — Jn. Myelin. New York, 1977. P. 233.

14. Vassan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspectives. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 1565–1574.

15. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of UK natriuretic peptide study. Eur. J. Heart. Fail. 2005; 7: 537–541.

16. Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part 1: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. Circulation 2002; 105: 1387–1393.

Психоневрологическое здоровье детей раннего возраста с соматической патологией

Т.Л. Полякова¹, Л.М. Кузенкова², В.В. Фадына¹, Н.Д. Чернова¹, Л.М. Шишулина¹
¹ФГБУ «Поликлиника детская» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Изучали когнитивные функции детей с хроническими заболеваниями. Обследовано 300 детей от рождения до 3 лет с соматической патологией: 1-я группа – с железодефицитной анемией, 2-я группа – с аллергическими проявлениями, 3-я группа – с инфекцией мочевой системы и 4-я группа – с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы (по 75 человек в каждой группе). Показано, что обменные нарушения при хронических соматических заболеваниях приводят к нарушениям психоречевого развития. При анализе ряда характеристик электроэнцефалограмм были установлены признаки, свидетельствующие о задержке формирования биоэлектрической активности головного мозга у детей с соматической патологией.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хронические заболевания, электроэнцефалография.

The cognitive function of children with chronic diseases has been studied. A group of 300 children has been examined from birth to three years with somatic pathology: I group – with iron deficiency anemia, II group – with allergic symptoms, III group – with urinary tract infection and IV group – with pathology from the side of cardiovascular system (75 persons in each group). It has been shown that the metabolic disturbances in case of chronic somatic diseases lead to the suspension of psychomotor development retardation. In the analysis of individual characteristics of the EEG was set a number of signs, testifying to the delay in the formation of the bioelectric activity of the brain in children with somatic pathology.

Key words: cognitive disorders, chronic diseases, EEG.

Проблемы когнитивных нарушений у детей раннего возраста привлекают к себе все большее внимание в связи с частой встречаемостью задержки в психоречевом развитии [5]. Многие соматические заболевания, как острые, так и хронические, протекают у ребенка с нарушением познавательной и психической сферы. Между тем когнитивные нарушения при хронических соматических заболеваниях в детской неврологии остаются недостаточно изученными. Патогенез поражения нервной системы при заболеваниях внутренних органов обусловлен главным образом сдвигами гомеостаза, возникающими вследствие дисфункции белкового, углеводного, жирового, водно-электролитного, витаминного обмена, гипоксемии и тканевой гипоксии, накоплением различных продуктов, подлежащих выведению из организма. Обменные процессы организма, лежащие в основе гомеостаза и инстинктивных процессов, являются важнейшим источником активации коры, за которую отвечает первый функциональный блок (согласно учению А.Р. Лурия, 1973). Длительно текущее соматическое заболевание может стать причиной дисбаланса активирующих влия-

ний и как следствие нарушения оптимального тонуса коры головного мозга [4].

Цель данной работы – выявить частоту отклонений психоречевого развития у детей раннего возраста с соматической патологией, провести сравнительный анализ характеристик электроэнцефалограмм (ЭЭГ) у детей с соматической патологией и задержкой психоречевого развития (ЗППР), исследовать влияние медикаментозного лечения на речевое развитие детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 300 детей с соматической патологией и 75 соматически здоровых детей (группа сравнения).

Дети с соматической патологией были разделены на 4 группы (по 75 детей в каждой). В 1-ю группу вошли дети с железодефицитной анемией, во 2-ю группу – с аллергическими проявлениями (атопический дерматит, аллергический ринит и риноконъюнктивит), в 3-ю группу – дети с инфекцией мочевыводящей системы, в 4-ю группу – дети с отклонениями в сердечно-сосудистой системе – с малыми аномалиями развития сердца.

Критериями включения были: доношенность, отсутствие признаков повреждения ЦНС во время беременности и родов, отсутствие кровоизлияний, ишемий, опухолей, эндокринной патологии, нарушения обмена веществ, отсутствие генетической патологии, выявление соматической патологии при рождении или в первом полугодии жизни.

Критерии исключения: недоношенность, внутриутробная гипотрофия, наличие структурных изменений ЦНС, оценка по шкале Апгар ниже 7 баллов при рождении, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Оценку соматического статуса ребенка проводили ежемесячно на первом году жизни, 1 раз в 3 мес на втором и третьем году. Не менее 5 раз дети осматривались неврологом до года и ежеквартально – от 1 до 3 лет. Изучали влияние неврологического медикаментозного лечения на психоневрологическое развитие в каждой группе детей. При этом дети получали лечение и по основному соматическому заболеванию. Подбор препаратов и доз осуществлялся индивидуально в зависимости от состояния ребенка и его индивидуальных особенностей по общепринятым методикам. Лекарственные препараты в зависимости от клинической ситуации назначали короткими или продолжительными курсами. Для оценки уровня психоречевого развития до года использовали балльную шкалу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [3]. Также применяли тест Г.В. Пантюхиной и соавт. для 2-го и 3-го года жизни [6], использовали показатели задержки развития речи [7, 8]. Консультация психолога проводилась по показаниям. Для верификации диагноза часть детей была проконсультирована психиатром. Оценивали психоречевое развитие в динамике до года, в 1, 2 и 3 года. Изучали частоту встречаемости психоречевой патологии в каждой подгруппе в указанные сроки. Электроэнцефалографию проводили на аппарате Nicolet One и Galileo sirius в среднем в 1, 2 и 3 года. Визуальную оценку ЭЭГ проводили по общепринятым схемам [1, 2].

Результаты и обсуждение

Были обследованы 300 детей от рождения до трех лет с соматической патологией: железодефицитной анемией, аллергическими проявлениями, инфекцией мочевой системы и патологией со стороны сердечно-сосудистой системы (4 группы по 75 человек в каждой). 5-ю группу – сравнения – составили соматически здоровые дети (75 человек), сопоставимые по полу, возрасту, анамнезу. В каждой группе обследовали и выявляли детей с наличием ЗППР.

Во всех обследованных группах преобладали мальчики, тогда как в группе сравнения (соматически здоровые) и в группе с патологией сердечно-сосудистой системы девочек было больше (58,5 и 53,8% соответственно). Средний возраст матерей в

обследованных группах был $30,1 \pm 5,8$ года, возраст в группе сравнения – $30,0 \pm 5,2$ года, минимальный возраст матерей отмечался в группе детей с аллергическими проявлениями ($29,1 \pm 5,1$ года), максимальный – в группе с железодефицитной анемией ($31,2 \pm 4,6$ года). Средняя масса тела при рождении в обследованных группах составляла 3390 ± 519 г, в группе сравнения – 3275 ± 348 г. При динамическом наблюдении за детьми наиболее интенсивная прибавка массы тела в группе детей с железодефицитной анемией (в два раза) отмечалась к $3,5 \pm 0,5$ мес, при этом в группах соматически здоровых детей и детей с патологией сердечно-сосудистой системы – к $4,5 \pm 0,5$ мес (в среднем увеличение массы тела в 2 раза в обследованных группах отмечалось к $4,1 \pm 0,5$ мес). Самый ранний срок введения первого прикорма отмечался в группе детей с патологией сердечно-сосудистой системы ($5,8 \pm 1,0$ мес), позже прикорм был введен в группах детей с железодефицитной анемией и аллергическими проявлениями – $6,6 \pm 1,0$ и $6,6 \pm 1,1$ мес соответственно. В группе соматически здоровых детей срок введения первого прикорма составил $5,5 \pm 0,8$ мес. В обследованных группах более чем в трети семей (37,4%) имелись старшие дети. Около трети пациентов из общей выборки (300 детей) получали медикаментозное лечение (31,9%), что сопоставимо с аналогичным показателем группы сравнения (29,3%). Гендерное отношение, возраст матерей, масса тела детей при рождении, наличие старших детей и доля получавших неврологическое медикаментозное лечение во всех группах были сопоставимы, в то время как срок увеличения массы тела в 2 раза и срок введения первого прикорма различались более существенно. НСГ у всех обследуемых детей первого года жизни отклонений от нормы не имела (критерий включения).

Как видно из табл. 1, в группе сравнения в возрасте от года до двух лет происходило уменьшение доли детей с ЗППР как в подгруппе детей, получавших лечение, так и в подгруппе детей, не получавших медикаментозного лечения. Не получено статистически достоверных корреляций между наличием медикаментозного лечения и ЗППР в группе соматически здоровых детей ($r = -0,391$). К трехлетнему возрасту количество детей, не получавших неврологического медикаментозного лечения, и детей, получавших его, становится примерно одинаковым – 8,3 и 6,9% соответственно ($p < 0,05$).

У всех детей 1-й группы (с железодефицитной анемией) в возрасте одного года отмечалась ЗППР, как среди детей, получавших неврологическое медикаментозное лечение, так и среди детей, не получавших лечение, – 26 (100%) и 49 (100%) соответственно. Для детей 1-й группы была обнаружена положительная статистически значимая корреляция ($r = 0,459$) между наличием неврологического медикаментозного лечения и проявлением ЗППР в воз-

Динамика развития детей с патологией речи

| Возраст, годы | Группа сравнения (n=75) | | 1-я группа (n=75) | | 2-я группа (n=75) | | 3-я группа (n=75) | | 4-я группа (n=75) | | Всего (n=375) | |
|---------------|-------------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|---------------|---------|
| | ЗПРР | здоровы | ЗПРР | здоровы | ЗПРР | здоровы | ЗПРР | здоровы | ЗПРР | здоровы | ЗПРР | здоровы |
| 1 | 48 (8*+40) | 27 | 75 (26*+49) | - | 63 (12*+51) | 12 | 64 (14*+50) | 11 | 57 (5*+52) | 18 | 307 (65*+242) | 68 |
| 2 | 36 (5*+31) | 39 | 66 (21*+45) | 9 | 66 (15*+51) | 9 | 40 (9*+31) | 35 | 31 (5*+26) | 44 | 239 (55*+184) | 136 |
| 3 | 6 (2*+4) | 69 | 19 (2*+17) | 56 | 22 (5*+17) | 53 | 18 (5*+13) | 57 | 6 (0*+6) | 69 | 71 (14*+57) | 304 |

* Проводилось неврологическое медикаментозное лечение.

расте от двух до трех лет. Количество детей с ЗПРР, не получавших неврологического медикаментозного лечения, к трем годам было существенно больше, чем количество детей, получавших медикаментозное лечение, — 34,8 и 9,1% соответственно.

Во 2-й группе детей (с аллергическими проявлениями) получена положительная статистически значимая корреляция ($r=0,630$) между наличием неврологической медикаментозной терапии и проявлением ЗПРР в возрасте одного года. К двухлетнему возрасту во 2-й группе общее количество детей с ЗПРР, которые получали неврологическое медикаментозное лечение, увеличилось по сравнению с годовалым возрастом (15 по сравнению с 12). Возможно, это объясняется применением сопутствующего лечения и преморбидным фоном (психическая и физическая астенизация). Количество детей с ЗПРР, не получавших неврологическое медикаментозное лечение, во 2-й группе к трем годам было немного больше, чем количество детей, получавших медикаментозное лечение, — 33,3 и 21,4% соответственно ($r=0,332$).

В 3-й группе детей с инфекцией мочевой системы получена положительная статистически значимая корреляция ($r=0,549$) между неврологическим медикаментозным лечением и проявлением ЗПРР в возрасте одного года. Количество детей с ЗПРР, не получавших неврологическое медикаментозное лечение, к трем годам было больше, чем количество детей, получавших лечение (25,2 и 18,2%; $r=0,292$).

В 4-й группе детей (с патологией сердечно-сосудистой системы) получена положительная статистически значимая корреляция ($r=0,429$) между наличием медикаментозного лечения и проявлением ЗПРР в возрасте одного года. У этой группы в возрасте одного года отмечалось наименьшее количество детей с ЗПРР в подгруппе, получавших неврологическое медикаментозное лечение по сравнению с детьми в аналогичных подгруппах с соматической патологией в возрасте одного года (22,2%). К двухлетнему возрасту в 4-й группе количество детей, получавших лечение с проявлением ЗПРР, оставалось прежним по сравнению с та-

ковым в возрасте одного года. При этом отмечалось уменьшение доли детей с ЗПРР, не получавших неврологического медикаментозного лечения, в 2 раза (50%). Для этого возрастного периода получена отрицательная статистически значимая корреляция ($r=-0,227$). К трем годам в 4-й группе, в подгруппе, получавшей неврологическое медикаментозное лечение, не было детей с ЗПРР. В подгруппе, не получавшей лечения, было 11,1% детей с ЗПРР. Не обнаружено статистически достоверных корреляций между наличием неврологического медикаментозного лечения и ЗПРР в этом возрастном периоде ($r=-0,391$).

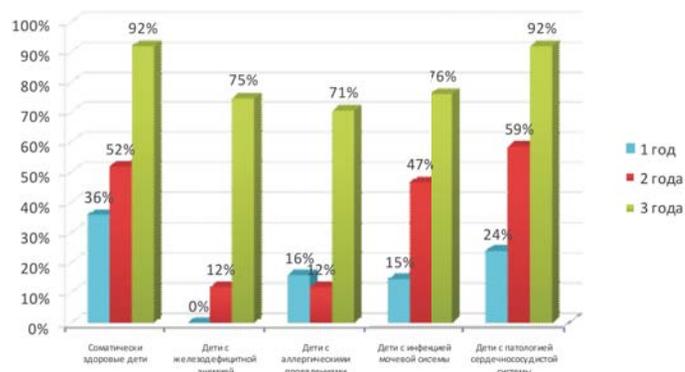


Рисунок. Возрастная структура обследованных детей без ЗПРР при соматической патологии.

В группе соматически здоровых детей к году было более трети здоровых (36%) ($p<0,05$), к 2 годам — более половины (52%), а к 3 годам — подавляющее большинство (92%). У остальных детей отмечалась легкая ЗПРР (табл. 2).

В 1-й группе детей к году не было ни одного ребенка без ЗПРР: у большинства детей (78,7%) имелась умеренная ЗПРР, у 5,3% — выраженная ЗПРР, у 16% — легкая. К трем годам только три четверти (74,6%) всех детей этой группы считались неврологически здоровыми, у остальных имелась легкая (18,7%) и умеренная (6,7%) ЗПРР.

Во 2-й группе детей к первому году у большинства (60%) имелась легкая ЗПРР, у четверти (24%) — умеренная ЗПРР, без ЗПРР было 16%. К трем годам более чем у четверти всех детей (22,6%) 2-й группы

Оценка психоречевого развития детей с соматической патологией по группам

| Возраст, годы | 1-я группа (n=75) | | | | 2-я группа (n=75) | | | | 3-я группа (n=75) | | | | 4-я группа (n=75) | | | | Группа сравнения (n=75) | | | |
|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| | здоровы | легкая задержка | умеренная задержка | выраженная задержка | здоровы | легкая задержка | умеренная задержка | выраженная задержка | здоровы | легкая задержка | умеренная задержка | выраженная задержка | здоровы | легкая задержка | умеренная задержка | выраженная задержка | здоровы | легкая задержка | умеренная задержка | выраженная задержка |
| 1 | - | 12 | 59 | 4 | 12 | 45 | 18 | - | 11 | 47 | 17 | - | 18 | 42 | 15 | - | 27 | 48 | - | - |
| 2 | 9 | 16 | 50 | - | 9 | 47 | 14 | - | 35 | 28 | 12 | - | 44 | 31 | - | - | 39 | 36 | - | - |
| 3 | 56 | 14 | 5 | - | 53 | 17 | 5 | - | 57 | 11 | 7 | - | 69 | 6 | - | - | 69 | 6 | - | - |

имелась легкая и у 6,7% – умеренная ЗПРР. Отсутствие ЗПРР констатировано у 70,7% детей.

В 3-й группе детей к первому году у большинства (62,6%) имелась легкая ЗПРР, детей с умеренной ЗПРР было 22,6%, здоровых в этой группе к году было 14,8%.

К трем годам около трех четвертей (76%) всех детей группы были без ЗПРР, у остальных имелась легкая (14,8%) и умеренная (9,2%) ЗПРР.

В 4-й группе детей к первому году у большинства (56%) имелась легкая ЗПРР, у 20% – умеренная ЗПРР, без ЗПРР в этой группе было около четверти детей (24%). К трем годам в 4-й группе детей психоневрологически здоровых было 92%, детей с легкой ЗПРР – 8%.

Во всех исследуемых декретированных возрастах наибольшее количество детей с соматической патологией без ЗПРР было в 4-й группе (в возрасте одного года – 24%, в два года – 58,6%, в три года – 92%). В годовалом возрасте в 1-й группе детей без ЗПРР не было, а во 2-й и в 3-й группах количество детей без ЗПРР было примерно одинаковым (16 и 14,6 соответственно). К трем годам незначительно меньшее количество детей без ЗПРР (70,6%) выявлено во 2-й группе. В 1-й и 3-й группах к трем годам количество психоневрологически здоровых детей было примерно одинаковым (76 и 74,6% соответственно).

В группе сравнения в возрасте одного года более трети (36%) были психоневрологически здоровы (по сравнению с детьми с соматической патологией их было почти в 3 раза больше). В два года в группе соматически здоровых детей было более половины (52%) психоневрологически здоровых детей. В группе детей с соматической патологией психоневрологически здоровых детей было около трети (32,3%). К трем годам в группе соматически здоровых детей было подавляющее большинство детей без ЗПРР (92%; $p < 0,05$). Из 300 детей с соматической патологией детей без ЗПРР было более трех четвертей (78,3%); см. рисунок.

При электроэнцефалографическом обследовании детей второй и пятый типы ЭЭГ (считающиеся патологическими) нами не обнаружены.

В возрасте одного года как в группе соматически здоровых детей, так и в группе детей с соматической патологией преобладал IV тип ЭЭГ – 42,7 и 60,3% соответственно. I тип ЭЭГ преобладал в группе соматически здоровых детей по сравнению с группой детей с соматической патологией (24 и 3,3% соответственно), причем в 1-й и во 2-й группах детей I тип ЭЭГ не встречался. III тип ЭЭГ встречался примерно с одинаковой частотой как в группе соматически здоровых детей, так и в группе детей с соматической патологией (33,3 и 36,3% соответственно).

В возрасте двух лет отмечалось увеличение доли I типа ЭЭГ как в группе соматически здоровых детей (34,7%), так и в группе детей с соматической патологией (13,3%) по сравнению с годовалым возрастом, за счет уменьшения доли IV типа ЭЭГ в этих группах (32 и 50,3% по сравнению с 42,7 и 60,3% соответственно). Наибольшее количество детей с I типом ЭЭГ встречалось в 4-й группе (21,3%), наименьшее – в 1-й группе (8%). В обследованных группах III тип ЭЭГ встречался с одинаковой частотой как среди здоровых детей, так и среди детей с соматической патологией.

В трехлетнем возрасте происходило дальнейшее увеличение доли детей с I типом ЭЭГ и уменьшение доли детей с IV типом ЭЭГ как в группе соматически здоровых детей, так и в группе детей с соматической патологией, по сравнению с двухлетним возрастом (50,6% по сравнению с 34,7% и 29,3% по сравнению с 13,3% соответственно). Наибольшее количество детей с I типом ЭЭГ среди детей с соматической патологией наблюдалось в 4-й группе (48%), наименьшее – в 1-й и 2-й группах (по 18,7%). В обследованных группах III тип ЭЭГ встречался в равной мере как среди здоровых детей, так и среди детей с соматической патологией (33,3 и 36,3% со-

ответственно), причем с возрастом не наблюдалось изменений во всех обследованных группах.

Нами изучалась зависимость частоты α -ритма от степени ЗПРР.

В группе сравнения отмечалось увеличение частоты α -ритма как среди психоневрологически здоровых детей, так и среди детей с легкой ЗПРР (от $7,0 \pm 0,5$ до $9,0 \pm 0,5$ Гц у здоровых и от $6,5 \pm 0,5$ до $8,5 \pm 0,5$ Гц у детей с легкой ЗПРР).

В 1-й группе детей отмечалось снижение частоты α -ритма по сравнению с группой соматически здоровых детей в обследуемых возрастах ($7,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $8,0 \pm 0,5$ Гц в два года и $8,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $9,0 \pm 0,5$ Гц в три года у детей без нарушения когнитивных функций). Такая же тенденция прослеживалась и у детей с легкой ЗПРР в возрасте двух и трех лет. В возрасте двух и трех лет у детей с легкой и умеренной ЗПРР имелось снижение частоты α -ритма на $0,5-1,0$ Гц по сравнению с аналогичным показателем у психоневрологически здоровых детей с железодефицитной анемией.

Во 2-й группе детей частота α -ритма была ниже, чем в группе сравнения ($6,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $7,0 \pm 0,5$ Гц в один год, $7,0 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $8,0 \pm 0,5$ Гц в два года, $8,0 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $9,0 \pm 0,5$ Гц в три года). Это отмечено и у детей с легкой ЗПРР в возрасте двух и трех лет. В двух- и трехлетнем возрасте у детей с легкой и умеренной ЗПРР отмечалось снижение частоты α -ритма на $0,5-1,0$ Гц по сравнению с психоневрологически здоровыми детьми с аллергическими проявлениями.

В 3-й группе детей нами также обнаружено снижение частоты α -ритма по сравнению с группой соматически здоровых детей в возрасте двух и трех лет ($7,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $8,0 \pm 0,5$ Гц в два года и $8,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $9,0 \pm 0,5$ Гц в три года). У годовалых детей 3-й группы частота α -ритма не отличалась от таковой у соматически здоровых детей и составляла $7,0 \pm 0,5$ Гц. У детей в годовалом возрасте с легкой ЗПРР частота α -ритма как в группе сравнения, так и в III группе составляла $6,5 \pm 0,5$ Гц, а в два и три года частота α -ритма в 3-й группе детей была на $0,5-1,0$ Гц меньше, чем в группе соматически здоровых детей ($7,0 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $7,5 \pm 0,5$ Гц и $7,5 \pm 0,5$ Гц по сравнению с $8,5 \pm 0,5$ Гц). В возрасте двух и трех лет у детей с легкой и умеренной ЗПРР имелось снижение частоты α -ритма на $0,5-2,0$ Гц по сравнению с таковой у психоневрологически здоровых детей с инфекцией мочевой системы.

В 4-й группе детей отмечалось увеличение частоты α -ритма на $0,5-1$ Гц с возрастом, как среди психоневрологически здоровых детей, так и среди детей с легкой ЗПРР. В возрасте двух и трех лет у детей с легкой ЗПРР частота α -ритма была на $0,5-2,0$ Гц ниже, чем у неврологически здоровых детей с патологией сердечно-сосудистой системы. Частота α -ритма по возрастам в этой группе не отличалась от частоты α -ритма в группе сравнения.

Заключение

В результате исследования показано, что лечение соматически здоровым детям (группа сравнения) незначительно влияет на психоречевое развитие. К трем годам у $8,3\%$ детей, не получавших лечение, и $6,9\%$ детей, получавших лечение, имелась ЗПРР, в отличие от детей с железодефицитной анемией ($34,8$ и $9,1\%$, соответственно) и аллергическими проявлениями ($33,3$ и $21,4\%$ соответственно).

Из 300 обследованных детей с соматической патологией ЗПРР была выявлена на первом году у $86,3\%$ детей, на втором году у $67,7\%$ детей, на третьем году у $21,7\%$ детей. В результате проведенного неврологического лечения (одновременно с коррекцией соматического статуса) в 1-й группе ЗПРР к году выявлена у 100% детей, во 2-й группе — у 84% детей, в 3-й группе — у $85,3\%$, в 4-й группе — у 76% детей. К двум годам ЗПРР в 1-й и 2-й группах выявлена у 88% детей, в 3-й группе — у $53,3\%$ детей, в 4-й группе — у $41,3\%$ детей. К трехлетнему возрасту в 1-й группе ЗПРР выявлена у $25,3\%$ детей, во 2-й группе — у $29,3\%$ детей, в 3-й группе — у 24% детей, в 4-й группе — у 8% детей.

Количество детей с ЗПРР в группах с соматической патологией было наибольшим в возрасте одного года и двух лет. К трехлетнему возрасту этот показатель значительно снижался во всех исследуемых группах.

При анализе отдельных характеристик ЭЭГ был установлен ряд признаков, свидетельствующих о существовании некоторой задержки формирования биоэлектрической активности головного мозга у детей с нарушением психоречевого развития. Так, средняя частота α -ритма на ЭЭГ детей с железодефицитной анемией и аллергическими проявлениями, с задержкой психоречевого развития, начиная с возраста двух-трех лет, была на $0,5-2$ Гц ниже, чем в группе соматически здоровых детей. Уровень медленноволновой активности был увеличен; не наблюдалось уменьшения количества медленных колебаний с возрастом, в связи с чем общий вид ЭЭГ у этих детей соответствовал более младшему возрасту [1].

Соматические и нервно-психические процессы взаимодифференциальны, являются разными формами проявления жизнедеятельности организма ребенка. Течение основного заболевания (анемия, аллергические заболевания, отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, патология мочевыводящей системы и т.д.) взаимосвязано с нервно-психическим здоровьем и нередко приводит к вторичным расстройствам в психоневрологической сфере [4, 7].

Обменные нарушения и связанные с ними токсические и гипоксические воздействия при соматических заболеваниях в сочетании с дисрегуляцией гомеостаза, особенно в раннем возрасте, могут

приводить к нарушению нервной системы и поддержке психоречевого развития детей [5].

Литература

1. Благосклонова Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография /Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. – М.: Медицина, 1994. – 206 с.

2. Жирмунская Е.А., Лосев В.С., Электроэнцефалография в клинической практике. – М.: Медицина, 1997. – 118 с.

3. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. – 272 с.

4. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Педиатрическая фармакология, 2011. – Т. 8. – № 5 – С. 37-41.

5. Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Намазова Л.С., Тимофеева А.Г. и др. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. // Пособие для врачей. М.: 2008. – 54 с.

6. Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. Методы диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста. Москва, 1996. – 71 с.

7. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. Москва, 2003. – 368 с.

8. Johnson C.P., Blasco P.A. Infant growth and development // Pediatrics in Review. – 1997. – Vol. 18. – P. 224-242.

Новые возможности терапии нейропсихологических нарушений у пациентов на ранней стадии болезни паркинсона

И.А. Вереютина¹, Е.Ю. Журавлева¹, С.Н. Иллариошкин², Н.Ф. Мясоедов³

¹ФГБУ «Поликлиника №4» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, ³ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН

Целью исследования являлась сравнительная оценка клинических особенностей немоторных нарушений на ранней стадии развития болезни Паркинсона на фоне курсового применения пептидного препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные». На фоне использования препарата отмечается улучшение в первую очередь показателей эмоционально-личностного характера, в меньшей степени – когнитивных. В группе пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона позитивный эффект наступал быстрее и был более отчетлив, чем у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания. «Селанк 0,15% раствор капли назальные» при использовании у пациентов на I и 1,5 стадиях заболевания по функциональной шкале Хен-Яра оказался более эффективным, чем у пациентов со стадией 2 по Хен-Яру, что свидетельствует о более высоких пластических возможностях ЦНС на наиболее ранних этапах болезни Паркинсона. Применение препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные» у пациентов с нейропсихологическими нарушениями на ранних стадиях болезни Паркинсона улучшает показатели качества жизни и, возможно, способствует предупреждению прогрессирования заболевания, что требует дальнейших исследований. Представляется важным отсутствие у данного препарата таких побочных эффектов, как седация, сонливость, миорелаксация, эйфория, свойственных другим анксиолитикам.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранние стадии, диагностика, немоторные нарушения при болезни Паркинсона, пептидный анксиолитик.

The objective of the research was the comparative estimation of the clinical features of non-motor disorders at early stages of Parkinson's disease while using a course of peptide drug «Selank – 0,15 % a nasal drop solution». While using the drug, first of all we noticed the improvement of all indicators of emotional-personal characteristic, to a lesser degree – cognitive characteristic. In the group of patients with the trembling form of Parkinsonism, the positive effect came faster and was more distinct, than in patients with the akinetic-rigid form of the disease. «Selank 0,15 % the nasal drop solution» in use with patients at 1 and 1,5 stages of the disease on a functional scale of Hen-Yara has appeared to be more effective in comparison with a stage 2 on Hen-Yaru, which testifies the higher plastic possibilities of CNS at the earliest stages of Parkinson's disease. The use of the drug «Selank of 0,15 % a nasal drop solution» in patients with diagnosed neuropsychological disorders at early stages of Parkinson's disease, improves the indicators of quality of life and, probably, prevents the progression of the disease, but that demands further researches. The absence in this given drug of such side-effects as sedation, sleepiness, myorelaxing effect and euphoria which are inherent to other anxiolytic drugs.

Key words: Parkinson's disease, early stages, diagnosis, non-motor disorders in Parkinsonism, peptide anxiolytic.

В настоящее время актуальность изучения различных аспектов терапии болезни Паркинсона не вызывает сомнения. Поскольку данная патология характеризуется широким спектром не только двигательных, но и нервно-психических нарушений, последние оказывают значительное

негативное влияние на повседневную активность пациентов [4, 6, 7, 9, 10, 15, 16, 21]. В некоторых случаях депрессия и мнестическое снижение опережают манифестацию двигательных расстройств. Эмоционально-аффективные нарушения сопровождают все стадии болезни Паркинсона, их ча-

стота и выраженность увеличиваются по мере нарастания тяжести и длительности заболевания [1–3, 13, 14, 18, 22, 25, 28]. Стандартные противопаркинсонические средства дают сравнительно короткий, ограниченный эффект (компенсирующая терапия) и воздействуют в основном на двигательную сферу пациента; при этом они не влияют на течение болезни [23, 24, 26]. Нерешенной остается задача предотвращения дальнейшей гибели дофаминовых нейронов среднего мозга (нейропротекция). Одной из значимых перспектив в лечении болезни Паркинсона, как и других нейродегенеративных заболеваний, является использование разнообразных пептидных соединений, обладающих широким спектром регуляторных и нейропротективных функций [5, 12]. В связи с этим новые возможности влияния на естественное течение болезни Паркинсона связаны с применением недавно разработанного отечественного пептидного препарата «Селанк 0,15% раствор капли назальные» (далее по тексту – селанк).

Селанк является синтетическим гептапептидом (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин). В опытах на экспериментальных моделях тревожных состояний, вызванных эмоциогенными стресс-индуцирующими агентами или ситуациями, у селанка выявлено отчетливое анксиолитическое действие без побочных эффектов, свойственных известным анксиолитикам. Определено, что анксиоселективное действие селанка сочетается с активирующим действием на мнестические и когнитивные функции мозга [8]. Показано, что улучшение процессов обучения и памяти наряду с отсутствием нежелательных побочных эффектов является преимуществом и дополнительным важным отличием пептидного селанка от известных транквилизаторов. Селанк активировал процессы обучения и памяти (фиксацию, консолидацию, воспроизведение) у интактных животных [11, 19].

При клиническом изучении препарата селанк в качестве анксиолитика установлено, что по спектру психотропной активности он принципиально отличается от типичных бензодиазепинов отсутствием седативного, гипнотического и миорелаксирующего действия [17, 20, 27]. Препарат хорошо переносится больными, в ходе исследования у него не выявлено побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о высокой избирательности анксиолитического действия препарата, что составляет основу его успешного терапевтического применения при разных по структуре тревожных расстройствах. Применение препарата селанк у пациентов с болезнью Паркинсона представляет научный и практический интерес.

Цель исследования – сравнительная оценка клинических особенностей эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений на ран-

ней стадии развития болезни Паркинсона на фоне курсового применения препарата селанк.

Характеристика больных и методы исследования

В исследование включили 60 больных с начальной стадией болезни Паркинсона, которым было проведено лечение препаратом селанк. У 20 из 60 пациентов имела место дрожательная форма болезни Паркинсона, еще у 20 пациентов – акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона и у 20 пациентов – смешанная форма. У всех больных болезнь Паркинсона сопровождалась эмоционально-аффективными нарушениями. Возраст больных был старше 40 лет, что позволило исключить ранние и ювенильные варианты первичного паркинсонизма. Длительность заболевания составила от 2 мес до 1,5 лет. Селанк назначали в стандартной суточной дозе 1350 мкг (18 капель – 0,9 мл) интраназально, в течение 3 нед.

Контроль за клиническим состоянием больных проводили каждые 7 дней, заключительное тестирование осуществлялось через 2 нед после окончания 3-недельной терапии. Для оценки состояния больных использовали стандартный нижеследующий набор шкал, применяющейся в международной практике при исследовании пациентов с паркинсонизмом.

1. Функциональная шкала Хен и Яра (Hoehn, Jahr, 1967) в модификации Lindvall и соавт. (1989), предназначенная для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. В исследуемой группе у 31 пациента диагностирована стадия 1, у 16 – стадия 1,5 и у 13 пациентов – стадия 2.

2. Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона – UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Fahn et al., 1987).

3. Опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory) (Beck et al., 1961).

4. Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton, 1959).

5. Шкала Спилбергера – определение уровня ситуативной и личностной тревожности (State-Trait Anxiety Inventory) (Spielberger et al., 1970).

6. Серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга (Frontal Assessment Battery) (Dubois et al., 1999).

7. Минимальная шкала оценки умственного состояния – MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein et al., 1975).

8. Опросник когнитивной недостаточности (Cognitive Failures Questionnaire) (Broadbent et al. 1983).

9. Восстановление локуса контроля (Recovery Locus of Control) – опросник разработан как инструмент косвенной оценки уровня мотиваций больного к восстановлению (Patridge, Johnstone, 1989).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) [19].

Результаты и обсуждение

В результате применения препарата селанк у пациентов с болезнью Паркинсона отмечена положительная динамика в отношении эмоционально-аффективных нарушений во всех трех исследованных клинических группах — при дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной формах заболевания (рис. 1–3). Однако в зависимости от формы и тяжести заболевания эффект препарата наступал в разное время.

Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека в общей группе пациентов с болезнью Паркинсона варьировала от 4 до 34 баллов (средняя — $27,0 \pm 8,5$ балла). Через 1–2 нед от начала приема препарата селанк отмечено появление тенденции к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики (см. рис. 1).

Так, у пациентов с депрессией средней степени (от 20 до 34 баллов по шкале Бека) в большинстве случаев зафиксировано снижение показателей до 19 баллов, что соответствует уровню легкой депрессии, а у пациентов с выраженной депрессией в эти же сроки зафиксировано снижение показателей по шкале Бека до 33 баллов, что соответствует уровню умеренной депрессии. В подгруппе больных с 2-й стадией заболевания по функциональной шкале Хен и Яра выраженность депрессивной симптоматики была выше, чем в

стадии 1, — соответственно $31,25 \pm 3,41$ балла против $20,03 \pm 7,39$ балла. Однако эффект от использования селанка у пациентов во 2-й стадии был столь же отчетлив, что и у пациентов с 1-й стадией и меньшей выраженностью депрессии: в обеих подгруппах выявлено снижение уровня депрессивной симптоматики по шкале Бека в среднем на 5–7 баллов. Важно отметить, что максимальная положительная динамика прослеживалась при проведении заключительного тестирования (через 2 нед после окончания приема препарата), что свидетельствует о долговременных благоприятных тенденциях, реализуемых в клинике при курсовом лечении селанком. Аналогичные тенденции к уменьшению выраженности депрессивной симптоматики при лечении препаратом селанк отмечены и при оценке результатов тестирования по шкале депрессии Гамильтона (см. рис. 2).

Оценка реактивной тревожности по шкале Спилберга у пациентов с болезнью Паркинсона варьировала от 17 до 45 баллов, в среднем составила $29,35 \pm 9,3$ балла. У 27 (45%) человек отмечался низкий уровень реактивной тревожности, у 24 (40%) больных — умеренный, у 9 (15%) больных — высокий. В то же время низкий уровень личностной тревожности отмечался у 11 (18%) больных, умеренный — у 35 (58%), высокий — у 14 (24%). В среднем по группе уровень личностной тревожности был выше, чем уровень реактивной тревожности. Терапия препаратом селанк в течение 3 нед дала положительный эффект преимущественно в отношении личностной тревожности (см. рис. 3), тогда как показатели реактивной тревожности претерпели менее значимые изменения.

В ходе исследования оценивался уровень мотивации больных к улучшению своего состояния (восстановление локуса контроля). Тест основан на учете мнения пациента относительно его собственной роли в процессе улучшения своего состояния. Если до использования селанка уровень мотивации оценивался преимущественно как средний (28–30 баллов), то после курса терапии указанным препаратом у пациентов отмечалось

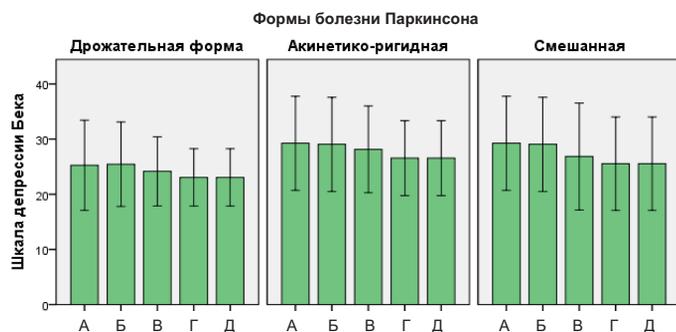


Рис. 1. Динамика депрессивных расстройств у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (опросник Бека, баллы).
Здесь и на рис. 2, 3, 5: А – скрининг, Б – 1-я неделя, В – 2-я неделя, Г – 3-я неделя, Д – через 2 нед после завершения курса лечения. Столбики ошибок: +/- одно стандартное отклонение.

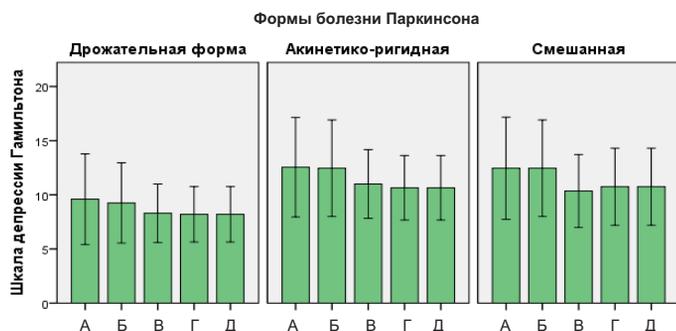


Рис. 2. Динамика депрессивных расстройств у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (шкала Гамильтона, баллы).

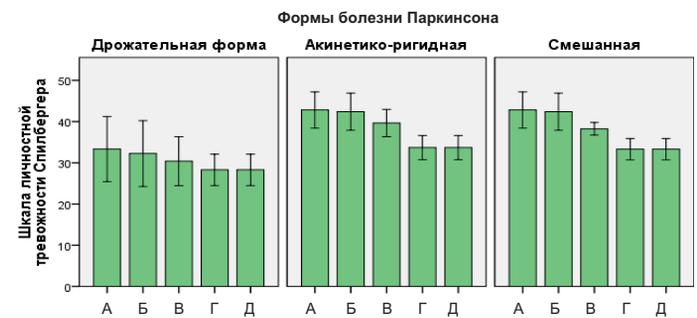


Рис. 3. Динамика тревожных расстройств (личностная тревожность) у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (шкала тревожности Спилберга, подраздел личностной тревожности, баллы).

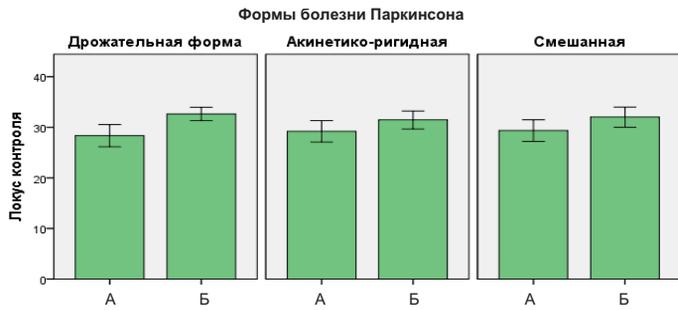


Рис. 4. Динамика уровня мотивации к достижению улучшения собственного состояния у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (восстановление локуса контроля, баллы). А – скрининг, Б – 3-я неделя лечения.

нарастание стремления к улучшению состояния (32–33 балла) (рис. 4).

У обследованных пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона были выявлены умеренные интеллектуально-мнестические расстройства. Максимальные отклонения обнаруживались при выполнении тестов на память, внимание, психомоторные, зрительно-пространственные и регуляторные функции, при этом отмечено, что общий уровень интеллекта существенно не страдает. При оценке лобной дисфункции – наиболее значимой составляющей когнитивных нарушений «паркинсонического» типа – у 12 пациентов обнаружены изменения, касающиеся динамического праксиса (выполнение лишь одной серии движений совместно с врачом – 1 балл) и усложненной реакции выбора (не более 2 ошибок – 2 балла). После 3 нед приема препарата селанк у 10 пациентов отмечалась положительная динамика в отношении динамического праксиса (могли самостоятельно повторить 2 серии движений), тогда как задания на усложненную реакцию выбора выполнялись с прежним результатом (2 балла). Зафиксировано сохранение положительной динамики при проведении заключительного тестирования (через 2 нед после окончания приема селанка) (рис. 5).

Нами проводилась оценка динамики состояния пациентов в зависимости от формы болезни Паркинсона и, в частности, при сопоставлении двух наиболее отличающихся фенотипических вариантов заболевания – дрожательного и акинетико-ригидного. При дрожательной форме на фоне терапии препаратом селанк умеренное снижение тревожности, депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений, а также нарастание мотивации к выздоровлению отмечались постепенно и равномерно с 1-й по 3-ю неделю лечения. У пациентов данной подгруппы в стадии 1 достигнутый эффект был стабильным, а в стадиях 1,5 и 2 по шкале Хен–Яра антидепрессивный эффект селанка (по шкале Гамильтона) и его влияние на мнестическое снижение (по данным когнитивного опросника) оказывались менее стойкими и в

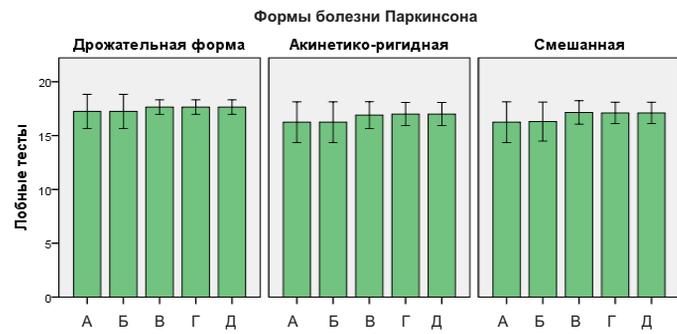


Рис. 5. Динамика лобной дисфункции у пациентов с различными формами болезни Паркинсона на ранней стадии в процессе лечения препаратом селанк (баллы).

течение итогового 2-недельного наблюдения происходил определенный (хотя и не полный) возврат указанной симптоматики к исходному уровню. Отдельно следует отметить, что на фоне лечения селанком в данной группе пациентов было зарегистрировано уменьшение выраженности тремора к концу 3-й недели терапии. Определение уровня дрожания проводилось в рамках шкалы UPDRS, что позволило выявить положительную динамику в 1–2 балла (преимущественно у пациентов с 1-й стадией заболевания по Хен–Яру).

Динамика симптомов при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона на разных стадиях заболевания была несколько иной. В данной подгруппе антидепрессивный эффект препарата наблюдался в основном не сразу, а со 2–3-й недели лечения. Как и при дрожательной форме, у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона в наиболее ранней стадии (стадия 1 по Хен–Яру) достигнутая положительная динамика сохранялась по крайней мере 2 нед после окончания терапии, тогда как в более тяжелых случаях (стадии 1,5 и 2) эффект терапии оказался менее стойким – через 2 нед после окончания лечения селанком наблюдалось отчетливое нарастание симптоматики. Что касается когнитивных расстройств, то, как видно на рис. 5, исходные показатели когнитивных функций у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона были заметно хуже по сравнению с таковыми при дрожательной форме, что подтверждает данные литературы [1, 4, 8] о более неблагоприятном течении акинетико-ригидной формы заболевания с точки зрения выраженности и темпов прогрессирования когнитивных нарушений и деменции. Достигнутое улучшение показателей лобных тестов у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона (в частности, показателей динамического праксиса, простой и сложной реакций выбора) после 2 нед использования препарата селанк наблюдалось только для стадий 1,5 и 2 по функциональной шкале Хен–Яра, а в подгруппе со стадией 1 изменений показателей лобных тестов не отмечено.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования нами установлено, что у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона терапия селанком сопровождается улучшением в первую очередь показателей эмоционально-личностного характера и в несколько меньшей степени — интеллектуально-мнестического. Это подтверждает нейрометаболические и анксиолитические свойства селанка и, учитывая хорошую переносимость препарата, дает возможность активно использовать его в терапии нервно-психических расстройств при болезни Паркинсона.

Как показали наши исследования и работы других авторов, по мере развития болезни Паркинсона четко проявляются нарушения регуляторных функций [5, 8]. На этом фоне применение препарата селанк позволяет пациентам более адекватно планировать и контролировать свою деятельность, а также реагировать на события окружающей действительности и реализовывать имеющиеся знания. В ходе исследования установлено, что в группе пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона селанк оказался эффективен преимущественно в отношении тревожной и депрессивной симптоматики уже на 1-й и 2-й неделе использования, в то же время у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания положительная динамика со стороны аффективной сферы отмечалась несколько позже (к 3-й неделе). Стабильность достигнутого эффекта определялась стадией болезни по Хен—Яру и была особенно высокой (по крайней мере в течение 2 нед после окончания терапии) в максимальной ранней (1-й) стадии.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что селанк при его назначении пациентам с выявленными нейропсихологическими нарушениями на ранних стадиях болезни Паркинсона может способствовать предупреждению прогрессирования заболевания и, продлевая фазу трудоспособности пациентов, повышать показатели качества жизни. Однако для подтверждения такого нейропротективного потенциала препарата требуются дальнейшие проспективные исследования.

Литература

1. Артемьев Д.В., Глозман Ж.М. «Достижения в нейрогеритри». Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. — М., 1995. — С. 46-60.
2. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В. и соавт. // Вестн. МГУ, Психология. — 1994. — №3. — С. 25-36.
3. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В., Ковязина М.С. // Вестн. Моск. Универ. Серия 14. Психология. 1994. — 3. — С. 25-36.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕД пресс-информ, 1999.
5. Гомазков О.А. // Успехи физиологических наук 2005. Том 36. - №2. - С. 22-37.

6. Захаров В.В. Нарушение мнестической функции при паркинсонизме: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
7. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2003. - 8(2). - С. 11-16.
8. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2008. - Т. 108. - №4. - С. 38-49.
9. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
10. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Иванова-Смоленская И.А. и др. Генетическая гетерогенность первичного паркинсонизма. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М., 2008. — С. 60-63.
11. Козловская М.М., Семенова Т.П., Медвинская Н.И. // In: Neurologia Medikal. M. 1998. - 6. -N2. -P.62.
12. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. // Успехи физиологических наук. - 2010. - Т. 41. - №2. - С. 3-26.
13. Левин О.С., Смоленцева И.Г., и др. // Неврологич. журн. - 2004. — 3. — С. 31-7.
14. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Наймушина Т.В. // Неврологич. журн. — 2002. № 5. — С. 21-8.
15. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
16. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М: Миклош, 2006.
17. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Бочкарев В.К. и др. // Соц. и клин. психиатрия. 2003. - №4. - С. 28-36.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006, с. 312.
19. Середенин С.Б., Козловская М.М., Семенова Т.П. и соавт. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995. - Т. 58. №6. - С. 3-6.
20. Телешова Е.С., Бочкарев В.К., Сюняков Т.С., Бугаева Т.П., Незнамов Г.Г. // Психиатрия. - 2010. - №4. - С. 26-35
21. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстапирамидные расстройства. М: МЕДпресс-информ, 2002.
22. Brown R.G., Marsden C.D. // In: C.D.Marsden, S.Fahn (Eds). Movement disorders 2. — Cambridge: Butterworth Heinemann, 1987. — P. 99-123.
23. Clarke C.E. // Mov. Disord. 1995. - V. 10. - P. 250-256.
24. Ischiropoulos H., Beckman J. // J. Clin. Invest. - 2003. — 111.- P. 163-169.
25. Klaassen T. // J. Neuropsychiatry, Clin. Neurosci. — 1995. — Vol. 7. — P. 281-286.
26. Less A.J. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2002. -V. 73. - P. 607-610.
27. Seredenin S.B., Kozlovsky I.I. // Journ. Of European Neuropsychopharmacology. 2000. - V.10. - Suppl.2. - P. 70-71.
28. Starkstein S.E., Preziosi T.J., Bolduc P.L. et al. // J. Nerv. Mental. Dis. — 1990. — Vol. 178. — P. 27-31.

Диагностическая видеонистагмография у пациентов с головокружением на фоне цереброваскулярных заболеваний

И.Н. Тоболов, Е.В. Дорофеева, М.А. Железнова, В.С. Бугаев, Н.Э. Дорощенко, Д.П. Денисов
ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией и другими цереброваскулярными заболеваниями часто предъявляют жалобы на головокружение. Проведение видеонистагмографии позволяет уточнить вид головокружения и проводить патогенетически обоснованную терапию.

Ключевые слова: видеонистагмография, цереброваскулярные заболевания, головокружения.

Patients with discirculatory encephalopathy and other cerebrovascular disorders quite often complain of dizziness. Diagnostic videonistagmography in such patients allows to better define the type of dizziness and to prescribe pathogenetically grounded therapy.

Key words: videonistagmography, cerebrovascular disorders, dizziness.

Цереброваскулярные заболевания представляют одну из самых распространенных групп болезней нервной системы. Дисциркуляторная энцефалопатия, в основе патогенеза которой лежит хроническая недостаточность мозгового кровообращения, является наиболее частой нозологией из этой группы. Комплекс жалоб, которые больной предъявляет врачу-неврологу при первичном осмотре, как правило, включает жалобы на головокружение. При этом головокружение может быть ведущей жалобой при вестибулярной дисфункции. Головокружением может проявляться около 80 заболеваний: неврологических, психических, сердечно-сосудистых, офтальмологических, оториноларингологических и др. [2, 4–6, 8, 9].

Описывая свои ощущения, называемые «головокружением», пациенты говорят о «вращении», «падении в бездну», «дурноте», «потемнении в глазах», «предобморочном состоянии». Принято разделять головокружения на системные (ощущение вращения, движения, падения, раскачивания собственного тела или окружающей обстановки) и несистемные (чувство дурноты, «тумана», «тяжести», «легкости» в голове, ощущение надвигающейся потери сознания). Нередко пациенты называют головокружением нарушение равновесия, неустойчивость при ходьбе, неустойчивость в положении стоя. Головокружение может сопровождаться тошнотой, рвотой, повышенной потливостью, нарушением слуха, ощущением звона или шума в ушах [4, 7, 8, 10].

В зависимости от превалирующих жалоб пациента можно предположить поражение центрального или периферического отдела вестибулярной системы. При поражении вестибулярных ядер в стволе головного мозга, их собственных связей, а также связей с мозжечком, глазодвигательными ядрами, корой головного мозга, медиального продольного пучка при нарушении вестибулоспинальных связей говорят о центральном вестибулярном (системном) головокружении [4, 6, 7, 10].

Поражение сенсорной части вестибулярной системы (элементы ампулярного аппарата, преддверия, вестибулярного ганглия) вестибулярного нерва приводит к возникновению периферического вестибулярного головокружения [2, 3].

Несистемные головокружения отмечаются при неврозах, ортостатической гипотонии, гипогликемии.

Видеонистагмография (ВНГ) является ценным методом обследования больных с головокружением, так как дает возможность получить большое количество информации, объективно оценить состояние вестибулярного аппарата, дифференцировать периферические и центральные поражения вестибулярного анализатора с установлением стороны поражения [1].

ВНГ представляет собой неинвазивный компьютерный метод наблюдения, записи и анализа движений глаз (нистагма). При ВНГ с помощью надеваемых на голову пациента специальных очков со встроенными в них бинокулярными инфракрасными видеокамерами проводится высокоточная съемка и запись горизонтальных, вертикальных и вращательных движений глазных яблок с открытыми глазами и в темноте, которая затем обрабатывается специальными программными алгоритмами, позволяющими точно проанализировать характер нистагма. Программное обеспечение позволяет измерить и проанализировать как быстрый, так и медленный компонент горизонтального и вертикального нистагма.

ВНГ — безопасный метод, однако имеющий свои противопоказания. ВНГ не проводится при острых или обострении хронических заболеваний наружного и среднего уха, при тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, при серных пробках, при психических заболеваниях.

ВНГ включает проведение нескольких тестов: спонтанный нистагм (запись неспровоцирован-

ных движений глаз), фиксированный взгляд (движения глаз при фиксированном взгляде на цели), плавное слежение (слежение за целью с постоянной скоростью движения), тест саккад (слежение за целью со скачкообразной скоростью), оптокинетический (слежение за различными изображениями-стимулами с различной скоростью и направлением движения).

Проводится также битермальный калорический тест, который позволяет получить информацию о движении глаза при прямой тепловой стимуляции вестибулярного аппарата. Тест выполняют с помощью специального прибора – воздушного или водного калоризатора. Исследование проводят в два этапа: холодная калоризация с температурой раздражения 30°C и теплая калоризация с температурой раздражения 44°C. Все время исследования пациент находится в положении полулежа с надетыми видеоочками. Записанные данные анализируются для получения информации о гипо-, нормо- или гиперрефлексии, скорости медленной фазы и частоте ударов нистагма и отображаются в виде различных стандартных диаграмм.

Современное отоневрологическое обследование включает также аудиологическое обследование – аудиометрию, надпороговые тесты, импедансометрию.

Анализ ежегодных данных за 2010–2012 гг. по нозологическим формам пролеченных в отделении неврологии пациентов показал, что 66–69% пролеченных – это пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, церебральные сосудистые кризы, дисциркуляции мозгового кровообращения, острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, последствия острого нарушения мозгового кровообращения).

Средний возраст больных с цереброваскулярными заболеваниями, наблюдавшихся в нашем отделении, 64 года (МО = 54).

У большинства этих пациентов имелись проявления недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе.

Недостаточность кровоснабжения в бассейне позвоночных артерий может быть обусловлена разными причинами. Наиболее часто неврологам приходится сталкиваться с патологией сосудов (атеросклероз позвоночных артерий, стенозы, окклюзии, петлеобразные извитости, тромбозы) и экстравазальной вертеброгенной или миогенной компрессией сосудов на уровне шейного отдела позвоночника (остеофиты, грыжа диска, напряжение мышц шеи). Более редкими, но не менее серьезными причинами могут являться хлыстовые травмы шеи (как правило, в результате ДТП или падения), особенности строения и аномалии развития сосудов (гипо-, аплазия по-

звоночной артерии) и позвоночника (аномалии Киммерли, Клиппеля–Фейля, Арнольда–Киари и др.) [6, 11].

В нашем отделении в 2012–2013 гг. наблюдалось 325 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, предъявлявших жалобы на головокружение. Средний возраст этих пациентов 66 лет. Женщин было несколько больше, чем мужчин (175 и 150 соответственно).

Головокружение – одна из самых частых жалоб пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. 40–45% пациентов этой группы предъявляют жалобы на состояние, которое они характеризуют словом «головокружение». При этом они также обычно отмечают шаткость и неустойчивость при ходьбе, дискоординацию. Характерна еще одна жалоба, которую предъявляют неврологу некоторые пациенты с головокружением, это беспокоящий их звон или шум в ушах и голове (тиннитус).

При первичном осмотре в неврологическом статусе у этих пациентов в 35–37% случаев выявлена атаксия (шаткость и неустойчивость при ходьбе с открытыми и закрытыми глазами, в пробе тандемной ходьбы, неустойчивость в простой и/или усложненной позе Ромберга). У 13% больных при первичном осмотре выявлен нистагм.

Из сопутствующих заболеваний у этих пациентов отмечались гипертоническая болезнь, нейро-сенсорная тугоухость, бронхиальная астма, сахарный диабет, остеохондроз позвоночника.

Все пациенты с цереброваскулярными заболеваниями проходили комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включавшее общий и биохимический анализы крови, ЭКГ, ЭЭГ, РЭГ, ЦДС, консультацию окулиста, большинству проводилось нейровизуализационное исследование головного мозга (МСКТ или МРТ).

Отоневрологом обследовано 37 пациентов с жалобами на головокружение, им была также проведена диагностическая видеонистагмография. В ФГБУ ОБП это исследование выполняется отоневрологом с использованием видеосистемы «VO425» (INTERACOUSTICS) и воздушного калоризатора Heinemann.

Средний возраст этих пациентов 57 лет, обследовано 17 мужчин и 20 женщин.

При комплексном лабораторно-инструментальном обследовании пациентов получены следующие данные. Повышение уровня холестерина/триглицеридов обнаружено у 15 (40,5%) больных. У 31,8% больных выявлены признаки дисциркуляторной энцефалопатии при МРТ/КТ головного мозга. При ЦДС БЦА критических стенозов не было выявлено ни разу. У 19 (51,4%) пациентов обнаружен комплекс интима-медиа >1,0 и/или стеноз левой общей сонной артерии 18–20%. В 91,9% случаев (34 пациента) наблюдалась извитость внутренних сонных артерий и/или асимметрия позвоночных арте-

рий. В большинстве наблюдений на РЭГ выявлены гипертонус сосудов, снижение пульсового кровенаполнения, нарушение венозного оттока, вертебральные влияния.

По результатам отоневрологического обследования с использованием ВНГ были выявлены признаки различных видов головокружений: у 13 (35,1%) пациентов – центральное головокружение, у 7 (18,9%) пациентов – периферическое, у 5 (13,5%) – смешанное. В 12 (32,4%) случаях при ВНГ не выявлено признаков поражения периферического или центрального звена вестибулярного анализатора.

В ряде случаев отсутствия патологических изменений при ВНГ у пациентов имело место постуральное фобическое расстройство, проявляющееся психогенным головокружением, но эта тема требует дальнейшего исследования.

Данные, полученные при диагностической ВНГ, позволили более дифференцированно подойти к лечению пациентов с жалобами на головокружение.

Комплексное медикаментозное лечение пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, у которых, помимо жалоб на головокружение, имелись и другие проявления дисциркуляторной энцефалопатии, включало вазоактивные препараты (в 100% случаев), ноотропы и нейрометаболики (90%), антиоксиданты (90%), дезагреганты (80%), бетасерк (50%). Пациентам с гипертонической болезнью подбирали и проводили адекватную гипотензивную терапию. Всем пациентам с жалобами на головокружение назначали лечебную гимнастику (комплекс упражнений при вестибулярных нарушениях), проводившуюся под наблюдением врачей и методистов ЛФК.

После комплексного лечения все больные с вестибулярными нарушениями выписаны с улучшением: улучшалась устойчивость походки, регрессировало головокружение. Самой стойкой жалобой, сохранявшейся у пациентов и к моменту выписки из стационара, оставалась, как правило, жалоба на шум или звон в ушах. Его уменьшение наступало обычно уже на амбулаторном этапе лечения, на фоне продолжения приема рекомендованных медикаментов.

Выводы

1. Поскольку головокружение является одной из частых причин обращения к врачу-неврологу и может представлять собой симптом ряда опасных, но курабельных заболеваний, в целях улучшения

диагностики важно проведение тщательного сбора анамнеза, анализа жалоб пациентов, использование специальных анкет, а также применение инструментальных видов обследования.

2. Videонистагмография является современным, безопасным, информативным методом обследования пациентов с жалобами на головокружение, позволяющим дифференцировать виды и уровни поражения вестибулярного анализатора.

3. Комплексное обследование пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, часто в первую очередь предъявляющих жалобы на головокружение, позволяет врачу-неврологу проводить патогенетически обоснованную медикаментозную терапию, избегая полипрогмазии.

4. Обязательным компонентом комплексной терапии пациентов с вестибулярными нарушениями является лечебная вестибулярная гимнастика.

5. Необходимым компонентом в обследовании пациентов с головокружением должна быть стабилметрия, которая также позволяет проводить лечебно-тренирующие занятия.

Литература

1. Бабенкова И. Г., Говорун М. И. // *Вестн. оторинолар.* – 2012. – № 4. – С. 26–28.
2. Замерград М.В. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2009. – №1. – С. 14–18.
3. Замерград М.В., Парфенов В.А., Мельников О.А. // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* – 2008. – № 11. – С. 86–92.
4. Замерград М.В. // *Рос. мед. журн. Кардиология.* – 2007. – № 9. – С. 769–773.
5. Севастьянова Ю. С. *Коррекция головокружения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Оренбург. – 2004.
6. Шмырев В.И., Васильев А.С., Морозов С.П. // *Фарматека.* – 2009. – № 12. – С. 85–90.
7. *Болезни нервной системы. Ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина.* – 2007. – Т. 1. – С. 125.
8. *Головокружение. Под ред. М.Р. Дикса, Дж.Д. Худа. М.: Медицина.* – 1989. – 480 с.
9. Корсунская Л.Л., Мещерякова А.В. // *Крымский терапевтический журнал.* – 2013. – №1(20). – С. 53–57.
10. T. Brandt, M. Dieterich, M. Strupp. *Vertigo and dizziness.* – М., 2009. – 200 с.
11. Drachman D.A. // *J. A. M. A.* – 1999. – V. 2. – № 4. – P. 33–44.

Мигрень: нейрофизиологические подходы к диагностике

Т.Г. Маховская², Н.Е. Багаева¹, Д.Ю. Очинский¹, Н.В. Платонова¹

¹ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Изложены современные патогенетические аспекты, особенности нейрофизиологической диагностики мигрени. Обоснована нейровегетативная объективизация клинических проявлений мигрени.

Ключевые слова: мигрень, кардиоинтервалография, вызванные потенциалы, электроэнцефалография.

The authors describe modern migraine pathogenetic aspects as well as peculiarities of neurophysiologic migraine diagnostics. Neurovegetative objectivization of migraine clinical symptoms is grounded in the article too.

Key words: migraine, cardiointervalography, evoked potentials, electroencephalography

Актуальность мигрени. Всемирная организация здравоохранения включила мигрень в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов. По результатам популяционного исследования взрослого городского населения в России в 2004 г. распространенность мигрени составила 14,05% (женщины/мужчины 3:1) [11]. Данные многочисленных популяционных исследований мигрени в странах Западной Европы, США показали сходные результаты [28, 34]. Мигренью страдают люди трудоспособного возраста, что приводит к значимым государственным экономическим потерям (70% от потерь вследствие всех головных болей), большая часть которых вызвана снижением продуктивности работы и составляет [36]. Частота приступов, длительность и последствия в виде эмоциональных переживаний, снижения интеллектуальной и физической работоспособности, межличностные изменения снижают качество жизни [4, 29].

Патогенез мигрени. В реализации заболевания принимают участие нервный, сосудистый и эндокринно-гуморальный факторы, что объясняет клинический полиморфизм мигрени.

В настоящее время изучается целый спектр генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии, регуляции артериального давления и тонуса сосудов, метаболизме глюкозы. Заболевание чаще наследуется по материнской линии. Наследуются особенности нейрогуморального регулирования и физиологического реагирования на гомеостаз и внешние факторы. Генетически детерминирована дисфункция неврогенной вазомоторной регуляции [14, 18].

При первичных формах головной боли имеют значение дисфункция центральных систем, влияющих на восприятие боли и периферические механизмы: раздражение болевых рецепторов твердой мозговой оболочки, артерий основания мозга, вен, венозных синусов, наружной сонной артерии, черепных нервов, верхних шейных корешков, мышц основания черепа и шеи.

Церебральная дисциркуляция в продроме и ауре приступа не сопровождается болью [16]. Аура обусловлена вазоконстрикцией, уменьшением регионального мозгового кровотока на 20–60%, развитием ишемии участка мозга, а в болевой фазе – дилатацией экстракраниальных ветвей наружной сонной артерии. Головная боль пульсирующего характера обусловлена периодическим растяжением паретичной сосудистой стенки в такт сокращениям сердца, увеличением амплитуды пульсации и активацией болевых рецепторов [10]. Вазоконстрикция и церебральная ишемия во время ауры или продромы подтверждаются у больных мигренью наличием на компьютерной томограмме множественных мелких кист после мелких инфарктов, атрофии мозгового вещества, расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств [8].

Без участия афферентных нервных волокон тройничного нерва нельзя объяснить основной симптом мигрени – головную боль. Его волокна, подходящие к церебральным сосудам, получили название «тригеминоваскулярная система» [32, 33]. Основным образованием, первично перерабатывающим ноцицептивную информацию от лица и головы, является каудальное ядро тройничного нерва [30]. Сенсорные волокна тройничного нерва содержат вазоактивные нейропептиды, высвобождающиеся из периферических окончаний тригеминальных афферентов: субстанция Р, нейрокинин, кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП). Пептидергические сенсорные нервные волокна формируют плотную сеть вокруг кровеносных сосудов [37]. Подходя к артериальным сосудам, терминали афферентов чувствительных нервных волокон тройничного нерва высвобождают КГРП, способствующий выделению гистамина из тучных клеток твердой мозговой оболочки, что в свою очередь активирует афферентные волокна [26, 35]. Высвобождение нейропептидов нарушает гематоэнцефалический барьер, вызывает экстравазацию протеинов плазмы крови, асептическое воспаление сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов, высвобождение серотонина из

распадающихся тромбоцитов, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина, что вызывает вазодилатацию сосудов твердой и паутинной мозговых оболочек и создает основу для возникновения мигренозной головной боли [25]. Вещество P, нейрокинин вызывают увеличение проницаемости сосудистой стенки, способствуя плазменной протеиновой экстравазации, вазодилатации через эндотелиальные рецепторные механизмы, и продукцию эндотелиально-зависимого релаксирующего фактора (оксида азота).

Роль серотонинергической системы в патогенезе мигрени. При агрегации тромбоцитов наступает их разрушение с высвобождением вазоактивных веществ, тромбосана A_2 , B_2 , серотонина, обладающих вазоконстрикторной активностью и способностью повышать сосудистую проницаемость. Свободный плазменный серотонин, оказавшийся в избытке, выделяется с мочой. На высоте приступа мигрени наблюдается уменьшение содержания серотонина в гранулах тромбоцитов и его двукратное повышение в плазме крови [1]. Снижение серотонина в плазме влияет на развитие корковой депрессии [38].

Клиническая диагностика мигрени. В соответствии с Международной классификацией головных болей мигрень – это периодически повторяющиеся приступы интенсивной пульсирующей головной боли, локализующиеся чаще в одной половине головы (преимущественно в глазнично-лобно-височно-теменной области) и сопровождающиеся тошнотой (реже рвотой), свето- и звукобоязнью [24]. Выделяются мигрень без ауры; мигрень с аурой; типичная аура (с мигренозной головной болью, с немигренозной головной болью, без головной боли), семейная и спорадическая гемиплегическая мигрень; мигрень базилярного типа, ретинальная мигрень. В детском возрасте мигрени предшествуют циклические рвоты, абдоминальная мигрень, доброкачественное пароксизмальное головокружение. Осложнения мигрени: хроническая мигрень, мигренозный статус, персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт, припадок.

Для мигрени характерны повторяемость и стереотипность приступов. Наличие мигрени не исключает заболевания с вторичной головной болью. Тщательно собранный анамнез и оценка качества головной боли являются важнейшими факторами правильной постановки диагноза. Опросники обеспечивают оптимальное выявление истории головной боли [9]. При постановке диагноза следует опираться на диагностические критерии Международного общества по изучению головной боли [24]. В большинстве случаев объективный осмотр пациентов с мигренью не выявляет органических неврологических симптомов (они отмечаются у 3% пациентов), могут быть напряжение и болезненность перикраниальных мышц, вегетативная дисфунк-

ция: ладонный гипергидроз, синдром Рейно, повышенная нервно-мышечная возбудимость (симптом Хвостека) [13].

Клинические проявления мигрени состоят из 4 фаз: продрома, аура, головная боль (в течение которой проявляются ассоциированные симптомы), разрешение головной боли и постдромальный период [2].

Нейрофизиологическая диагностика. Электрофизиологические исследования больных мигренью выявляют изменения нейрональной активности в приступе и в межприступном периоде. Избыточная активность нейронов зрительной коры характеризуется как «мигренозный мозг», что проявляется снижением порога вызванной активности в первичной зрительной коре. Плотная группировка кортикальных нейронов (10% кортикальных нейронов сосредоточено в зрительной стриарной коре на 3% площади церебральной поверхности) вызывает изменение возбудимости зрительной коры [20].

В межприступном периоде у больных мигренью регистрируются зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) достоверно более высокой амплитуды [17, 23].

Исследование стволовых акустических вызванных потенциалов, амплитуда которых обратно пропорциональна активности центральной серотонинергической трансмиссии, показало, что мигрень может рассматриваться как хроническое гипосеротонинергическое состояние [23].

Нейровизуализационная диагностика. В основе нейрофизиологического механизма мигренозной ауры обсуждается феномен распространяющейся корковой депрессии (РКД). РКД – это движущаяся волна транзиторной деполяризации корковых нейронов, которая медленно распространяется из затылочных отделов коры вперед со скоростью 2–6 мм/мин, что приводит к длительному торможению нейрональной активности. У пациентов без ауры распространяющаяся депрессия и изменение церебрального кровотока протекают субклинически. Развитие зрительных или соматосенсорных симптомов во время ауры мигрени коррелирует с топографией и скоростью распространения волны корковой депрессии [6].

С помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга было показано, что РКД сопровождается умеренным снижением регионального мозгового кровотока, которое ниже уровня ишемического порога [22, 27].

Обоснование нейровегетативных методов диагностики при мигрени. Ветви сонной артерии и большинство церебральных и пиальных артерий иннервируются постганглионарными симпатическими волокнами верхнего шейного узла. Ауторегуляция мозгового кровообращения также обеспечивается симпатическими влияниями [5]. Для типичного мигренозного приступа более характерна «белая

мигрень» с побледнением лица в результате генерализованной симпатической реакции [14].

Парасимпатическая иннервация церебральных сосудов происходит из верхнего слюноотделительного ядра и в составе VII черепного нерва идет через крылонебный, ушной ганглий и каротидные периваскулярные сплетения к церебральным сосудам [7]. Парасимпатические нервные окончания выделяют ацетилхолин, оксид азота и другие нейрорепептиды, обладающие мощным вазодилаторным эффектом на сосуды твердой мозговой оболочки. Парасимпатические влияния на церебральную циркуляцию не зависят от ауторегуляции мозгового кровообращения. Автономная вегетативная иннервация краниальных сосудов и твердой мозговой оболочки осуществляется посредством тригеминопарасимпатического рефлекса [21]. Клинически активация тригеминально-автономного рефлекса проявляется парасимпатическими симптомами в виде усиления кровотока в бассейне наружной сонной артерии с ощущением прилива крови и покраснением лица, усилением потоотделения, ринореей, слезотечением [3].

Клиническое наблюдение. Б о л ь н а я У., 41 год, диагноз: мигрень без ауры (G43.0).

Пациентка обратилась с жалобами на приступообразные частые головные боли умеренной интенсивности, чаще возникающие в правой половине головы, затем диффузно распространяющиеся на всю голову, сопровождающиеся ощущением тяжести, тошнотой; метеотропность.

Подобными приступами головной боли пациентка страдает с 16-летнего возраста. Приступы носят стереотипный характер. В первые годы заболевания приступы были с частотой 1–2 раза в месяц, незначительное облегчение наступало после приема анальгетиков, головная боль купировалась после сна. Последние 3 года приступы стали регулярными с частотой 3–4 раза в месяц, длительностью до суток. На высоте головной боли пациентка отмечает свето- и звукобоязнь, усиление головной боли при выполнении минимальной физической нагрузки, подъеме по лестнице. Во время приступа предпочитает уединение, пытается заснуть. Приступы головной боли провоцируются голодом, недосыпанием, эмоциональными переживаниями, изменением погодных условий. Пациентка самостоятельно анальгетики для купирования приступов головной боли подобрать не смогла. Приступы полностью купируются, если пациентке удастся заснуть. В постприступном периоде несколько дней чувствует слабость, разбитость. Наследственность отягощена по материнской линии: бабушка пациентки страдала приступами мигрени.

Основной причиной обращения к врачу явилось нарастание частоты приступов в последние 3 мес до 5–6 в месяц, недостаточная эффективность анальгетиков для купирования головной боли.

Объективный осмотр. Общее состояние удовлетворительное, АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 78 в минуту. В соматическом статусе патологических расстройств не выявлено. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, сухожильные рефлексы с расширенной рефлексогенной зоной, постуральный тремор пальцев рук, сенсорных расстройств не выявлено. Дистальные отделы конечностей холодные.

Данные результатов параклинического исследования

МРТ головного мозга – незначительная наружная открытая гидроцефалия.

Эхоэнцефалография – расщепление основного сигнала, выраженные дополнительные сигналы.

Коротколатентные стволовые акустические вызванные потенциалы (КСАВП) (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП-4» «Нейрософт») – порог визуализации 42 дБ справа, 42 дБ слева. Основные пики визуализируются удовлетворительно, воспроизводятся в повторных пробах. Отмечается умеренное равномерное снижение латентностей с сохранением межпиковых интервалов, а также умеренное увеличение амплитуд основных пиков с преобладанием справа (рис. 1).

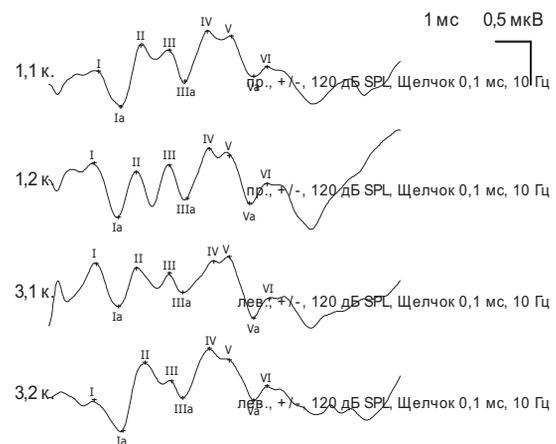


Рис. 1. Амплитуды КСАВП основных пиков: 1,1 к. и 1,2 к. – справа, 3,1 к. и 3,2 к. – слева.

Зрительные вызванные потенциалы (компьютерный электронейромиограф «Нейро-МВП-4» «Нейрософт») – при исследовании ЗВП на обращаемый шахматный паттерн основные пики визуализируются удовлетворительно, воспроизводятся в повторных пробах. Отмечается значительное увеличение амплитуд основных пиков – от 56,4 до 168,0% от референтных показателей (р.п.). Латентности основных пиков не превышают нормальных значений, межпиковые интервалы не увеличены, скорость проведения не нарушена (рис. 2).

Электроэнцефалография – общая электрическая активность дезорганизована и учащена, амплитуда альфа-ритма снижена, бета-ритм свыше 15 мкВ, регистрируются билатерально-синхронные колебания,

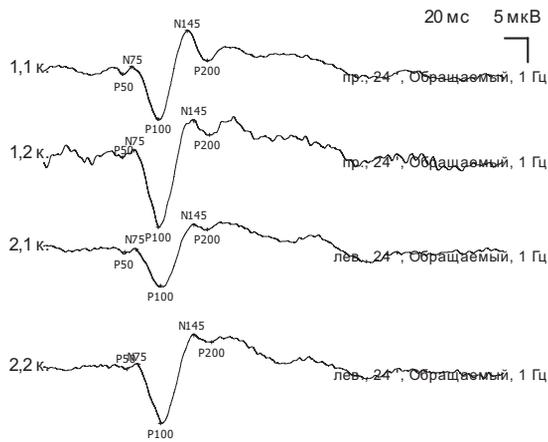


Рис. 2. Амплитуды ЗВП основных пиков: 1,1 к. – 18,7 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 1,2 к. – 22,5 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 2,1 к. – 13,1 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 2,2 к. – 18,6 мкВ (р.п. 8,4 мкВ).

Таблица

Показатели спектрального и статистического анализа

| Проба | Спектральные показатели | | | Статистические показатели | | | |
|--------------------|-------------------------|-------|-------|---------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | VLF, % | LF, % | HF, % | ВР, с | ИВР, усл. ед. | ВПР, усл. ед. | ИН, усл. ед. |
| Фоновая | 51,5 | 20,6 | 27,7 | 0,292 | 150 | 4,6 | 101 |
| Ортостатическая | 30,5 | 27,0 | 42,5 | 1,07 | 53,2 | 1,51 | 43 |
| Интерпретация | | | | | | | |
| Нормотония | | | | 0,16-0,29 | | | 51-99 |
| Симпатикотония | | | | <0,15 | ↑ | ↑ | >200 |
| Парасимпатикотония | | | | >0,30 | ↓ | ↓ | <50 |

Примечание: VLF – маркер надсегментарных эрготропных влияний, LF – маркер сегментарных симпатикотонических влияний, HF – маркер сегментарных парасимпатикотонических влияний. ВР – вариационный размах, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма, ИН – индекс напряжения. Показатель увеличения/уменьшения - ↑.

вспышки альфа- и тета- активности, при ритмической фотостимуляции депрессия реакции усвоения ритма в широком диапазоне с распространением по всей коре, признаки раздражения в задних отделах головного мозга. Реактивность коры сохранена.

Кардиоинтервалография – («Нейро-МВП-4», программа анализа «Поли-Спектр»). Показатели спектрального и статистического анализа представлены в таблице.

Обсуждение результатов нейрофизиологического исследования

Вызванные потенциалы при мигрени используются для оценки возбудимости нейронов коры головного мозга [31]. В большинстве исследований по данным ЗВП выявляется увеличение амплитуды вызванных ответов в межприступном периоде зрительной коре [19].

В нашем случае выявлено значительное увеличение амплитуд зрительных вызванных ответов (от 56,4 до 168%). Амплитуды ЗВП основных пиков состав-

ляют: 18,7 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 22,5 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 13,1 мкВ (р.п. 8,4 мкВ), 18,6 мкВ (р.п. 8,4 мкВ).

По данным стволовых акустических вызванных потенциалов отмечается умеренное увеличение амплитуд основных пиков с преобладанием справа. У пациентки доминируют правосторонние головные боли.

При исследовании биоэлектрической активности коры головного выявлены дезорганизация, снижение амплитуды альфа-ритма, медленные волны, пароксизмальная активность. Умеренные изменения на фоне тахикардии, десинхронизация альфа-ритма, признаки раздражения в задних отделах головного мозга, их усиление при функциональных нагрузках с распространением по всей коре указывают на дисфункцию диэнцефальных структур. Выявленная десинхронизация альфа-ритма обусловлена эрготропной симпатикотонической составляющей вегетативной нервной системы [12].

Кардиоинтервалография. По результатам спектрального анализа можно судить о взаимоотношении эрготрофотропных систем и степени напряженности надсегментарных вегетативных структур [15]. Показатели спектрального анализа: мощность спектра волн в диапазоне низких и высоких частот (Jansson K. et al., 1999). Очень низкочастотная часть спектра (волны Very Low Frequency–VLF) – показатель надсегментарных симпатикотонических влияний, мощность низкочастотная (волны Low Frequency – LF) – показатель сегментарных симпатикотонических влияний, мощность высокочастотная (High Frequency – HF) – показатель сегментарных парасимпатикотонических влияний. Указанные волны формируют общую вариабельность ритма сердца.

В нашем случае в фоновом спектре волн преобладает мощность VLF и LF (надсегментарная и сегментарная симпатикотония), при функциональной нагрузке (ортостатическая проба) значительно уменьшилась надсегментарная симпатикотония и выросла мощность HF волн – парасимпатикотония. Статистические показатели коррелируют со спектральными. После функциональной нагрузки по показателям вариационного размаха, индекса вегетативного равновесия, вегетативного показателя ритма, индекса напряжения регистрируется парасимпатическая трансформация. Таким образом, реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы высокая. Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ортостатической пробы характеризуется сниженной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Исходная фоновая симпатикотоническая направленность вегетативной реактивности сочетается с десинхронизацией альфа-ритма, которая также определяется при симпатикотонической вегетативной реактивности.

Заключение

Для верификации первичной головной боли — мигрени, кроме типичного клинического синдрома комплекса, целесообразна:

1. Мультидисциплинарная дифференциальная диагностика для исключения вторичной головной боли.

2. Специализированная диагностика:

Зрительные вызванные потенциалы для определения паттерна повышенной возбудимости зрительной коры, выявляющего дисфункцию центральных тормозных процессов.

Электроэнцефалография для выявления нейрональных изменений, дисфункции ствола головного мозга, которые имеют неспецифический характер. Актуальность использования электроэнцефалографии можно рассматривать при дифференциальной диагностике симптоматической мигрени, определении типа вегетативной реактивности (симпатикотонической или парасимпатикотонической направленности).

Кардиоинтервалография. Сниженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при функциональной нагрузке свидетельствует о снижении вегетативного обеспечения деятельности и соответственно о сниженных резервах регуляции мозгового кровообращения, которая обеспечивается симпатическими и парасимпатическими влияниями.

Использование данных специализированной диагностики целесообразно в назначении целенаправленного профилактического лечения в межприступном периоде мигрени.

Литературы

1. Айзенберг И.В. Кацарава З., Ашина М. // Боль. 2005. №4. С. 37-42.
2. Амелин А.А., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей // М.: МЕДпресс-информ, 2011. 256 с.
3. Афанасьева Е.В. Невралгия тройничного нерва. Ростов-на-Дону, 2008. 191 с.
4. Ахмадеева Л.Р., Магжанов Р.В., Закирова Э.Н., Абдрашитов Т.М., Самигуллина Г.Д. // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2008. №11. С. 72-75.
5. Ашман А.А., Орловский Ю.А., Скупченко В.В. Анатомия тройничного, лицевого и языкоглоточного нервов, вегетативная иннервация лица. Самара, 2002. 36 с.
6. Боль: руководство для студентов и врачей/под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 304 с.
7. Бразис П.У., Мэсдю Д.К., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 347-366.
8. Дорофеева М. Ю. // Журн. невропатол. и психиатр. 1983. №4. С. 604-606.
9. Стайнер Т., Д. и соавт. Практическое руководство для врачей: пер. с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осипо-

вой. / Под ред. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: 2010.

10. Кухтевич И.И. Мигрень // Головная боль / Под ред. М.Н. Пузина. М.: Медицина, 2007. С. 21-33.

11. Куцемелов И.Б. Клинико-эпидемиологический анализ первичных головных болей взрослого городского населения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 147 с.

12. Маховская Т.Г. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у работников железнодорожного транспорта: Дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2004. 386 с.

13. Осипова В.В. // Фарматека. 2009. №20. С. 43-47.

14. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.

15. Хаспекова Н.Б., Тумалаева З.Н., Ворновская О.В. и др. // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. М.: 199. С. 177-178.

16. Шток В.Н. Головная боль. 2 изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 472 с.

17. Aurora S.K., Wilkinson F. // Cephalalgia, 2007; 27: 1442-1453.

18. Barbas N.R., Schuyler E.A. // Semin. Neurol., 2006; 26: 507-514.

19. Chen W.T., Wang S.J., Fun J.L. Pain 2011; 152 (2):254-58.

20. Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. // Cephalalgia, 2007; 27: 1429-1439.

21. Goadsby P.J., Edvinsson L. // Ann. Neurol., 1993; 33 (1): 48-56.

22. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. // N. Engl. J. Med., 2002; 346: 257-270.

23. Hegerl U., Juckel G. // Biol. Psychiatry, 1993; 33: 173-187.

24. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition// Cephalalgia, 2004; 24 (suppl. 1): 1-160.

25. Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A. // Pain, 2003; 106: 461-470.

26. Lassen L.H., Haderslev P. A., Jacobsen V.B. et al. // Cephalalgia, 2002; 22: 54-61.

27. Lauritszen M. // Cephalalgia, 2001; 21: 757- 760.

28. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M // Headache, 2001; 41: 646-657.

29. Lipton R.B., Bigal M.E., Kolodner K., and al. // Cephalalgia, 2003; 23: 429-440.

30. Lisney S.L. // J. R. Soc. Med., 1983; 76 (4): 292-296.

31. Magis D., Oster I., Gottschling S. et al. et al. // Swiss Med Wkly. 2012 Jul 10; 142:0.doi:10.4414/smw.2012.13625.

32. Moscowwitz M.A. // Ann. Neurol., 1984; 16 (2): 157-168.

33. Moscowwitz M.A. // Headache, 2007; 47 (suppl.): 58-63.

34. Rasmussen B.K. // Headache, 3rd edition, 2006, 235-241.

35. Schweger N., Dux M., de Col R., et al. // Cephalalgia, 2007; 27: 481-491.

36. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., Morganstein D., Lipton R.B. //JAMA, 2003; 290: 2443-2454.

И др. авторы.

Психологический статус пациентов в течение хронической головной боли напряжения

И.Г. Подымова

ФППОВ ГОБУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

В исследовании приняли участие 40 женщин с хронической головной болью напряжения и 20 женщин (контрольная группа) с эпизодической головной болью напряжения. Среди респондентов с хронической головной болью напряжения в отличие от эпизодической головной боли напряжения отмечались достоверно высокие баллы выраженности дезадаптивных установок по шкалам «необъяснимость боли» и «стабильность боли», высокие показатели по шкале катастрофизации боли. Курс лечения катадоломом (300 мг/сут) в течение 2 мес в основной группе привел к достоверному улучшению клинических характеристик боли, но дезадаптивные установки не изменились. Дезадаптивные установки являются ригидными когнитивными образованиями, их высокий уровень у больных с хронической головной болью напряжения может приводить к возобновлению первоначальной симптоматики.

Ключевые слова: дезадаптивные психологические установки, катастрофизация боли, хроническая головная боль напряжения.

40 women (studied group) with chronic tension-type headache and 20 women (control group) with episodic tension-type headache took part in the study. Patients from the studied group had reliably high scores (comparing to the controls) of desadaptation markedness by the following parameters: "unexplainable pain", "stability of pain", disasterization of pain. Catadolon (300mg/day) therapy for two months in the studied group has reliably improved clinical signs of pain; however, desadaptation parameters were not changed. The desadaptation parameters are rigid cognitive formations; their high level in patients with chronic tension-type headache may lead to the restoration of primary symptoms.

Key words: desadaptive psychological parameters, disasterization of pain, chronic tension-type headache

Проблема боли представляет собой сложное взаимодействие между физическими и психологическими переменными. К физическим составляющим относят локализацию, интенсивность, продолжительность, характер боли. Психологические переменные включают эмоциональные (тревога, депрессия, фобии) и когнитивные факторы (установки, копинг-стратегии) [1, 13]. По мере того как боль приобретает хронический характер, психологические составляющие все более выходят на первый план в поддержании болезненного поведения и страданий [7, 14].

На сегодняшний день проведены многочисленные исследования, отмечающие высокую распространенность эмоциональных нарушений, в первую очередь депрессии и тревоги, у пациентов с хронической болью. Показано, что депрессивное и тревожное расстройство по отношению к хроническому болевому синдрому всегда значительно ухудшает клиническую картину, усугубляет боль и снижает качество жизни пациента [2, 3]. В последнее время накопились данные о том, что когнитивные составляющие боли, в частности психологические установки пациентов, играют важную роль в хронизации болевого синдрома. Опубликованы работы, указывающие, что во многих случаях психологические установки являются ведущим фактором, влияющим на течение и исход заболевания [10]. Установки — это относительно неизменные представления человека о природе вещей [4]. Установки формируются в детстве на основании собственного накопленного опыта, а также могут неосознанно заимствоваться у окружающих людей, прежде всего у родителей.

Среди отечественных ученых фундаментально проблемой установки занимался грузинский психо-

лог Д.Н.Узнадзе, который дал следующее определение установки: «Установка субъекта — это неосознаваемая и обусловленная прошлым опытом детерминирующая тенденция, внутреннее состояние готовности человека определенным образом воспринимать, оценивать и действовать по отношению к явлениям и объектам действительности» [5]. Другими словами, установка — это неосознанная готовность к стереотипному восприятию, представлению или оценке событий, а также к стереотипному поведению в конкретной ситуации. Установки, связанные с болью (болевыe установки), — это представления человека о том, что такое боль и что она значит для него. В зависимости от того, насколько установки помогают приспособиться к определенной ситуации, их делят на адаптивные и дезадаптивные. Так, у одних пациентов имеются представления, что выраженность боли обязательно должна соответствовать степени повреждения, поэтому они, подчиняясь болевому ощущению, максимально ограничивают физическую активность, увеличивая тем самым инвалидизацию (дезадаптивные установки). Другие пациенты, даже имея значительные структурные нарушения, воспринимают боль как неопасную и не подчиняют ей свою активность (адаптивные установки) [6]. Считается, что дезадаптивные болевые установки являются одним из основных факторов риска перехода острой боли в хроническую [8].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния психологических установок на течение и прогноз хронической головной боли напряжения.

Материалы и методы

Исследование включало 2 группы пациентов. Основную группу составили 40 женщин с диа-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп

| Параметры сравнения | ХГБН | ЭГБН |
|---|-------------|--------------|
| Число пациентов | 40 | 20 |
| Возраст, годы | 47,4 ± 8,0 | 42,9 ± 11,75 |
| Длительность головной боли, годы | 7,0 ± 9,57 | 4,5 ± 2,29 |
| Частота головной боли, дней в месяц | 25,9 ± 4,97 | 6,3 ± 5,13* |
| Интенсивность боли, ВАШ | 6,1 ± 1,75 | 5,6 ± 2,08 |
| С вовлечением перекраниальных мышц : без вовлечения перекраниальных мышц, число пациентов | 34 : 16 | 8 : 12 |
| Болезненность перикраниальных мышц, балл | 8,9 ± 6,43 | 2,7 ± 0,57* |
| Феномен wind-up, ВАШ | 4,4 ± 1,99 | 1,6 ± 1,15* |
| Частота приема анальгетиков, дней в месяц | 9,05 ± 5,57 | 1,8 ± 2,48* |
| Количество анальгетиков, таблеток в день | 1,55 ± 1,35 | 0,6 ± 0,89 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: *p<0,0).

гнозом: хроническая головная боль напряжения (ХГБН) в возрасте от 20 до 60 лет, с длительностью заболевания не менее 6 мес. Группу сравнения составили 20 женщин с эпизодической головной болью напряжения (ЭГБН), сопоставимых по возрасту. Диагноз устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головной боли II пересмотра (МКГБ-II, 2003) [12]. Критериями исключения были тяжелая сопутствующая соматическая, неврологическая и психическая патология, в том числе высокий уровень депрессии (> 19 баллов по шкале Бека) и тревоги (более 44 баллов по шкале Спилберга–Ханина).

Клинико-неврологическое обследование включало тщательный сбор анамнеза заболевания, неврологический осмотр, детальную оценку характеристик головной боли (частота, локализация, продолжительность, интенсивность боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – ВАШ) с определением болезненности перикраниальных мышц методом пальпации, а также определением феномена wind-up (феномен суммации боли) – показателя, отражающего заинтересованность механизмов центральной сенситизации в генезе болевого синдрома. Психометрическое обследование включало оценку дезадаптивных установок по опроснику «Болевые установки и восприятие боли» и оценку катастрофизации по «Шкале катастрофизации боли».

Опросник «Болевые установки и восприятие боли» [15] представляет собой перечень отдельных дезадаптивных установок пациентов по отношению к боли, которые сгруппированы по трем шкалам: самообвинение («Восприятие боли – это только мой собственный недостаток»), необъяснимость боли («Никто не в состоянии сказать мне, почему я ощущаю боль»), стабильность боли («Раньше я считал, что моя боль поддается лечению, но теперь я не уверен в этом»). Результаты оцениваются по 4-балльной шкале от -2 до +2. Балл -2 соответствует минимальному уровню, а +2 – максимальному уровню дезадаптивных установок.

«Шкала катастрофизации боли» [11] оценивает 3 показателя катастрофизации: постоянное размышление («Я не могу не думать о том, как сильна моя боль»), преувеличение («Мне кажется, что может случиться что-то страшное»), безнадежность («Нет ничего, что бы уменьшило мою боль»). Результаты оцениваются по 5-балльной шкале, где 0 – отсутствие катастрофизации, а 4 – максимальный ее уровень.

В начале исследования проводилось клинико-неврологическое и психометрическое обследование пациентов обеих групп. Затем пациенты основной группы получали лечение препаратом катадолон (флупиртин) в суточной дозе 300 мг в течение 2 мес. С целью уменьшения вероятности побочных

эффектов (слабость, нарушение сна) в первые дни осуществлялось титрование препарата:

1-й день – 100 мг на ночь, 2-й день – 100 мг в обед + 100 мг на ночь, с 3-го дня – 100 мг утром + 100 мг в обед + 100 мг на ночь. От каждого пациента было получено информированное согласие, в котором сообщалось о цели приема препарата и возможных побочных эффектах. После окончания лечения в основной группе проводилось повторное клинико-неврологическое и психометрическое обследование.

Статистический анализ и обработку материала проводили в программе Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при значении p<0,05.

Результаты и обсуждение

Длительность заболевания в группе ХГБН в среднем составила 7,0 + 9,57 года и колебалась от 6 мес до 20 лет. Средний возраст пациентов был 47,4 + 8,0 года. Средняя интенсивность боли составила 6,1 + 1,75 балла по ВАШ.

По демографическим и клиническим параметрам группа контроля была сопоставима с основной группой (табл. 1).

В группе ХГБН по сравнению с ЭГБН были выявлены достоверно более высокая болезненность перикраниальных мышц, значение феномена wind-up и частота приема анальгетиков, что в очередной раз подтвердило имеющиеся различия в клинической картине ЭГБН и ХГБН (см. табл. 1).

При сравнении установок в группе ХГБН отмечались достоверно более высокие баллы по шкалам «необъяснимость боли» и «стабильность боли» в отличие от группы ЭГБН (табл. 2).

Таблица 2
Уровень установок и катастрофизации в группах

| Болевые установки | ХГБН | ЭГБН |
|-----------------------------------|--------------|---------------|
| «Самообвинение» | -0,53 ± 0,81 | -0,77 ± 0,74 |
| «Необъяснимость боли» | 0,46 ± 0,63 | -0,47 ± 0,94* |
| «Стабильность боли» | -0,26 ± 0,63 | -0,86 ± 0,76* |
| Шкала катастрофизации боли | | |
| «Постоянное размышление» | 2,25 ± 0,96 | 1,48 ± 0,88* |
| «Преувеличение» | 2,0 ± 1,05 | 0,9 ± 0,56* |
| «Безнадежность» | 1,81 ± 1,04 | 0,82 ± 0,92* |

При сравнении показателей катастрофизации в группе ХГБН также отмечались достоверно более высокие баллы по всем шкалам по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

В основной группе проводилась оценка изменчивости установок и катастрофизации путем сравнения соответствующих показателей до и после лечения (табл. 3). Достоверных различий в установках и катастрофизации до и после лечения по всем шкалам опросников не получено.

Таблица 3
Уровень установок и катастрофизации до и после лечения

| Болевые установки | До лечения | После лечения | <i>p</i> |
|-----------------------------------|--------------|---------------|----------|
| «Самообвинение» | -0,53 ± 0,81 | -0,73 ± 0,53 | 0,68 |
| «Необъяснимость боли» | 0,46 ± 0,63 | 0,5 ± 0,53 | 0,94 |
| «Стабильность боли» | -0,26 ± 0,63 | -0,34 ± 0,85 | 0,73 |
| Шкала катастрофизации боли | | | |
| «Постоянное размышление» | 2,25 ± 0,96 | 2,54 ± 0,61 | 0,85 |
| «Преувеличение» | 2,0 ± 1,05 | 2,35 ± 0,98 | 0,76 |
| «Безнадежность» | 1,81 ± 1,04 | 1,8 ± 1,07 | 0,95 |

Таблица 4
Эффективность лечения ХГБН

| Критерии эффективности | До лечения | После лечения |
|--|------------|---------------|
| Частота головной боли, дней в месяц | 25,9 ± 4,9 | 14,4 ± 6,7* |
| Интенсивность головной боли, ВАШ | 7,2 ± 2,0 | 5,7 ± 1,5 |
| Болезненность перикраниальных мышц, балл | 10,9 ± 5,5 | 7,6 ± 4,5 |
| Феномен wind-up, ВАШ | 4,4 ± 1,9 | 2,5 ± 1,2* |

За критерии эффективности лечения были приняты: частота головной боли, интенсивность боли, болезненность перикраниальных мышц, величина феномена wind-up. После лечения отмечалось снижение показателей по всем критериям. Однако до-

стоверное уменьшение было получено по частоте ГБ и по феномену wind-up (табл. 4). При этом частота головной боли снизилась с 25,9+4,9 до 14,4+6,7 дня в месяц, что согласно диагностическим критериям МКГБ II (2003) соответствует эпизодической форме ГБН.

Полученный в нашем исследовании более высокий уровень дезадаптивных установок при ХГБН по сравнению с ЭГБН может свидетельствовать об их участии в формировании и/или поддержании ХГБН. Наибольшие различия между группами получены по шкале «необъяснимость боли» опросника «Болевые установки». Последнее может указывать на то, что восприятие боли как необъяснимой, отсутствие понимания причины испытываемой головной боли чаще ведут к ее хронизации.

В нашей работе мы оценивали катастрофизацию пациентами своей боли. Катастрофизация определяется как крайне преувеличенное негативное представление пациента о собственном состоянии [4, 6]. Катастрофизация, как и установки, относится к когнитивной составляющей боли. На наш взгляд, оценка этого феномена имеет важное значение, так как именно катастрофизация определяет степень адаптации пациента к боли [9]. Исследования по изучению этого показателя при боли в спине указывают на то, что излишняя катастрофизация отягощает течение болевого синдрома [6, 9]. В нашей работе уровень катастрофизации в группе ХГБН достоверно выше, чем в группе ЭГБН. Это может свидетельствовать о том, что более высокий уровень катастрофизации при ХГБН усугубляет клиническое течение заболевания, а следовательно, ухудшает прогноз.

Известно, что установки являются ригидными когнитивными образованиями, трудно поддающимися изменениям. Наше исследование подтвердило это положение и в отношении установок при головной боли напряжения. В результате проведенного лечения отмечалось достоверное улучшение клинических характеристик боли (уменьшение частоты головной боли и уменьшение феномена wind-up), в то время как достоверного изменения установок не наблюдалось.

Остается неясным вопрос о том, что первично: изначальные дезадаптивные установки, приводящие к хронизации заболевания, или длительное течение заболевания, меняющее установки пациента в сторону дезадаптации. В литературе большинство авторов склоняются к тому, что у пациентов, склонных к хроническим болевым синдромам, в преморбиде имеются определенные личностные психологические характеристики в виде дезадаптивных установок по отношению к боли [4].

В связи с этим можно говорить о том, что, несмотря на достигнутое в результате лечения клиническое улучшение, сохранившийся высокий уровень дезадаптивных установок в группе ХГБН мо-

жет приводить к возобновлению первоначальной симптоматики через определенное время, а следовательно, оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания.

Таким образом, в лечении хронической боли необходимо учитывать как физические, так и психологические параметры болевого синдрома. Диагностика дезадаптивных установок у пациентов с ХГБН и их последующая психологическая коррекция позволят оптимизировать лечение и добиться более длительной ремиссии в течении данного заболевания.

Литература

1. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2001.
2. Голубева В.Л. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: АММ ПРЕСС, 2012.
4. Сидоров П.И., Парняков А.В. Клиническая психология, серия «XXI век». Учебник для ВУЗов. М.: 2002.
5. Узнадзе Д.Н. Психологические исследования. Москва, 1966.

6. Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009.
7. Flor H. & Turk D. C. // *Journal of Behavioral Medicine*. — 1988. — Vol. 11. — P. 251–265.
8. Gatchel R.J. & Ecker J. // *Psychosocial factors in pain: Critical perspectives*. New York: Guilford Press. — 1999. — P. 412–434.
9. Geisser M.E., Robinson M.E., Keefe F.J., Weiner M.L. // *Pain*. — 1994. — Vol. 59. — P. 79–83.
10. Shutty M.S., DeGood D. E., Tuttle D.H. // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. — 1990. — Vol. 71. — P. 128–132.
11. Sullivan M.J.L., Bishop S., Pivik J. // *Psychological Assessment*. — 1995. — Vol. 7. — P. 524–532.
12. *The International classification of headache disorders, 2-nd Edition // Cephalgia*. — 2004. — Vol. 24. — Suppl. 1.
13. Turk, D.C., Rudy, T.E. // *Journal of Occupational Rehabilitation*. — 1991. — Vol. 1. — P. 159–179.
14. Waddell G., Main C. J. // *Spine*. — 1984. — Vol. 9. — P. 204–208.
15. Williams D.A. & Thorn B.E. // *Pain*. — 1989. — Vol. 36. — P. 351–358.

Причины возникновения и диагностика патологических функциональных блоков в шейном отделе позвоночника

Е.З. Дементьев¹, А.М. Жарнов², В.В. Жарнова²

¹ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Беларусь

Анализируется наличие функциональных блоков сегментов шейного отдела позвоночника, не выявляемых при визуальной оценке рентгенограмм, с помощью собственной компьютерной программы планиметрических исследований ФРСГ. Предлагаемая методика дает возможность уточнять различные характеристики выявляемых патологических функциональных блоков, определять изменения групп мышц, ответственных за выявляемые блоки, проводить динамическое наблюдение за результатами лечения пациентов. Показано, что в сегментах верхнешейного отдела позвоночника частота возникновения функциональных блоков достаточно высока, в ПДС C₁–C₂ — сопоставима с частотой возникновения блоков наиболее часто поражаемого позвонково-двигательного сегмента C₅–C₆. Доказано, что частота возникновения патологических функциональных блоков не коррелирует с выраженностью дистрофических изменений МПД ШОП. Определено, что существует зависимость между наличием ПФБ и подвижностью соответствующего ПДС.

Ключевые слова: функциональный блок, шейный отдел позвоночника, функциональная рентгенограмма.

It is analyzed presence of functional blocks of segments of a cervical part of a spine, roentgenograms of which is not revealed at a visual estimation, by means of own computer program mathematical researches of the functional roentgenograms. The offered technique enables to specify various characteristics of revealed pathological functional blocks, to define changes of groups muscles, responsible for revealed blocks, to spend dynamic supervision over results of treatment of this patients. It is shown, that in segments of an upper-cervical part of a spine, frequency of occurrence of functional blocks are high enough, in vertebra-movement segment C₁–C₂ — it is comparable to frequency of occurrence of blocks most often amazed vertebra-movement segment C₅–C₆. It is proved, that frequency of occurrence of pathological functional blocks does not correlate with expressiveness of dystrophic changes intervertebral disk. It is certain, that there is a dependence between presence of a pathological functional blocks and mobility corresponding part of a cervical part of a spine.

Key words: the functional block, a cervical part of a spine, the functional roentgenogram.

Одним из частых проявлений функциональных изменений шейного отдела позвоночника (ШОП) является наличие патологического функ-

ционального блока (ПФБ) — нарушение подвижности позвонково-двигательного сегмента (ПДС) [3]. ПФБ является следствием дисфункции мышц,

прикрепляющихся к соответствующим позвонкам, скорее всего глубоких мышц шеи. Одной из причин этого состояния может быть локальный рефлекс в ответ на раздражение чувствительных нервных стволов соответствующего сегмента ШОП, который играет защитную роль, предохраняя различные структуры ПДС от дальнейшей травматизации. Эти же изменения при длительном их существовании могут быть пусковым механизмом морфологических, в частности дистрофических, изменений в позвоночнике [2]. Нарушение подвижности в одном ПДС вызывает компенсаторно-приспособительные изменения в других сегментах позвоночника. До настоящего времени в литературе по рентгенодиагностике заболеваний позвоночника такое нарушение движений ПДС, как патологический функциональный блок, только констатируется, без объективного подтверждения такого нарушения, уточнения его характера и объяснения его причины. Вместе с тем, поскольку ПФБ имеет разнообразную клиническую картину [1], а также может провоцировать другие функциональные и морфологические изменения позвоночника, выявление и устранение его являются важной задачей лечения таких больных.

По нашему мнению, основных источников появления патологических функциональных блоков два – изменение тел позвонков и межпозвоночных дисков (МПД), а также изменение межпозвоночных или дугоотростчатых суставов. Связи ПФБ с дугоотростчатыми суставами уделяется определенное внимание в литературе [1, 3]. Однако этот вопрос требует более тщательной разработки с сопоставлением морфологического состояния этих суставов, достоверно выявляемых при КТ, с функциональным состоянием ШОП. Кроме того, авторы не приводят точные данные по методике, которой они пользовались при определении двигательных нарушений позвонков и выявлении ПФБ.

По данным Л.Ф. Васильевой [1] и Т.Г. Вознесенской [3], развитию функциональных блоков способствуют следующие факторы: 1) хроническое постуральное напряжение (растяжение); 2) неадекватная статическая или динамическая нагрузка; 3) внезапная травма с компрессией позвоночника; 4) дистрофия диска, которая приводит к медленному, прогрессирующему развитию нарушений взаиморасположения в ПДС, а затем дугоотростчатом суставе; 5) ноцицептивные рефлекторные влияния из разных органов и тканей; 6) моторно-трофическая недостаточность при иммобилизации. По данным авторов, среди патогенетических механизмов развития функциональных блоков наибольшее значение имеют: 1) ущемление менискоида межпозвоночного сустава; 2) внутридискковый пролапс (внутридискковое ущемление фрагментов пульпозного ядра среди волокон фиброзного

кольца); 3) первичное напряжение сегментарных и полисегментарных мышц, а также мышц периферических суставов. Кроме этих причин, в работе Т.Г. Вознесенской [3] указывается на совместное влияние невротических и стрессовых ситуаций.

В настоящей работе основное внимание уделяется оценке возможности выявления ПФБ при движении ШОП в сагиттальной плоскости на основе применения разработанной методики математической оценки функционального состояния ШОП [4, 5, 7, 8], характеристике их особенностей и влияния на состояние ШОП. Проведена оценка корреляции наличия функциональных блоков и других функциональных и морфологических изменений позвоночника.

Методика исследования

Математическую обработку полученных данных производят с помощью разработанной компьютерной программы, которая позволяет обрабатывать как цифровые, так и аналоговые функциональные рентгеноспондилограммы (ФРСГ) ШОП [7, 8]. В случае обнаружения ПФБ при сгибании и разгибании одновременно можно говорить о полном блоке этого ПДС.

В настоящей работе проводили исследование ПФБ в ШОП, включая верхнешейный отдел ($C_0 - C_2$). Необходимо подчеркнуть, что функциональные особенности верхнешейного отдела при сгибании и разгибании исследованы крайне слабо вследствие отсутствия методик, позволяющих это сделать. Метод Кобба, в определенной степени применимый для оценки ФРСГ ШОП, не позволяет определить подвижность данных сегментов ввиду специфики их строения. Предлагаемая методика позволяет определять понятие ПФБ, используемого в литературе, численно.

Разработанную методику применяли при исследовании амплитуды движения в сагиттальной плоскости вперед и назад C_0 и позвонков C_1 и C_2 относительно ортостатического положения позвоночника. Для этого выбирали по две реперные точки на каждом из данных объектов на рентгенограммах в боковой проекции в трех положениях: ортостати-

Таблица 1
Амплитуда движения позвонков ШОП (в градусах) при сгибании, разгибании, полная амплитуда движения позвонков и подвижность ПДС исследуемых сегментов

| Позвонок | Амплитуда при сгибании | Амплитуда при разгибании | Полная амплитуда движения | Подвижность ПДС | |
|----------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|----------|
| C_0 | 94,1±13,2 | 44,1±12,8 | 138±21 | | |
| C_1 | 78,6±12,4 | 40,2±12,4 | 118±19 | | |
| C_2 | 69,8±10,7 | 37,3±10,8 | 107±18 | $C_0 - C_1$ | 19,8±2,5 |
| C_5 | 37±8,2 | 20,2±6,7 | 57±14 | $C_1 - C_2$ | 11,4±2,3 |
| C_6 | 25,5±8,5 | 14,1±5,4 | 39±16 | $C_5 - C_6$ | 18,2±5,1 |

Таблица 2

Мышцы, ответственные за движение сегментов

| | Сгибание | Разгибание |
|--------------------------------|--|---|
| C ₀ –C ₁ | Передняя прямая мышца головы (C ₀ –C ₁) | 1. Верхняя косая мышца головы (C ₀ –C ₁) 2. Малая задняя прямая мышца головы (C ₀ 2C ₁) |
| C ₁ –C ₂ | Межпоперечная мышца | 1. Нижняя косая мышца головы (C ₁ –C ₂) 2. Ременная мышца шеи (C ₁ –C ₂ или C ₁ –C ₃). |
| C ₅ –C ₆ | Межпоперечная мышца | 1. Многораздельные мышцы (C ₅ –C ₆) |

ческом, максимальное сгибание и максимальное разгибание ШОП. Поскольку данные нормы подвижности для C₀ и позвонков C₁ и C₂ в литературе отсутствуют, мы приводим их в табл. 1 (возрастная категория от 21года до 30 лет).

Как видно из представленных данных, подвижность сегментов C₀–C₁ и C₁–C₂ достаточно высока, при этом подвижность сегмента C₀–C₁ сопоставима с подвижностью одного из наиболее подвижных сегментов ШОП C₅–C₆.

Экспериментальные результаты

Верхнешейный отдел позвоночника (C₀–C₁) имеет строение, отличающееся от других отделов позвоночника. Он имеет два сегмента: атлanto-окципитальный (C₀–C₁) и атлantoаксиальный (C₁–C₂). В данных сегментах нет межпозвонковых дисков и унковертебральных сочленений и невозможно развитие остеохондроза [6]. Однако в связи с наличием в этих сегментах суставов с суставными хрящами не исключается возможность развития здесь деформирующего артроза с соответствующими рентгенологическими проявлениями, которые, однако, у наших пациентов не наблюдались. Основная функция парных суставов между I и II позвонком и непарного (между передней дугой C₁ и зубом C₂ – сустав Крювелье) заключается во вращении атланта вместе с головой вокруг вертикальной оси. Кроме того, атлант опирается площадкой нижнего суставного отростка через менискоид на суставную площадку верхнего суставного отростка аксиса.

Динамические характеристики сегмента C₅–C₆ достаточно полно описаны в литературе [7, 8], поэтому для этого отдела ШОП представлены данные для сопоставления с сегментами верхнешейного отдела.

Для определения роли мышц в движении сегментов ШОП необходимо рассмотреть конкретные мышцы, определяющие движение ПДС. Из них можно исключить мышцы, соединяющие последовательно более одного ПДС шейного отдела позвоночника, поскольку дистрофическое изменение таких мышц должно приводить к блокировке нескольких сегментов ШОП, которые она соединяет. Таким образом, остаются только те мышцы, которые ответственны за движение только рассматриваемых сегментов (табл. 2).

Как видно из данной таблицы, для сегментов C₁–C₂ и C₅–C₆ локальный функциональный блок обеспечивается межпоперечными мышцами. Межпоперечные мышцы шеи (mm. Intertransversarii posterioress et anteriores cervicis) – короткие мышцы, натягиваются между поперечными отростками двух соседних позвонков. Согласно данным Я.Ю. Попелярского [9, 10], вентральные межпоперечные мышцы расположены между поперечными отростками смежных позвонков широким пучком на протяжении практически всего поперечного отростка. Их толщина возрастает от 1–1,5 мм между I и II позвонком до 4 – 5 мм между IV и V. Наибольшая длина – между II и III позвонком – 3,3–3,5 см. Дорсальные межпоперечные и вращательные (медиальная группа) мышцы – преимущественно фиксирующие, а вентральные межпоперечные мышцы – рычаговые, приводящие ШОП в движение. Поэтому в табл. 2 дорсальные межпоперечные мышцы не приведены. Особое положение нижней косой мышцы головы влияет на движение головы и функционирование позвоночной артерии и большого затылочного нерва. Прикрепляясь к поперечному отростку C₁ и остистому C₂, она является аналогом вращающих мышц ПДС.

Частота возникновения функциональных блоков в исследуемых сегментах ШОП представлена в табл. 3.

Таким образом, посегментный анализ на наличие функциональных блоков позволяет локализовать изменения конкретных мышц, отвечающих за движение позвоночного столба.

Однако, как следует из описания причин возникновения функциональных блоков, возмож-

Таблица 3

Частота возникновения функциональных блоков при сгибании и разгибании

| | Вперед | | | | Назад | | | |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| | C ₀ – C ₁ | C ₁ – C ₂ | C ₅ – C ₆ | всего сегментов | C ₀ –C1 | C ₁ – C ₂ | C ₅ – C ₆ | всего сегментов |
| 11 – 20 лет (21 пациент) | 1 (12.5%) | 5 (62.5%) | 2 (25%) | 8 | 0 | 6 (86%) | 1 (14%) | 7 |
| 21 – 30 лет (47 пациентов) | 3 (14%) | 8 (38%) | 10 (48%) | 21 | 1 (8%) | 7 (54%) | 5 (38%) | 13 |
| 31 – 40 лет (15 пациентов) | 0 | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 | 0 | 5 (50%) | 5 (50%) | 10 |

Таблица 4

Сопутствующие функциональным блокам изменения структур ШОП (проценты по отношению к общему числу блоков для данной возрастной категории при сгибании и разгибании)

| | Локальный кифоз в данном сегменте | | Снижение высоты МПД в данном сегменте | | Локальный кифоз + снижение высоты МПД | | Локальный кифоз в соседнем ПДС | |
|----------------------------|-----------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | сгибание | разгибание | сгибание | разгибание | сгибание | разгибание | сгибание | разгибание |
| 11 – 20 лет (21 пациент) | 4 (17,4%) | 5 (17,9%) | 3 (13%) | 3 (10,7%) | 2 (8,7%) | 2 (7,1%) | 3 (13%) | 6 (21%) |
| 21 – 30 лет (47 пациентов) | 14 (29,1%) | 6 (12,2%) | 11 (22,9%) | 10 (20,4%) | 7 (14,5%) | 2 (4%) | 7 (14,6%) | 10 (20,4%) |
| 31 – 40 лет (15 пациентов) | 3 (17,6%) | 4 (18,2%) | 3 (17,6%) | 4 (18,2%) | 2 (11,7%) | 0 | 4 (23,5%) | 3 (13,6%) |

ны и иные причины, кроме изменений в мышцах. Поэтому был проведен анализ между наличием функционального блока и поражениями в данном и соседних сегментах, определяемыми при рентгенологических исследованиях. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что частота возникновения патологических функциональных блоков не коррелирует с выраженностью дистрофических изменений МПД шейного отдела позвоночника.

В литературе утверждается, что патологические функциональные блоки, приводящие к атрофии мышц, могут существовать длительно [2]. Однако эти предположения не подтверждаются объективными данными, хотя этот вопрос имеет важное значение для понимания возможности дальнейших морфологических изменений. После соответствующего лечения и применения методов мануальной терапии функция мышц может восстановиться, и движение сегмента приходит в норму. Этот результат иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

П а ц и е н т к а Л., 35 лет. Жалобы: головокружение.

На рентгенограммах шейного отдела позвоночника в стандартных проекциях (рис. 1) от 10.04.2012 имеется незначительное снижение высоты МПД C_3-C_4 и C_4-C_5 . Отмечается деформирующий спондилоартроз C_2-C_3 . Имеется точечная кальцинация переднего края фиброзного кольца C_6-C_7 . На рентгенограммах с функциональными пробами патологического смещения позвонков нет. На контрольных рентгенограммах

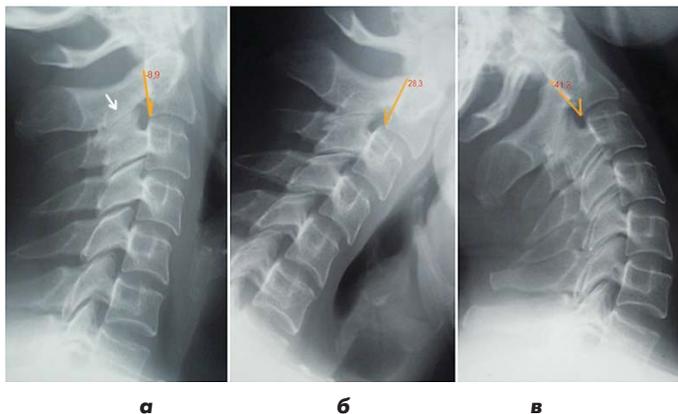


Рис. 1. ФРСГ ШОП пациентки Л. от 10.04.2012. а – ортопроекция, б – сгибание, в – разгибание.

от 23.10.12. рентгенологическая картина визуально без динамики.

На рентгенограммах от 10.04.2012 при математической обработке обнаружен функциональный блок сегмента C_1-C_2 при разгибании (рис. 2). При этом подвижность данного сегмента превышала показатель в норме за счет амплитуды движения вперед (рис. 3).

Математическая обработка изображений через полгода демонстрирует исчезновение блока в сегменте C_1-C_2 , при этом его подвижность стала ближе к норме при одновременном уменьшении амплитуды при сгибании и возрастании амплитуды движения при разгибании. Одновременно с исчезновением блока в сегменте C_1-C_2 на более позднем снимке зарегистрировано наличие бло-

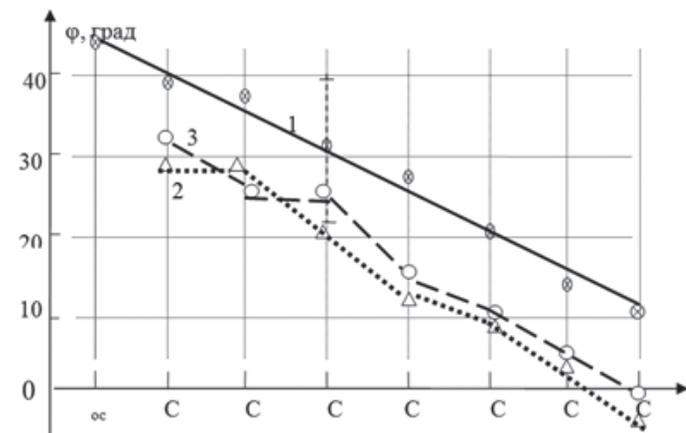


Рис. 2. Амплитуда движения позвонков при разгибании. 1 – норма; 2 – данные от 10.04.2012; 3 – данные от 23.10.2012

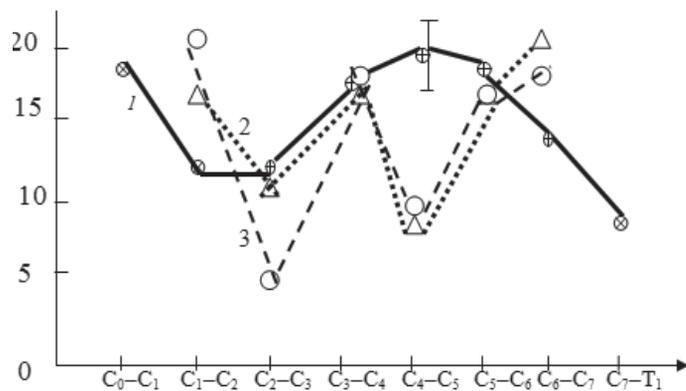


Рис. 3. Подвижность ПДС. 1 – норма; 2 – данные от 10.04.2012; 3 – данные от 23.10.2012.

ка в сегменте C_2-C_3 с уменьшением его подвижности.

ПФБ обусловлен спазмированием мышц, отвечающих как за сгибание, так и за разгибание ШОП. В этом случае причиной мышечного спазма могут быть изменения в фиброзном кольце, блокирующие мышцы через соответствующие нервные структуры. Полный ПФБ выявляется достаточно редко. Так, в возрастной категории 11–20 лет ПФБ не обнаружен ни у одного пациента, в возрастной группе 21–30 лет обнаружен у 5 пациентов, 31–40 лет – у 2.

Была проанализирована также связь между наличием ПФБ и подвижностью сегмента, в котором обнаружен блок, для возрастной категории 21 – 30 лет. Анализ проводился для всего ШОП. Среди 47 пациентов данной категории при наклоне вперед выявлено 40 блоков, назад – 41 блок. При наклоне вперед в сегментах с ПФБ наблюдалось 14 (35 %) случаев гипомобильности, случаев гипермобильности не отмечено. При наклонах назад гипермобильность была в 1 (≈ 2 %) случае, гипомобильность – в 16 (≈ 40 %) случаях.

Выводы

1. Разработанная методика и программа для ПЭВМ позволяют объективно выявлять наличие патологических функциональных блоков ПДС ШОП, не выявляемых при визуальной оценке рентгенограмм. Предлагаемая методика дает возможность уточнять различные характеристики выявляемых ПФБ, определять, какие конкретно мышцы ответственны за выявляемые блоки, проводить динамическое наблюдение за результатами лечения пациентов.

2. Показано, что в сегментах C_0-C_1 и C_1-C_2 , редко поражаемых дистрофическим процессом, частота возникновения функциональных блоков достаточно высока, в ПДС C_1-C_2 сопоставима с частотой возникновения блоков наиболее часто поражаемого остеохондрозом ПДС C_5-C_6 . Доказано, что частота возникновения ПФБ не коррелирует с выраженностью дистрофических изменений МПД ШОП.

3. Определено, что существует зависимость между наличием ПФБ и подвижностью в этом сегменте. При сгибании одновременно с возникновением блока в 35% наблюдается гипомобильность

сегмента, при разгибании соответственно это явление было зарегистрировано в 40% случаев.

Литература

1. Васильева Л.Ф. *Мануальная терапия функциональных блоков поясничного и грудного отдела позвоночника: учебное пособие*. М.: 2009. – 121 с.
2. Черкасов А.Д. «Пути предотвращения остеохондроза позвоночника. Часть 1. Локализация дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике». Ж. «Фундаментальные исследования». ISSN 1812-7339. 2009. – 7. – с. 41.
3. Вознесенская Т.Г. *Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. В.Л. Голубева*. М.: МЕД-пресс-информ. - 2010. - 330 с.
4. Дементьев Е.З., Жарнов А.М., Жарнова О.А. и др. *Биомеханика и возможности математической оценки движений в шейном отделе позвоночника в норме и при некоторых дистрофических изменениях // Вторая международная научно-практическая конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (Санкт-Петербург, 26-28 октября 2011 г.) – С.-Пбю: Изд-во Политехнического университета, 2011. – С.333-341.*
5. Дементьев Е.З., Жарнов А. М., Жарнова О.А. «Способ определения функционального блока шейного отдела позвоночника». *Российский электронный журнал лучевой диагностики. Приложение*. 2012. - Т.2, № 2. - С. 180-181.
6. Жарков П.Л. *Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей*. – М.: Медицина. – 1994. – 240 с.
7. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова О.А. *Биомеханика шейного отдела позвоночника в норме и при остеохондрозе // Радиология-практика*. М.: – 2010. – № 2. – С. 18–28.
8. Михайлов А.Н., Жарнов А.М., Жарнова В.В. *Рентгеноспондилометрическая характеристика биомеханики в шейных позвоночно-двигательных сегментах при вертикальном положении пациента // Мед. виз.* – 2010. – № 1. – С. 98–103.
9. Попелянский Я.Ю. *Вертеброгенные заболевания нервной системы* – Казань, 1981. – Т. 2. – 368 с.
10. Попелянский Я.Ю. *Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Руководство для врачей*. 3-е изд.– М. : МЕДпресс-информ. – 2003. – 462 с.

Новые возможности клинической диагностики при пограничных нервно-психических расстройствах у детей младшего возраста. Нарушение сенсорной модуляции

Ю.Е. Садовская, Б.М. Блохин, А.Л. Битова

ФГБУ «Детский медицинский центр» УД Президента РФ,
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, РБОО «Центр лечебной педагогики»

Проведено неврологическое обследование 112 детей 1,6–5 летнего возраста с прицельным изучением сенсорного развития, средний возраст – $3,7 \pm 1,9$ года при явлениях аффективной дизрегуляции. Применялись стандартизированные методы диагностики сенсорных дисфункций (сенсорный профиль, родительский опросник дошкольника) наряду с неврологическим и статистическим методами. Диагностика нарушений сенсорной модуляции в младшем возрасте возможна с выделением 4 подтипов и доступна измерению. Полученные результаты достоверны, позволяют понять комплексное поведение ребенка дошкольного возраста и определяют параметры для ранней диагностики и реабилитации. Рекомендуется специалистам исследовать особенности сенсорного развития детям младшего и дошкольного возраста при проблемах регуляторного характера.

Ключевые слова: нарушение сенсорной модуляции, сенсорный профиль, сенсорная интеграция.

112 children aged 1.6-5 (average 3.7 ± 1.9) had a neurological examination aiming to study their sensor development under the signs of affective deregulation. Standardized techniques for the diagnostics of sensor dysfunctions (sensor profile, questionnaires for pre-school children parents) as well as neurological and statistical techniques were used. Four subtypes were defined for diagnosing and measuring sensor modulation disorders in children of young age. The obtained results are reliable; they help to understand the complex behavior of a pre-school child, to define parameters for early diagnostics and rehabilitation. If there are regulatory type problems, specialists are recommended to study peculiarities of sensor development in young and pre-school children.

Key words: disorders of sensor modulation, sensor profile, sensor integration.

Актуальность и необходимость пристального изучения сенсорных расстройств совершенно очевидно диктуется теми сдвигами, которые происходят в нейрореабилитологии сегодня. Современная клиническая медицина, опираясь на фундаментальные медико-биологические исследования, отличается глубокой интегративностью. Рост частоты отклонений нервно-психического развития у детей остается важной проблемой практической медицины и системы образования, что заставляет специалистов смежных дисциплин пристально и всесторонне изучать их характер и подлежащие механизмы формирования.

Нарушения сенсорной обработки лежат в основе многих проблем развития поведения, речи, движений, обучения. Распространенность нарушений сенсорной обработки в детской популяции, по данным разных авторов, варьирует от 5 до 30% [3, 7, 13] и достигает еще более высокой частоты при нарушениях нервно-психического развития [5, 6, 10, 15].

Термином «нарушение сенсорной обработки»/«дисфункция сенсорной интеграции» обозначается комплексное церебральное расстройство; дети, с ним неправильно интерпретируют повседневную сенсорную информацию, в том числе тактильную, слуховую, зрительную, обонятельную, вкусовую и двигательную, что в свою очередь приводит к нарушению регуляции поведения, эмоций, развития координации, речи и как следствие влияет на обучение

и социальную адаптацию. Нарушения той части обработки сенсорной информации, которая связана с ее интеграцией, называют дисфункцией сенсорной интеграции. Внутри дисфункции сенсорной интеграции выделяют нарушение сенсорной модуляции (НСМ) и сенсорно-связанные двигательные нарушения [8]. Диагностическая рубрика «нарушение сенсорной обработки или регуляторные расстройства» уже существует в трех диагностических международных классификациях 2005 и 2006 гг. [14, 18].

На современном этапе уже возможно не только рассмотреть вопрос о влиянии сенсорных систем на другие системы в свете современных физиологических представлений, но и поставить в центр внимания именно медицинский, клинический аспект этой проблемы.

Задачи исследования: выделить пациентов с НСМ среди аффективно-лабильных дошкольников, исследовать различные подтипы НСМ, апробировать стандартизированные диагностические методы сенсорных дисфункций и провести анализ часто встречающихся коморбидных клинических неврологических и соматических заболеваний/синдромов.

Материал и методы

Проведено комплексное клиническое неврологическое обследование 112 детей с прицельным изучением сенсомоторных компонентов развития, из них 56% мальчиков, 44% девочек, возрастной диапазон

от 1,6 года до 5 лет, средний возраст $3,7 \pm 1,9$ года. Все дети осмотрены неврологом, психологом, педиатром, психиатром. Контрольная группа состояла из 144 практически здоровых детей и была сопоставима по полу и возрасту с основной группой.

Критериями исключения были возраст старше 5,11 года; значительные нарушения слуха, зрения; наличие других заболеваний (хронических соматических, психических); проведение системной терапии по поводу каких-либо других нарушений здоровья.

Основными жалобами были аффективная лабильность, отвлекаемость, гипердинамичность, дезорганизация поведения, тревожность и фобии. Диагноз НСМ верифицировался исследованием сенсорного профиля [9], критериями сенсорной защиты Т. Мау-Бенсон [12] (табл. 1), родительским опросником сенсомоторного развития дошкольника и сенсорной историей. Применялись клинические и статистические методы исследования. При анализе жалоб, анамнеза жизни/заболевания и сенсорной истории пациентов мы опирались на знание клинических симптомов сенсорной защиты [1, 4].

Для подтверждения диагноза сенсорной защиты мы использовали стандартизированный инструмент – Сенсорный профиль, укороченная версия (Dunn, 1999) [5], который содержит 38 вопросов по 7 разделам. По результатам ответов вычисляется суммарный балл по каждому разделу и общий, который соотносится с предлагаемой таблицей – типичное выполнение (155–190), возможное различие (142–154), отчетливое различие (38–141) (классификация базируется на нормативной популяции детей, т.е. без значительных отклонений развития). Утвердительно мы говорили о сенсорной защите при наличии хотя бы одного показателя, соответствующего отчетливым или возможным сенсорным различиям выполнения (2–3-я степень тяжести). К диагностике синдрома тактильной/сенсорной защиты следует относиться осторожно, поскольку многие дети не любят умывать лицо и подстригать ногти, но только эти поведенческие характеристики не представляют сенсорную защиту.

Результаты и обсуждение

При комплексном неврологическом исследовании выделено 4 типа нарушения сенсорной модуляции (сенсорная защита, гравитационная

неуверенность, отвращающий ответ на движение, сенсорный поиск) и 2 варианта чувствительности на сенсорные стимулы – гипо- и гиперчувствительность. Ключевым клиническим проявлением НСМ являются различные варианты сенсорной защиты в слуховой, зрительной, вестибулярной, обонятельной, вкусовой или тактильной модальностях. Моновариант сенсорной защиты наблюдался крайне редко, подавляющее большинство защитных реакций сочетались с тактильной защитой в 75% всех случаев. Клинические симптомы тактильной защиты в грудном возрасте проявляются избеганием ласки, плачем при нахождении на руках, негативной реакцией на купание, мытье волос, некоторые текстуры одежды, ярлычки на воротниках. В более старшем возрасте пациенты избегали ходить босиком (например, по песку, траве), отмечались ходьба на передних отделах стоп по псевдоспастическому типу, боязнь запачканных рук (отвергали работу с пластилином, песком, пальчиковыми красками), чрезмерно реагировали (эмоционально или агрессивно) на легкое прикосновение. Оральная защита проявлялась строгим предпочтением пищи с особым цветом, консистенцией, температурой. Оральная защита встречалась в нашей группе пациентов в сочетании с тактильной защитой в 28 (25%) из 112 случаев, реже она сочеталась со слуховой. Слуховая защита проявлялась негативной реакцией на неожиданные или громкие звуки, прикрыванием ушей руками, отмечались трудности завершения работы при конкурирующих звуках, отсутствовала реакция на обращение (казалось, что ребенок не слышит, не отвечает на свое имя, радуется странным звукам) в 46% случаев (у 52 из 112). Зрительная защита наблюдалась у 10 (9%) из 112 детей и проявлялась реакцией избегания яркого света и разнообразных зрительных стимулов; возможно избегание глазного контакта. Обонятельная защита наблюдалась у 15 (13%) из 112 пациентов, выражалась рутинным обнюхиванием непищевых объектов, сверхнегативной реакцией на некоторые запахи. Сенсорная защита вызывала избегание тех или иных провоцирующих ситуаций, приводила к чрезмерной отвлекаемости, эмоциональной лабильности, гиперактивности и/или поиску тех или иных сенсорных ощущений, так называемому сенсорному поиску у 10 (9%) из 112 детей.

Равновесие и вестибулярная чувствительность занимают одно из центральных мест в развитии сенсорной обработки и интеграции. К другим подтипам НСМ относят: *отвращающий ответ на движение*, или непереносимость движения, – нарушение, связанное с дисфункцией модуляции сигналов, поступающих от рецепторов полукружных каналов, что ведет к сильному дискомфорту при быстром перемещении и вращению. Данный подтип НСМ диагностировался при возникновении симптомов морской болезни во время движения на транспорте

Таблица 1
Диагностические критерии сенсорной защиты

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Жесткие негативные ответы на сенсорный стимул, который обычно не отвергается другими людьми • Ответы могут быть эмоциональными или поведенческими • Может выявляться гиперчувствительность к любым ощущениям, но чаще к тактильным и слуховым стимулам • Проблемы усиливаются от действия стресса, могут флюктуировать во времени и быть ситуационно-зависимыми |
|--|

Таблица 3

Качественные параметры сенсорного профиля у пациентов с сенсорной защитой по степени тяжести

| Группы | код | 1-я группа – ССЗ 1-й степени тяжести | | 2-я группа – ССЗ 2-й степени тяжести | | p |
|--|---------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|------|-------|
| | | n | % | n | % | |
| Пол | Женский | 24 | 50,0 | 26 | 40,6 | 0,400 |
| | Мужской | 24 | 50,0 | 38 | 59,4 | |
| Тактильная чувствительность | ТВ | 30 | 62,5 | 34 | 53,1 | 0,400 |
| | ВР | 18 | 37,5 | 30 | 46,9 | |
| Вкусовая/обонятельная чувствительность | ТВ | 46 | 95,8 | 32 | 50,0 | 0,000 |
| | ВР | 2 | 4,2 | 32 | 50,0 | |
| Двигательная чувствительность | ТВ | 24 | 50,0 | 42 | 65,6 | 0,160 |
| | ВР | 24 | 50,0 | 22 | 34,4 | |
| Сенсорный поиск | ТВ | 28 | 58,3 | 44 | 68,8 | 0,350 |
| | ВР | 20 | 41,7 | 20 | 31,3 | |
| Слуховая фильтрация | ТВ | 26 | 54,2 | 38 | 59,4 | 0,642 |
| | ВР | 22 | 45,8 | 26 | 40,6 | |
| Истощаемость | ТВ | 48 | 100,0 | 54 | 84,4 | 0,160 |
| | ВР | 0 | 0,0 | 10 | 15,6 | |
| Зрительная/слуховая чувствительность | ТВ | 38 | 79,2 | 30 | 46,9 | 0,003 |
| | ВР | 10 | 20,8 | 34 | 53,1 | |
| Общий коэффициент | ТВ | 42 | 87,5 | 24 | 37,5 | 0,000 |
| | ВР | 6 | 12,5 | 40 | 62,5 | |

Примечание. ССЗ – синдром сенсорной защиты, ТВ – типичное выполнение, ВР – возможные различия; p – уровень значимости различий.

(дискомфорт, головокружение, тошнота, рвота) и наблюдался у 58% (28 из 48) пациентов с легкой степенью нарушений и у 53% (34 из 64) пациентов со средней степенью. *Гравитационная неуверенность* характеризовалась выраженной тревогой или беспокойством, возникающими при восприятии угловых и линейных ускорений вследствие перемещения снизу вверх в пространстве, вперед спиной или изменением положения головы, т. е. при стимуляции гравитационных рецепторов [8]. Она наблюдалась у 25% (12 из 48) пациентов с легкой степенью и у 56% (36 из 64) пациентов со средней степенью НСМ, отмечена коморбидность с сенсорно-связанными моторными нарушениями и является симптомом, указывающим на тяжесть проявлений сенсорных дисфункций.

Симптомы сенсорной защиты мы ранжировали на степени тяжести по уровню адаптивного поведения, что удобно использовать для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения (табл. 2).

Легкая степень сенсорной защиты наблюдалась у 48 (25%) из 194 пациентов, средний возраст которых составил $3,4 \pm 1,1$ года. При ней выявлялись отдельные симптомы сенсорной защиты (повышенная гиперчувствительность, избирательность в одежде, пище, опорности стоп – периодическая ходьба по псевдоспастическому типу; слабость реакций контроля – трудности при вступлении в контакт со взрослыми, при длительном контакте склонность к аффективной нестабильности; трудности адаптации к средовым изменениям), т. е. эти пациенты были привередливы, капризны, гиперчувствительны, немного возбудимы, протестовали против каких-либо изменений, своевольны; им требуются повышенные произвольные усилия для вступления в контакт с другими людьми, быстро истощаются от общения и разворачивают реакции эмоционального срыва по типу стрессовых.

Средняя степень сенсорной защиты отмечалась у 64 (33%) из 194 пациентов, средний возраст которых составил $4,2 \pm 1,6$ года. Она проявлялась неединичными симптомами с негрубой их выраженностью,

Таблица 2

Критерии степени тяжести сенсорной защиты

| Степень тяжести | Симптомы сенсорной защиты | Социальная адаптация |
|-----------------|--|--|
| Легкая | Отдельные симптомы | Не нарушена |
| Средняя | Неединичные симптомы, которые отражаются на 1–2 аспектах жизни | Трудности адаптации, может удерживаться в детском саду |
| Тяжелая | Множественные симптомы, которые отражаются на 2 и более аспектах жизни | Деадаптация, не удерживается в детском саду |

которые отражались на 1–2 аспектах повседневной жизни (трудности коммуникации с ровесниками, формирования навыков самообслуживания, регуляции поведения, дефицит внимания).

При сравнении параметров сенсорного профиля легкой и средней степени тяжести выявлены достоверные различия по большинству параметров сенсорного профиля, кроме тактильной и двигательной чувствительности (табл. 3, 4), что вполне закономерно, так как эти сенсорные параметры относятся к базовым компонентам сенсомоторного развития дошкольного периода.

Тяжелая степень нарушений отмечалась у пациентов уже с дисфункцией сенсорной интеграции и проявлялась множественными симптомами сенсорной защиты, которые влияют на качество жизни в 2 и более категориях – коммуникация, самообслуживание, проблемы внимания, нарушение уровня моторной и вербальной активности – и вызывают нарушение социальной дезадаптации.

При статистическом анализе у пациентов до 3 лет легкая степень сенсорной защиты встречалась

Таблица 4

Сравнение параметров сенсорного профиля между группами пациентов с легкой и средней степенью тяжести сенсорной защиты

| Параметры / группа | 1-я группа – легкая | | 2-я группа – средняя | | p |
|--|---------------------|--------------|----------------------|-------------|-------|
| | n | M±m | n | M±m | |
| Возраст, годы | 48 | 3,39±1,12 | 64 | 4,15±1,56 | 0,005 |
| Тактильная чувствительность | 48 | 29,54±3,66 | 64 | 28,78±2,16 | 0,172 |
| Вкусовая/обонятельная чувствительность | 48 | 16,96±2,73 | 64 | 14,44±3,12 | 0,000 |
| Двигательная чувствительность | 48 | 13,17±1,86 | 64 | 12,56±1,83 | 0,089 |
| Сенсорный поиск | 48 | 26,75±6,67 | 64 | 23,84±5,57 | 0,014 |
| Слуховая фильтрация | 48 | 22,63±4,49 | 64 | 18,97±3,61 | 0,000 |
| Истощаемость | 48 | 29,33±1,88 | 64 | 25,84±4,41 | 0,000 |
| Зрительная/слуховая чувствительность | 48 | 22,63±3,26 | 64 | 17,81±2,96 | 0,000 |
| Суммарный балл | 48 | 160,83±12,92 | 64 | 142,19±9,96 | 0,000 |
| Коэффициент | 46 | 0,85±0,07 | 64 | 0,75±0,06 | 0,000 |

n – число случаев, M – средняя величина, m – стандартное отклонение, p – уровень значимости различий.

достоверно чаще, чем средняя, тогда как в возрасте 3–5,11 года достоверно чаще встречалась средняя степень тяжести, чем легкая (рис. 1). Данная тенденция свидетельствует о том, что если не проводится направленное лечение синдрома сенсорной защиты в младшем возрасте, то тяжесть проявлений с возрастом нарастает и начинает преобладать средняя, а не легкая степень тяжести нарушений.

Анализ неврологического статуса мы проводили по модифицированной систематизации симптомов, где за основу взята модель В. Touwen [16]. Так называемая рассеянная резидуальная неврологическая микросимптоматика носит нефокальный характер и не отражает очаговое повреждение структур головного мозга, т.е. их патофизиология остается неясной, но частота выявления микросимптоматики у пациентов с нарушениями функционального характера выше, чем у здоровых сверстников. Внутри группы сенсорной защиты частота выявления дефицитности в неврологическом статусе коррелировала с тяжестью состояния.

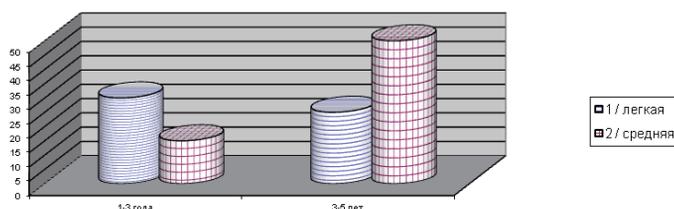


Рис. 1. Встречаемость сенсорной защиты легкой и средней степени тяжести в возрасте до и после 3 лет.

Многие клинические вопросы и проблемы (аутизм, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, трудности обучения, невроз и др.) следует дифференцировать от НСМ. Эти нарушения имеют сходные проявления, но терапевтические подходы различны.

Клиническая картина была представлена (различия с группой контроля) статистически достоверны – (p<0,05) различными неврологическими нарушениями: стойкими диссомниями – у 67 (60%) из 112 детей, в контрольной группе – у 10 (6,9%) из 144, цефалгическим синдромом – у 72 (50%) из 144, заиканием 34 (30,4%) из 112, частыми рвотами, а также снижением аппетита – у 39 (34,8%) из 112 детей, фобиями – у 50 (44,6%) из 112, в группе контроля – у 10 (6,9%) из 144 и 14 (9,7%) из 144, нарушение походки псевдоспастического типа отмечалось у 34 (30,4%) из 112, в группе контроля отсутствовало, нарушения процессов элиминации – у 28 (25%) из 112, в группе контроля отсутствовали. Также была высокой частота встречаемости атопического дерматита – у 67 (60%) из 112 детей и рецидивирующих отитов – у 72 (50%) из 144, в группе контроля – у 10 (6,9%) из 144 детей. Течение патологических состояний носило волнообразный характер, часто они трактовались как рудиментарные клинические проявления сбоя аффективной регуляции, с периодами резкой экзакербации, приводящей к госпитализации при синдроме рвот 21 (18,8%) из 112 детей.

Существенную часть симптомов в возрасте до 3 лет можно отнести к онтогенетически наиболее раннему и наименее дифференцированному по характеру расстройств соматовегетативному уровню нервно-психического реагирования [2]. Проявления соматовегетативного уровня чаще расцениваются в рамках тревожных расстройств, различных пограничных состояний, резидуально-органических нервно-психических расстройств.

У пациентов старше 3 лет чаще встречались нарушения речи (заикание, иттерации), фобические нарушения и измененный уровень активности (как повышенный, так и пониженный), относящиеся к психомоторному уровню нервно-психического реагирования [2], для которого характерны более зрелые субординационные отношения между корковыми и подкорковыми структурами двигательного анализатора, и тем не менее все еще высокой оставалась частота проявлений более раннего уровня реагирования – соматовегетативного. Наше исследование предполагает, что сенсорные проблемы коморбидны проблемам психосоматического круга, оценка которых в раннем возрасте очень затруднительна.

Раннее появление фобических симптомов, синдромов повышенной аффективной возбудимости относится к проявлениям аффективного уровня, хронологически близкого к предыдущему психомо-

Таблица 5

Ограничения функционального участия, относящиеся к несоответствию между способностями ребенка и внешними обстоятельствами

| Внешние аспекты | Наблюдаемое поведение при нарушении сенсорной модуляции |
|----------------------------|---|
| Ожидание взаимоотношений | Не может толерантно ожидать близости в отношениях; не может дружить и поддерживать дружбу; сражается с сиблингами и ровесниками; плохо участвует в повседневных семейных обязанностях и активностях на детской площадке, на улице |
| Ожидание задания | Нужны специальные условия для завершения заданий (например, структурирование задания на маленькие шаги для снижения его сложности) |
| Ожидание средового фактора | Требуется специфическая среда для поддержания соответствующего уровня бодрствования (например, создание тихого неотвлекающего пространства, в котором можно работать). Могут иметь место серьезные трудности в детском коллективе, так как среда является причиной невнимательности и/или агрессивности |
| Культуральные ожидания | Негативно отвечает на требования общей культуры: не может себя правильно вести на празднике по случаю дня рождения, ходить на большие общественные мероприятия (парад), участвовать в командных спортивных играх, ходить в церковь, библиотеки, парки |

торному, по В.В. Ковалеву [2], что чаще встречается в младшем школьном и препубертатном возрасте. Симптоматика, свойственная каждому последующему уровню реагирования, не исключает проявлений предшествующих уровней, однако отодвигает их на второй план, делает менее заметными и так или иначе видоизменяет.

Большой полиморфизм клинической картины сенсорных расстройств на сегодняшний день ставит эти нарушения в ряд трудных по диагностике. Наиболее характерные начальные признаки нарушений сенсорной обработки следующие: необычный уровень активности (сверхактивный, сверхпассивный), трудности адаптации, коммуникации со сверстниками, повышенная возбудимость, эмоциональная неустойчивость, нарушения сна, приема пищи, изменения походки и речи, бедный игровой репертуар и др. Это тот перечень жалоб и симптомов, с которыми педиатры рекомендуют обратиться к неврологу, а подчас мимолетность явлений или незначительная их выраженность не привлекают внимания врачей. Весьма нередко пациенту долгое время проводят лечение по поводу неясного генеза невротических реакций, реакций активного протеста и т.д. К сожалению, сенсорные расстройства не столь редкое явление, как это было принято считать несколько лет назад. Признаки НСМ появляются в раннем возрасте (до 3 лет), и, значит, невролог первый сталкивается с необходимостью оценить характер процесса и установить причину и диагноз.

Рассмотрение нарушений поведения, а также внимания и эмоций с позиций теории сенсорной интеграции и концептуальной модели НСМ позволяет объяснить, почему дети ведут себя особым образом. Теория сенсорной интеграции – это теория взаимосвязи мозг–поведение [4]; концептуальная модель НСМ объясняет взаимосвязь восприятий (сенсорной обработки), внимания, эмоций, с одной стороны, и факторов среды, с другой стороны [17] (рис. 2).

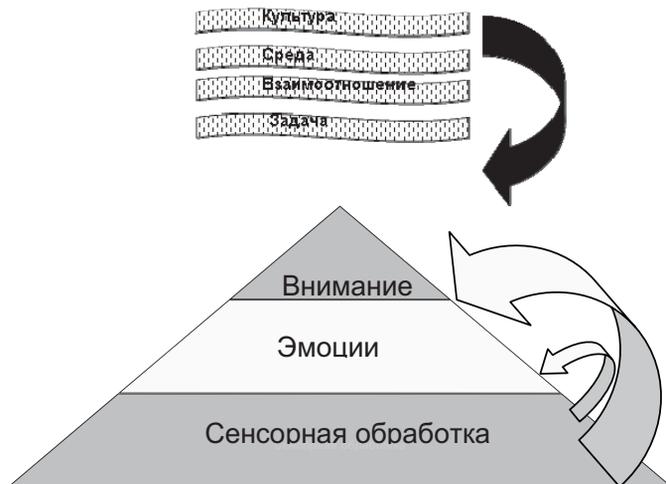


Рис. 2. Модель сенсорной модуляции по G. Williamson и M. Anzalone [16].

НСМ возникает при несоответствии между тем, что ожидает ребенок, и тем, что может выполнить. Модель включает традиционные представления о важной роли контекста и внутренних факторов в развитии, их влиянии на развитие ребенка (табл. 5, 6).

Табл. 6 отражает индивидуальные нарушения, встречающиеся вследствие ограничений в 3 внутренних аспектах. Эти нарушения могут встречаться изолированно, но чаще совместно (например, трудности в ощущениях могут сопутствовать проблемам эмоций и внимания).

Примеры наблюдаемого гипо- и гиперсенситивного поведения при НСМ приводятся в табл. 7.

Таблица 6

Функциональные ограничения, связанные с внутренними аспектами нарушения сенсорной модуляции

| Внутренние аспекты | Наблюдаемые нарушения в поведении |
|------------------------|--|
| Сенсорные симптомы | Выраженная гипер- или гипосенситивность к тактильным, двигательным, вкусовым, обонятельным, слуховым или зрительным стимулам |
| Эмоциональные симптомы | Агрессия, страх, дисрегуляция, печаль (уныние, плач), уход, тревога, депрессия |
| Симптомы внимания | Плохо поддерживаемое внимание, плохой контроль импульсивности, гиперактивность; гиперсфокусированность и неспособность к переходу (переносу) |

Таблица 7

Примеры наблюдаемого гипо- и гиперсенситивного поведения при нарушении сенсорной модуляции [11]

| Сенсорный домен | Примеры поведения сенсорного поиска | Примеры поведения сенсорной защиты |
|--|---|---|
| Дисфункция модуляции тактильного стимула | Касается других людей слишком часто или слишком сильно; постоянно трогает или сосет волосы, объекты | Агрессивно отвечает на касание; уходит от неожиданных прикосновений или избегает активностей, где могут случаться неожиданные касания, такие как игры с песком, водные игры |
| Дисфункция модуляции вестибулярного стимула | Гиперактивный, постоянно находится в движении, прыгая или бегая; часто демонстрирует поведение повышенного риска, например, вскарабкивается на большую высоту или двигается слишком быстро, невзирая на меры безопасности | Испытывает страх или симптомы морской болезни при езде на автомобиле/самолете, при отрыве ног от горизонтальной поверхности |
| Дисфункция модуляции проприоцептивного стимула | Испытывает настойчивое желание к постоянным подпрыгиваниям, активностям типа «куча-мала»; стучается головой, руками, ногами; постоянно сжимает или постукивает объектами и/или сосет руки | Чрезмерная реакция на прикосновение с глубоким давлением, как, например, крепкое объятие или удержание руками; некомфортное состояние при прыгании, беге или гимнастических упражнениях и других спортивных активностях |

Рассматривая оба аспекта НСМ (внутренний и внешний), можно прогнозировать несоответствия между внутренней диспозицией ребенка и тем, как он реагирует на внешние аспекты окружающего мира. Использование сенсорно-интегративного подхода и принципа диалектического единства биологического и социального в процессе индивидуального развития позволяет установить ряд возрастных закономерностей в отношении не только клинических проявлений, но и механизмов патогенеза нарушений у детей.

Полиморфизм и направленность клинической симптоматики у пациентов с НСМ позволяют предположить дефицитарность развития управляющей функции. Наиболее важным шагом на пути развития саморегуляции считают процессы торможения, дающие возможность отторгнуть или задержать реакцию [8]. Начало его развития приходится на период 5–12 мес. Способность к отторжению поведения позволяет предсказать формирование надежной привязанности (в отношениях с матерью испытывать чувство безопасности), социальную компетентность (способность понимать и учитывать социальный контекст ситуации, эмоциональное состояние и

желание других людей), устойчивость к стрессу (навыки совладания со стрессом) ребенка вплоть до старшего дошкольного возраста и младшего школьного возраста.

Без преувеличения можно сказать, что сенсорная система втягивается и имеет существенный вклад при нарушении развития чаще и больше, чем мы до настоящего времени оценивали. Вот почему тщательное знакомство неврологов с клинической диагностикой сенсорных расстройств в детском возрасте открывает новый взгляд и возможности понимания подлежащих механизмов нарушений и оказания направленной помощи, эффективность которой доступна оценке и измерению. Это тем более необходимо, так как невролог дает рекомендации по лечению.

Заключение

Таким образом, в младшем возрасте возможна клиническая диагностика сенсорных дисфункций с выделением 4 подтипов.

Полученные нами результаты по сенсорному развитию объясняют и позволяют понять комплексное поведение ребенка дошкольного возраста и определяют параметры для ранней диагностики и абилитации.

Выводы нашей многолетней работы позволяют рекомендовать неврологам исследовать особенности сенсорного развития у детей младшего и дошкольного возраста при любых проблемах регуляторного характера.

Литература

1. Айрес Э. Джин. Ребенок и сенсорная интеграция, понимание скрытых проблем развития. – М.: Теревинф, 2009. – 268 с.
2. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста - Руководство для врачей. -М.: Медицина, 1979. – 368 с.
3. Ahn R., Miller L., Milberg S. Prevalence of parents perceptions of sensory processing disorders among kindergarten children, 2004. – 58. – P. 287-302.
4. Ayres J. Sensory integration and the child. - Los Angeles, 1979. - P. 1-269.
5. Baker A., Lane A., Angley M., Young R. The relationship between sensory processing patterns and behavioural responsiveness in autistic disorder: a pilot study // J. Autism DevDisord. – 2008. – 38. – P. 867-875.
6. Baranek G.T., David F.J., Poe M.D., Stone W.L., Watson L.R. Sensory Experiences Questionnaire: Discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development // J. of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines. – 2006. - 47. – P. 591–601.
7. Ben-Sasson A., Hen L., Fluss R., Cermak S. et al. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individual with autism spectrum disorders // J. Autism DevDisord. – 2009. – 39. – 1. – P. 1-11 McIntosh D., Miller L., Shyu V., Hagerman R. Sensory-modulation disruption, elektrodermal responses, and

- functional behaviors // Dev. Med. Child Neurol.* - 1999. - 41. - P. 608-615.
8. Bundy A., Lane S.J., Murray E.A. *Sensory Integration: Theory and Practice* / - 2nd Edit. Philadelphia: F.A. Davis, 2002.
 9. Dunn W. *Short Sensory Profile: user's manual* - USA: The psycholcorpor, 1999.
 10. Leekam S.R., Libby S.J., Wing L., Gould J. *Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism // J. Autism DevDisord.* - 2007. - 37. - P. 894-910.
 11. Mangeot S.D., Miller L.J., McIntosh D.N. et al. *Sensory modulation dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder // Dev. Med. Child. Neurol.* - 2001. - 43. - P. 399-406.
 12. May-Benson T., Teasdale A., Koomar J. *Prevalence of sensory behaviors in children with SPD/* - Watertown, MA, 2006.
 13. Miller L. and Fuller D. *Sensational Kids: Hope for children with sensory processing disorders.* Penguin Books, NY, 2006. - P. 280-286.
 14. Querne L., Berquin P., Vernier-Hauvette Marie-Pierre, Sidy F. et al. *Dysfunction of the attentional brain network in children with Developmental Coordination Disorder: a fMRI study // Brain Res.* - 2008. - 1244. - P. 89-102.
 15. Tomchek S.D., Dunn W. *Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile // Am J Occup Ther.* - 2007. - 61. - P. 190-200.
 16. Touwen B. *Examination of the child with minor neurological dysfunction. Clinics in Developmental Medicine 71.* London: William Heinemann Medical Books, 1979.
 17. Williamson G.G., Anzalone M.E. *Sensory integration and self-regulation in infants and toddlers: Helping very young children interact with their environment /* - Washington, DC: Zero-to-three, 2001.
 18. *Zero to Three. Diagnostic Classification of mental health and Developmental Disorders of Infancy and early childhood: revised Ed (DC: 0-3R).* - Washington, DC, ZERO TO THREE Press, 2005.

Кардионеврология: единство и общность стратегических целей в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией

В.И. Шмырев^{1,3}, В.Н. Ардашев², В.В. Бояринцев^{1,2}, Л.П. Соколова^{1,2}

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В работе проведены систематизация и анализ современных данных литературы о состоянии кардионеврологической проблемы. Интерпретация данных, мнение и анализ научных фактов отражают состояние кардионеврологической дисциплины на сегодняшний день и направлены на решение важной научно-практической задачи – разработку принципов оптимального коллегиального ведения пациентов со смежной патологией сердечно-сосудистой и нервной систем. На основании изложенных и систематизированных данных литературы даны частные рекомендации по оптимизации работы врачей смежных специальностей при лечении кардионеврологических заболеваний. Представлена программа «Кардионеврология» в ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ.

Ключевые слова: кардионеврология, коллегиальное ведение пациентов, церебральные и кардиологические осложнения, коморбидность, сосудистая хирургия.

Background: This review presents the current literary data about cardioneurological problems. Interpretation, opinion and analysis of scientific facts reflects the state of cardioneurological discipline today and is aimed at solving important scientific and practical tasks – the development of principles of optimal collegial management of patients with a combined pathology of the cardiovascular and nervous systems. On the base of the systematic literature data were given the recommendations to the physicians of different specialization in the treatment of the cardioneurological diseases. This review presents the program «Cardioneurology» is carried out at the Clinical Hospital №1 President of Russia Federation Administration.

Key words: cardioneurology, multidisciplinary management of patients, cerebral and cardiac complications, comorbidity, vascular surgery.

Проблемы кардионеврологической патологии очень актуальны и все больше привлекают к себе внимание медицинской общественности. Две наиболее важные системы человеческого организма находятся во взаимодействии. Проблемы одной влекут развитие патологии другой.

В настоящее время опубликовано достаточно много сведений о развитии патологической цепоч-

ки «сердце – мозг», когда формируются кардиогенно обусловленные церебральные заболевания. В первую очередь это касается развития ишемического инсульта (кардиоэмболического или гемореологического), пароксизмальных состояний (кардиогенных синкопе), а также формирования сосудистых энцефалопатий со снижением когнитивных функций. В Российских рекомендациях по первичной профилактике инсуль-

та [19] «кардиологические проблемы» занимают одно из ведущих мест. К основным модифицируемым факторам, влияющим на риск развития первичного инсульта, относят артериальную гипертензию, дислипидемию, мерцательную аритмию и некоторые другие заболевания сердца (синдром слабости синусового узла, тромб в левом предсердии, опухоли, вегетации, протезы клапанов).

Значительно в меньшей степени освещаются вопросы развития патологических состояний по вектору «мозг – сердце», хотя вопросы эти очень актуальны и важны. Именно нарушения нейровегетативной регуляции лежат в основе формирования гиперонической болезни, нарушений ритма сердца, многообразных функциональных кардиалгий, астенических состояний. Часто церебральная патология является первым проявлением «скрытых» болезней сердца.

1. Единство патогенетических факторов развития кардионеврологической патологии

1.1. Ригидность сосудистой стенки

Интересным направлением в кардионеврологии в настоящее время является определение и интерпретация данных о ригидности сосудистой стенки (артериальной ригидности – АР) [30]. Признано, что показатель артериальной жесткости (АР) является интегративным биомаркером выраженности патологического сосудистого процесса и именно он определяет «раннее сосудистое старение» [77]. Значительное повышение АР существенно ухудшает микроциркуляцию, в частности церебральную перфузию [49, 81]. Наличие повышенной АР ухудшает кровоснабжение мозга (систолическая аугментация кровотока и депрессия его в диастолу) и способствует развитию «энцефалопатии пульсовой волны» (puls wave encephalopathy), ассоциирующейся с изменениями белого вещества мозга при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) и других этиологических факторов мозгового повреждения [49, 59, 98]. Ведется поиск интенсивного лечебного воздействия на снижение АР [18, 38, 70]. В первую очередь считается необходимым снизить давление растяжения с помощью антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II и др.). Однако снижение артериальной жесткости – процесс очень неоднозначный, не строго зависящий от снижения АД. И здесь, вероятно, должны сказать свое слово неврологи, предложив воздействие на вегетативную регуляцию ригидности сосудистой стенки.

1.2. Эндотелиальная дисфункция

Универсальным патогенетическим фактором формирования как кардио-, так и цереброваскулярной патологии является эндотелиальная дисфункция (ЭД). ЭД – структурные и функциональные изменения эндотелия, неадекватное образование и/или высвобождение эндотелием различных биологически активных веществ. При ЭД снижается биодоступность вазоди-

лататора оксида азота (NO), активизируются эндотелиальные контрактильные факторы, нарушается реактивность сосудистой стенки, включая микроциркуляторное русло [39], происходит эндотелиальная активация прокоагуляционного, провоспалительного, пролиферативного статуса, которые предрасполагают к атеросклерозу.

2. Состояние мозга на фоне хронической кардиальной патологии

Важной мультидисциплинарной задачей в настоящее время остается изучение состояния мозга на фоне хронической кардиальной патологии (постоянные формы фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность, идиопатическая артериальная гипотензия, ИБС, приобретенные пороки сердца), сопряженной с нарушением насосной функции сердца и центральной гемодинамики [4, 11, 14, 33, 45, 84]. Большая частота развития церебральной патологии на фоне кардиологической патологии послужила причиной возникновения в медицине новых диагностических терминов: «кардиогенная деменция» [43], «кардиальная энцефалопатия» [42], «кардиогенная энцефалопатия» [15].

При этом отмечаются низкий сердечный выброс, «асимптомная» церебральная микроэмболизация, колебания АД с эпизодами гипотонии, метаболические нарушения [13, 15].

Продемонстрировано, что *нарушение сократимости левого желудочка и снижение сердечного выброса* при ИБС сопровождается редукцией мозгового кровотока (гипоперфузия) и ассоциируется с ухудшением когнитивных возможностей [63–65]. Способствует когнитивной дисфункции при ИБС и *диастолическая сердечная недостаточность*, которая на фоне активации нейроэндокринных и системных процессов приводит к дисбалансу вазоконстрикторных (ангиотензин II и эндотелин) и вазодилатирующих медиаторов (эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, эндотелий-зависимый деполаризующий фактор, брадикинин, простаглицин) [26] и вторичному повышению общего периферического сопротивления и дальнейшему нарушению сократимости миокарда [40].

Основными причинами церебральных осложнений при *приобретенных пороках сердца* являются кардиогенная эмболия [32], хроническая сердечная недостаточность [51], гемодинамические нарушения на фоне перегрузки сердца с «синдромом изнашивания миокарда» [12], длительно существующая гипоперфузия на фоне системной гемодинамической недостаточности [13].

В основе церебральной патологии при *фибрилляции предсердий (ФП)* лежат симптомные и асимптомные кардиоэмболические инфаркты мозга, нарушения в системе гемостаза, периодическое снижение мозгового кровотока, низкий сердечный выброс, транзиторные падения АД, в том числе ортостатические [35, 52, 57, 67]. Следует сказать, что риск развития ишеми-

ческого инсульта при ФП повышается в 5–7 раз. При этом кардиоэмболические инсульты протекают тяжелее и чаще атеротромботических приводят к выраженному неврологическому дефициту, инвалидизации и смерти пациента [36, 48].

4. Пароксизмальные состояния в кардионеврологии включают транзиторные ишемические атаки (ТИА), транзиторные глобальные амнезии, синкопе.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и ведению пациентов с синкопальными состояниями (СС), опубликованным в 2009 г., синкопе — это преходящая потеря сознания (ППС), возникающая вследствие транзиторной глобальной церебральной гипоперфузии, характеризующаяся быстрым началом, короткой продолжительностью (6–8 с) и полным спонтанным восстановлением [58]. Синкопальные состояния происходят всегда по причине падения системного артериального давления с быстрым глобальным мозговой перфузии, и этим они отличаются от других ППС, включая эпилептические и психогенные приступы, гипогликемические состояния, травматические потери сознания, варианты каталепсии и др. [31]. Выделяют три основных типа СС: 1) рефлекторные нейромедиаторные синкопе (вазовагальные, ситуационные, на фоне синдрома каротидного синуса); 2) ортостатические синкопе (первичная и вторичная автономная недостаточность, лекарственно-индуцированные, на фоне потери объема циркулирующей крови); 3) кардиогенные синкопе (на фоне аритмии, структурных кардиальных нарушений, эмболии легочной артерии, легочной гипертензии, диссекции дуги аорты) [58]. Нарушения ритма сердца относятся к наиболее частым причинам кардиогенных синкопе и определяются рядом факторов (частотой сердечных сокращений, типом аритмии, сократимостью левого желудочка — ЛЖ и тд.). Основной их причиной является синдром слабости синусового узла [22, 29]. Структурная кардиальная патология, являющаяся причиной кардиогенных синкопе, представлена обструкцией выносящего отдела ЛЖ (например, стеноз устья аорты), недостаточным наполнением ЛЖ вследствие сужения левого атриовентрикулярного отверстия (миксома или тромб левого предсердия), неспособностью к полноценной диастоле (например, при тампонаде сердца), резким падением сократимости ЛЖ (инфаркт или ишемия миокарда).

Патогенез данных состояний определяет необходимость совместных диагностических действий кардиологов и неврологов, коллегиальность при терапевтическом воздействии.

5. Церебральная патология как предвестник «скрытой» патологии сердца

Вектор «мозг—сердце»: неврологические проявления «сигнализируют» о «скрытых» патологиях сердца. Особого внимания заслуживает исследование *состоя-*

ния когнитивных функций в рамках кардиогенной сосудистой мозговой недостаточности, которые могут быть ее первыми симптомами [68, 78, 86].

6. Коррекция нейровегетативного и эмоционально-личностного статуса — профилактика развития и прогрессирования кардиологической патологии (АГ, мерцательной аритмии и др.), обеспечение оптимальной реабилитации после острых кардиологических и мозговых катастроф.

Широко известно, что психотравмирующее (эмоциогенное) воздействие часто лежит в начале и является своеобразным пусковым фактором в формировании многих кардиологических заболеваний. Вобщем, согласно современным классификациям, ИБС, гипертоническая болезнь, многие формы сердечной аритмии относят к кругу психосоматических болезней. Однако психогенез этих заболеваний не сводится к простым линейным зависимостям. Показатели соматического кардиоваскулярного заболевания (КВЗ) часто соотносятся и определяются показателями личностной и психической патологии (ипохондрические расстройства, патохарактерологические нозогенные реакции, тревожные, соматоформные, аффективные расстройства и т.п.) [8, 17]. Одним из самых распространенных психопатологических расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) являются симптомы тревоги [16], которые представлены невротическими и соматизированными симптомокомплексами. Так, кардиофобии диагностируются у 80% больных, обращающихся по поводу болей в области сердца [76]. Своевременное купирование симптомов тревоги позволяет улучшить адаптацию и реабилитацию пациентов, снизить риск прогрессирования и обострений ССЗ. С другой стороны, выраженность психопатологических проявлений зависит от клинической картины и/или длительности ССЗ [25].

7. Кардионеврологические осложнения сосудистой хирургии

Важным направлением кардионеврологии является профилактика церебральных [1, 54] и кардиальных осложнений [37, 44] в сосудистой хирургии. Основным церебральным осложнением при реконструктивных операциях на артериях головы является острое ишемическое повреждение вещества мозга. Асимптомные, «немые» ишемические очаги встречаются в 18% после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и до 33% после каротидного ангиосканирования (КАС), которые клинически (в виде острого нарушения мозгового кровообращения) проявляются в 2,9% при КЭЭ и в 6,2% при КАС. Ишемические очаги на стороне вмешательства обусловлены в первую очередь вазоспазмом (наблюдается в 27% случаев КАС) и микроэмболией (наблюдается в 100% случаев как при КЭЭ, так и при КАС). При КЭЭ преобладают воздушные микроэмболы, при КАС — материальные.

Из кардиальных осложнений реконструктивных операций на артериях головы выделяют в первую очередь инфаркт миокарда, вероятность которого составляет 1–3% без клинически манифестированных ССЗ, 7% при ИБС и 17% у больных с нестабильной стенокардией [3, 92]. Большую роль играет величина фракции выброса (ФВ) перед операцией. При ФВ 56–85% периоперационные инфаркты миокарда не возникают, при ФВ 36–55% инфаркты наблюдаются у 20% больных, при ФВ менее 35% – у 80% пациентов [83]. В исследовании CREST было продемонстрировано влияние возраста – у пожилых пациентов имелся более высокий риск кардиальных осложнений при КАС [60, 90]. Доминирующими факторами риска развития кардиологических осложнений при эндоваскулярных операциях на артериях головы являются наличие у пациента инфарктов миокарда в анамнезе и исходной стенокардии напряжения III функционального класса [5]. Здесь следует сказать, что каротидная бифуркация является важнейшей рефлексогенной зоной, участвующей в обеспечении постоянства артериального давления, работы сердца и газового состава крови. Любое хирургическое вмешательство в эту зону нарушает систему ауторегуляции, что может негативно сказываться и на коронарном кровотоке [23].

Нередко церебральные и кардиальные осложнения могут возникать одновременно. Имеются данные, что при реконструктивных операциях на церебральных артериях КЭЭ чаще осложняется инфарктом миокарда, брадиаритмией, персистирующей артериальной гипотонией, а балонная ангиопластика со стентированием – инсультами, ТИА, асимптомными церебральными поражениями [62]. Предупредить церебральные и кардиальные осложнения при операциях на артериях головы призваны адекватные методы хирургической защиты (например, системы противэмболической защиты мозга при КАС, управляемая гипертензия при пережатии сонных артерий во время КЭЭ и др.), адекватно проводимая анестезия (использование средств инотропной поддержки – допамина, нитропрепаратов, коррекция вазоспазма нимодипином, достаточная доза фентанила, предпочтительное использование изофлюрана), периоперационная медикаментозная терапия (своевременное назначение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов [85], антитромботических средств) [46, 50, 72, 82, 93].

В основе церебральных осложнений кардиохирургических вмешательств лежат микроэмболия артерий, мозга [56, 61, 74], снижение церебральной перфузии [41, 79, 80], контактная активация клеток крови в ходе искусственного кровообращения, метаболические нарушения [34], чрезмерный системный воспалительный эффект, латентная тромбофилия и другие индивидуальные особенности [20]. Ряд авторов обращают внимание на стрессовое воздействие на организм при кардиохирургических вмешательствах [21]. Важным фактором возникновения церебральных осложнений

является также и адаптивный потенциал пациента во время и после кардиологических операций [55].

Развитие синдрома мозговой гиперперфузии – редкое, но очень серьезное осложнение КЭЭ, возникает на 6-е сутки и проходит в течение нескольких недель. Синдром гиперперфузии ведет к нарушению мозговой саморегуляции (цереброваскулярной реактивности, способности мелких артерий сужаться или расширяться в ответ на изменения кровотока или гипоксию) [99, 100]. Тяжесть ухудшения капиллярной саморегуляции может зависеть от продолжительности и интенсивности предшествующей гипоперфузии; она связана со стороной стеноза сонной артерии и наличием контралатеральных ветвей. Следует отметить, что у пациентов с экстракраниальным стенозом сонных артерий уже имеется снижение цереброваскулярной реактивности [10].

Дальнейшее уточнение патогенеза мозговых расстройств и превентивная церебропротекция призваны уменьшить риск церебральных осложнений.

Согласно единому российскому консенсусу – «Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ)», принятому рабочей группой ведущих специалистов профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Экспертного совета Минздрава и Соцразвития РФ на основе результатов международных мультицентровых исследований последнего десятилетия, констатируется необходимость участия невролога в определении тактики ведения пациента. В этом документе сказано, что участие невролога и кардиолога в определении показаний к операции позволяет точнее охарактеризовать симптоматику, провести соответствующий отбор пациентов, назначить адекватную терапию и тем самым минимизировать церебральные и кардиальные осложнения в периоперационном периоде [23].

8. Первичная головная боль как кардионеврологическая проблема и предиктор острой мозговой катастрофы

Мигрень – хроническое нейрогенное заболевание с эпизодически возникающими приступами тяжелой головной боли. Кроме того, что мигрень значительно снижает качество жизни, она имеет множественную коморбидность, в том числе с КВЗ [28]. Имеется тесная, статистически достоверно обусловленная коморбидность мигрени с ишемическим инсультом. Имеются указания на возможные ассоциации мигрени с артериальной гипертензией [47, 53, 73], инфарктом миокарда [88], и стенокардией [69, 87, 91, 96]. Однако следует сказать, что ассоциации между мигренью и КВЗ менее доказаны и являются предметом дискуссий.

Причины коморбидности мигрени и КВЗ, вероятно, следующие. Иктальное (во время приступа) высвобождение потенциальных вазоконстрикторных субстанций (эндотелин, серотонин) в систем-

ный кровоток, а также использование вазоконстрикторных медикаментов (мигрень-специфических эрготаминов, триптанов и изометептена) могут вызывать спазм коронарных артерий и *стенокардию* [87]. Существуют и несколько генетических биомаркеров КВЗ у пациентов с мигренью. Например, выявление полиморфизма гена MTHFR C677T (metylenetetrahydrofolate reductase) [71, 89] у пациентов с мигренью, который ассоциирован с увеличением уровня гомоцистеина, фактора риска сосудистых событий. Кроме того, у пациентов с мигренью вероятен полиморфизм гена делеции ангиотензинпревращающего фермента (ACE-DD), который тесно сопряжен с гиперкоагуляционными состояниями, тромбофилией, нарушениями сосудодвигательной реактивности, снижением функциональной активности брадикинина, увеличением сосудистого гладкомышечного тонуса.

Можно предположить, что объединяет взаимоотношения КВЗ с мигренью наличие *эндотелиальной дисфункции (ЭД)*. Хорошо изученным биомаркером ЭД является фактор von Willebrand (VWF) [66], который играет ведущую роль в ответах на оксидативный стресс и является ведущим патофизиологическим звеном ЭД. У пациентов с мигренью уровни антигена VWF и активность фактора VWF в межприступный период значительно выше, чем у пациентов без мигрени. И кроме того, во время мигренозной атаки эти показатели еще увеличиваются [94, 95]. ЭД ответственна за доступность к эффектам оксидативного стресса – важного катализатора воспалительных процессов. У пациентов с мигренью выше показатели воспалительных маркеров и маркеров оксидативного стресса [J.L.Brander et al., 2004].

Программа «кардионеврология» в ФГБУ «КБ №1» УД Президента РФ

Ведущие медицинские учреждения в настоящее время нацелены на разработку принципов единого «кардионеврологического» ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией на основе общности стратегических целей (улучшение качества жизни, уменьшение выраженности органных поражений, улучшение прогноза заболевания) [27].

Направления деятельности программы «Кардионеврология» в ФГБУ «КБ №1» УД Президента РФ:

1. Коллегиальное определение показаний к ангиохирургическому вмешательству с участием кардиолога и невролога.
2. Определение объема предоперационной подготовки, интраоперационное и постоперационное ведение ангиохирургического пациента с участием невролога и кардиолога.
3. Определение состояния нейровегетативного, эмоционально-личностного и неврологического статуса у пациентов с хронической коронарной патологией с целью подбора адекватной патогенетической терапии.

4. Консультирование неврологом всех пациентов с острой коронарной патологией, впервые возникшими нарушениями ритма сердечной деятельности, артериальной гипертензией, функциональными кардиалгиями.

5. Комплексное нейрофункциональное и нейропсихологическое обследование больных с острой и/или впервые выявленной кардиальной патологией с целью определения резервных адаптивных возможностей организма для определения объема целесообразной оптимальной терапии и реабилитации.

6. Совместная кардионеврологическая разработка тактики ведения таких пациентов с учетом особенностей нейровегетативного, эмоционально-личностного статуса, возможностей адаптации с целью профилактики развития стойких хронических форм кардиальной патологии, успешной реабилитации и поддержания высокого качества жизни.

7. Динамическое наблюдение пациентов с кардионеврологической патологией на амбулаторном этапе после выписки из стационара.

Заключение

Единство патогенетических механизмов развития многих форм кардиологической и церебральной патологии дает основание объединять усилия кардиологов и неврологов в борьбе за здоровье нации и повышение качества жизни. Общность стратегических целей и задач специалистов кардиологической и неврологической специальностей позволяет надеяться на успешность совместных действий.

Литература

1. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Власова Э.Е., Галяутдинов Д.М. Алгоритм кардионеврологии в сердечно-сосудистой хирургии. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». Под ред. М.А.Пирадова и А.В.Фонякина. М.: 2008: 23–27.
2. Атаян А.С., Фонякин А.В., Машин В.В. Идиопатическая артериальная гипотензия: неврологические нарушения, церебральная и центральная гемодинамика. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011; 2: 4–8.
3. Белов Ю.В. Каротидная эндартерэктомия под местной анестезией у больных с изолированными, множественными и сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002. — Т. 8. — №3. — С. 76–79.
4. Васицкий Н.Р., Машин В.В., Фонякин А.В. с соавт. Сосудистое поражение мозга у больных с пороками сердца. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2011; 1: 18–23.
5. Гавриленко А.В., Иванов В.А., Куклин А.В. и др. Оценка эффективности и факторов риска каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования у пациентов с симптомными стенозами внутренних сонных артерий в раннем послеоперационном периоде. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010. — №4(16). — С. 125–129.
6. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова. Под ред. проф. Н.Н.Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.

7. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2006.

8. Дробижев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Автореф. ... дис. докт.мед. наук. М.: 2000.

9. Калашиникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте и кардиальная патология // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М.: 2012: 172–177.

10. Дюба Д.Ш., Евтушенко С.К., Родин Ю.В. Профилактика церебральной гипоперфузии мозга у больных до и после операции аортокоронарного шунтирования // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М.: 2012: 228–232.

11. Ким А.В. Факторы нарушения мозгового кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца до и после операции протезирования сердечных клапанов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. — 28 с.

12. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.

13. Машин В.Вл., Фоякин А.В., Машин В.В. Ги др. Кардиальная патология и когнитивные расстройства в терапевтической практике // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 183–189.

14. Машин В.В., Фоякин А.В., Машин В.В. и др. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и кардиальной патологией. Артериальная гипертензия. 2009; 4: 419–423.

15. Машин В.В., Машин В.В., Фоякин А.В. и др. Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца. Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология». Под ред. М.А. Пирадова и А.В. Фоякина. М., 2008: 60–63.

16. Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. №4. С. 34–41.

17. Медведев В.Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журнал внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 70–76.

18. Орлова Я.А., Фгеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006; 2: 65–70.

19. Остроумова О.Д. от имени рабочей группы. Российские рекомендации по первичной профилактике инсульта // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 85–89.

20. Полунина А.Г., Журавлева С.В., Шумков К.В. и др. Церебральная микроэмболия как ведущая проблема защиты мозга в кардиохирургии // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 219–227.

21. Пшеничникова В.В., Чаус Н.И., Карпун Н.А., Цыгельников С.А. Острые нарушения мозгового кровообращения у

кардиохирургических пациентов // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 233–237.

22. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.

23. Скрылев С.И., Кунцевич Г.И., Гераскина Л.А. и др. Риск церебральных и кардиальных осложнений при хирургическом лечении поражений сонных артерий // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 245–251.

24. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология. М., 2005.

25. Соловьева Э.Ю. Диагностика и лечение тревожных расстройств врачом общей практики // Справочник поликлинического врача. 2008. №6. С. 43–47.

26. Сумин А.Н., Касьянова Н.Н., Масин А.Н. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2004; 5: 17–1.

27. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврология. Современное состояние и перспективы развития // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 7–13.

28. Табеева Г.Р. Мигрень и кардиоваскулярные заболевания: теоретические и практические аспекты коморбидности // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 65–70.

29. Тюрина Т.В., Хирманов В.Н. Нейрогенные обмороки. Вестник аритмологии 2004; 36: 51–57.

30. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Магомедова А.Р. Артериальная ригидность и сосудистые когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 153–158.

31. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Синкопальные состояния. Определение. Классификация. Диагностика. Лечение. Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 262–268.

32. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Терапия болезней сердца при сосудистой патологии мозга. Рус. мед. журн. 2005; 13: 22.

33. Чедранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицина, 2005.

34. Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. СПб.: Наука, 1997.

35. Явелов И.С. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 34–43.

36. Allen C.L., Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. Int. J. Stroke 2008; 3: 105–116.

37. Auerbach A., Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. Circulation 2006; 113:1361–1376.

И др. авторы.

Адаптационная реактивность метаболизма мозга как универсальный патогенетический фактор развития болезни и реабилитационных возможностей организма

В.И. Шмырев^{1,3}, Л.П. Соколова^{1,2}, И.В. Князева¹, К.Н. Аветисова², П.П. Евтушенко², В.В. Обманов¹

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В статье приводятся данные о ключевом значении адаптационных нейровегетативных реакций организма в формировании кардионеврологических заболеваний, развитии осложнений и успешности реабилитационного периода после мозговых катастроф, сосудистых событий и оперативных вмешательств.

Предложен новый метод определения адаптационных возможностей организма в поддержании гомеостаза и обеспечении деятельности с помощью измерения уровней постоянного потенциала с использованием нейрофизиологического метода нейроэнергоскартирования.

Ключевые слова: адаптация, метаболизм мозга, уровень постоянных потенциалов, нейроэнергоскартирование

Abstract: The author demonstrates the impact of adaptive neurovegetative reactions in the formation of the cardioneurology diseases, the development of the complications and the success of rehabilitation period after the cerebral catastrophes, cardiovascular events and surgical interventions. This article presents a new diagnostic method of the adaptive possibilities in the maintaining homeostasis and provision of activity by measuring the level of constant potentials using neuroenergomapping.

Key words: adaptation, brain metabolism, level of constant potentials, neuroenergomapping

Жизнеопределяющей функцией организма является его способность адаптироваться к изменяющимся обстоятельствам [4], быстро и гибко перестраиваться, восстанавливаться после стрессов и повреждений (в том числе травм, оперативных вмешательств), переносить хроническое физическое и эмоциональное перенапряжение. Часто развитие болезни по тому или иному варианту зависит именно от нейровегетативного статуса и его характерных реакций на различные виды стресса. Таким образом, изучение вариантов адаптации на примере реактивности метаболизма мозга при физическом и эмоциональном стрессе, определение влияния адаптационных особенностей на прогноз реабилитационного периода реконструктивных операций на магистральных артериях головы, на развитие некоторых кардиологических заболеваний, первичных головных болей и других функциональных заболеваний нервной системы представляется весьма актуальной научно-практической задачей.

Цель настоящего исследования — показать различные варианты адаптации на примере реактивности метаболизма мозга при физическом и эмоциональном стрессе.

Материалы и методы

В исследование было включено 136 амбулаторных и стационарных пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Обследование включало изучение стандартного неврологического, когнитивного [10], эмоционально-личностного статуса. Возможности адаптации к стрессу изучались методом нейроэнергоскартирования (НЭК) [7–9].

НЭК — электрофизиологический метод, основанный на измерении уровня постоянных потенциалов

(УПП) — медленноменяющихся потенциалов милливольтового диапазона, интегрально отражающих мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера [8, 9]. УПП коррелирует с активностью утилизации (метаболизмом) глюкозы мозгом, а следовательно, и с состоянием его энергетической активности [11].

НЭК проводили на аппаратно-программном комплексе для индикации, регистрации и анализа медленной электрической активности мозга «Нейроэнергоскартограф» в 12 стандартных отведениях. Активность нейрометаболизма оценивали по фоновому уровню УПП, который регистрировали в течение 5 мин. Затем проводили функциональные афферентные пробы: трехминутную гипервентиляцию, моделирующую физический стресс, с постгипервентиляционным периодом (3 мин), в течение которого показатели УПП при хорошей адаптации организма должны восстановиться до исходного, фонового уровня. Проводили тест свободных литеральных ассоциаций (или тест быстрой словесности), когда пациента просят называть как можно больше слов на определенную букву в течение 3 мин. Тест быстрой словесности, в некотором роде моделирует эмоциональный стресс.

По величине отклонений УПП от исходного значения при проведении афферентных проб мы определяли вид адаптивной реакции. На фоне гипервентиляции нейрометаболизм должен увеличиться в 1,4–1,9 раза (адекватная реакция). Кроме адекватной реакции, мы выделяли: ригидную реакцию (отсутствие изменений УПП), извращенную реакцию (снижение УПП ниже фонового), чрезмерную реакцию (повышение УПП более чем в 1,9 раза). По степени восстановления метаболизма мозга в постгипервентиляционном

периоде (ПГВП) оценивали состояние адаптации в поддержании гомеостаза: полное восстановление до фоновых значений УПП (адекватная реакция), отсутствие восстановления (ригидная реакция), снижение УПП ниже фонового значения (чрезмерная реакция), дальнейшее нарастание уровня УПП (извращенная реакция). Следом за ПГВП проводили еще одну афферентную пробу – тест быстрой словесности (модель эмоционального стресса). По показаниям прибора выделяли: адекватную реакцию (усиление метаболизма в 1,2–1,5 раза), ригидную реакцию (отсутствие изменений УПП), извращенную реакцию (снижение УПП ниже фонового), чрезмерную реакцию (усиление метаболизма более чем в 1,5 раза) [5, 6, 8].

Результаты и обсуждение

Как сказано выше, возможность адаптироваться определяет жизнеспособность организма. Особенно важным этот аспект становится в критические периоды жизни человека: при мозговой катастрофе (черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), при остром кардиоваскулярном заболевании, оперативном вмешательстве и т.п.

Учитывая, что головной мозг является высшим интегративным органом организма, именно характерные адаптивные реакции метаболизма мозга очень важны для определения прогноза развития заболевания, возможностей восстановления в реабилитационном периоде, вероятности развития осложнений.

Адекватная реакция на стресс (физический и/или эмоциональный) – проявление способности организма обеспечивать свою жизнедеятельность.

При любом физическом или эмоциональном стрессе функциональная активность мозга, а следовательно, и нейрометаболизм активизируются, так как вегетативная нервная система должна запустить механизм адаптации. Перераспределение активности тех или иных структур и систем организма необходимо, чтобы совершить тот или иной акт жизнедеятельности. И в этом обеспечении жизнедеятельности состоит одна из двух основных функций вегетативной нервной системы: «отпускать», когда надо, основные показатели гомеостаза за границы нормальных величин (острофазное повышение СОЭ, количества лейкоцитов, выраженное повышение АД, ЧСС и т.д.) [1]. Причем «выход» показателей гомеостаза за свои границы должен быть адекватен ситуации. УПП при адекватной реакции на гипервентиляцию должен увеличиться в 1,4–1,9 раза и полностью восстановиться до фоновых показателей в ПГВП (рис. 1).

Если же при проведении НЭК, при афферентной гипервентиляционной пробе (модели физического стресса) происходит чрезмерное повышение УПП, значит, имеет место плохая адаптация к физическим стрессам.

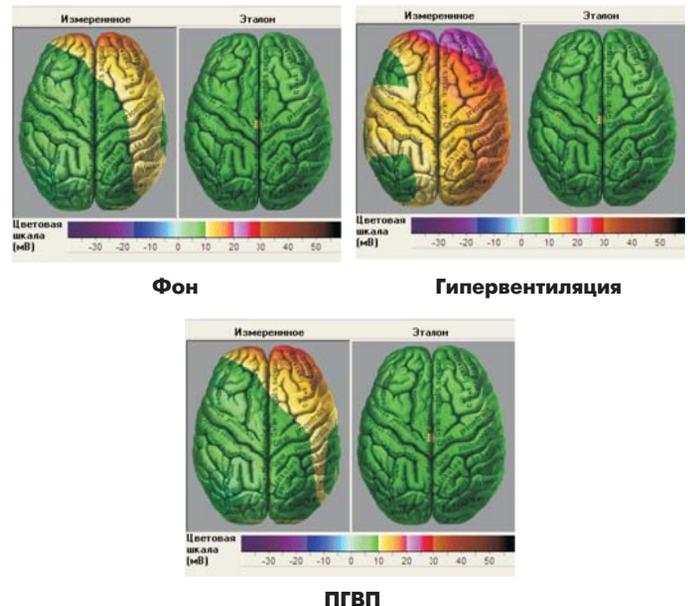


Рис. 1. Адекватная реакция на гипервентиляцию. Пациент С.Н., 35 лет (собственное наблюдение).

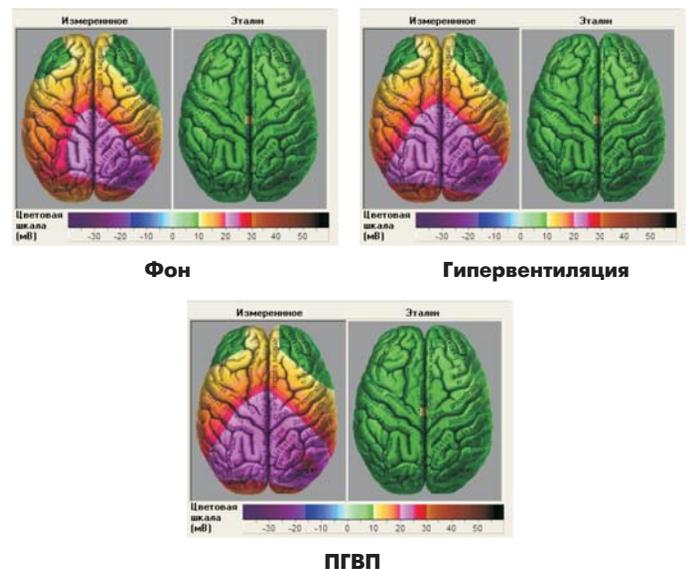


Рис. 2. Отсутствие реакции на гипервентиляцию. Поликлиника С.Н., 41 год (собственное наблюдение).

Если при проведении гипервентиляции показатели УПП не меняются, значит, вегетативная нервная система слишком жестко сохраняет свой гомеостаз, организм не может адекватно обеспечить выполнение той или иной физической нагрузки (рис. 2). Вероятно, именно в таком варианте дезадаптации лежит причина истинно астенических состояний при периферической вегетативной недостаточности [2].

Другая афферентная проба – тест быстрой словесности (модель эмоционального стресса) демонстрирует степень адаптации организма в обеспечении жизнедеятельности на фоне эмоциональных нагрузок.

Возможность адекватного восстановления после физического стресса – проявление способности организма сохранять свой гомеостаз.

Изменения УПП в ПГВП демонстрируют способность адаптации в поддержании внутреннего гомеостаза. Чем полнее идет восстановление УПП в ПГВП,

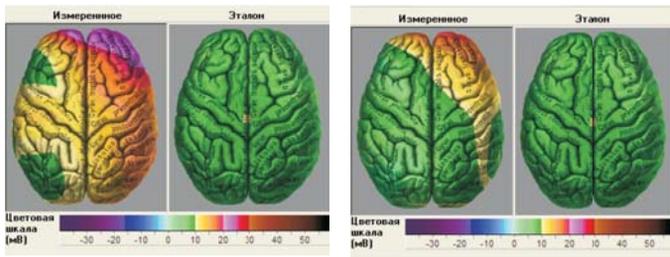


Рис. 3. Пример полного восстановления УПП в ПГВП – хорошая способность организма сохранять свой гомеостаз. Поликлиника Л.С., 37 лет (собственное наблюдение).

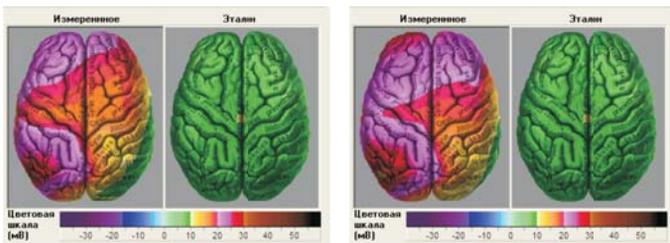


Рис. 4. Отсутствие восстановления показателей в ПГВП – сниженная способность организма сохранять свой гомеостаз. Пациент Д.Р., 41 год (собственное наблюдение).

тем человек выносливее и более адаптирован к физическим нагрузкам и стрессу, а значит, тем жизнеспособнее (рис. 3, 4).

Практическая значимость определения особенностей адаптивных реакций

Варианты адаптивных реакций разнообразны и меняются с течением жизни пациента. Но, вероятно, именно в особенностях нейровегетативного статуса кроется причина развития заболевания по тому или иному пути.

Первичные головные боли

В патогенезе самой распространенной первичной головной боли – головной боли напряжения (G44.2 по МКБ-10), а также многочисленных цефалгий сложного генеза, мышечно-тонических синдромов лежит хроническое мышечное и эмоциональное напряжение. Терапия таких состояний очень трудна. Лечебные воздействия направлены на купирование эмоционально-личностных расстройств, а также на миорелаксацию. Особенности адаптивных реакций, выявленные при НЭК, позволят сделать акцент в терапии на наиболее значимом патогенетическом факторе. Если мы определяем выраженную реакцию метаболизма на тест быстрой словесности (эмоциональный стресс), значит, стоит сделать акцент в терапии на психотропных средствах и психокоррекции.

Если же более яркая реакция зафиксирована при гипервентиляции (физическом стрессе) и умеренная – на тест быстрой словесности (рис. 5), значит, стоит в терапии отдать предпочтение физическим методам лечения: массажу, методикам мануальной терапии, ЛФК.

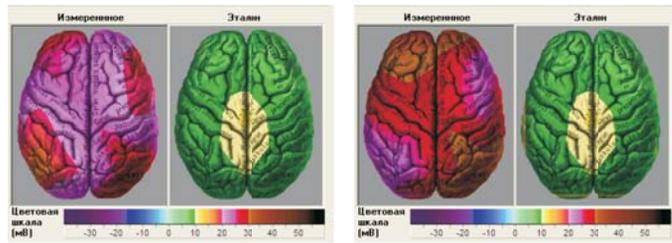
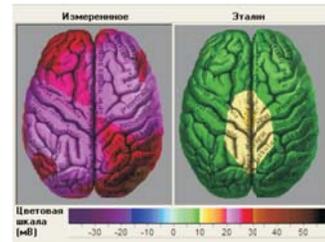


Рис. 5. Пример выраженной реакции на гипервентиляцию и отсутствие реакции на эмоциональный стресс. Пациентка С.Н., 50 лет (собственное наблюдение).



ТБСЛ

Рис. 5. Пример выраженной реакции на гипервентиляцию и отсутствие реакции на эмоциональный стресс. Пациентка С.Н., 50 лет (собственное наблюдение).

При преобладании чрезмерных реакций на гипервентиляцию и тест быстрой словесности следует отдавать предпочтение седативным антидепрессантам, анксиолитикам, исключить назначение ноотропов.

В патогенезе абוזусных головных болей, цервикогенных цефалгий также присутствует полифакторность, а следовательно, терапия этих состояний многонаправленна и сложна. Новая информация об особенностях метаболизма мозга при первичных головных болях поможет разработать рекомендации для более адекватной патогенетической терапии, для избегания полипрагмазии и ятрогений. Мы планируем осветить этот раздел более полно в дальнейшем.

Церебральные и кардиологические осложнения при реконструктивных операциях на магистральных артериях головы

Данное направление исследований очень важно с практической точки зрения, ибо вероятность развития церебральных и кардиальных осложнений остается достаточно высокой при проведении как эндартерэктомий, так и рентгенохирургических вмешательств, как на каротидных, так и на коронарных сосудах. И если для предотвращения микроэмболизации (одной из основных причин осложнений) осуществляется усовершенствование хирургических методик, то профилактика пери- и постоперационного ангиоспазма остается открытой темой. Кроме того, вероятность развития осложнений, в том числе сосудистых событий, в позднем постоперационном периоде также зависит от нейровегетативных адаптивных особенностей организма.

Можно предположить, что наличие извращенных адаптивных реакций метаболизма мозга предрасполагает к возникновению ангиоспазма и сосудистых событий в последующем, а наличие ригидных реакций на физический стресс может коррелировать с вероят-

ностью развития трофических осложнений, прогрессирования атеросклеротических изменений. Но, безусловно, такие предположения весьма гипотетичны. Мы планируем провести дальнейшее исследование в этом направлении.

Легкое когнитивное снижение на фоне психо-вегетативного синдрома

При выявлении функциональных когнитивных расстройств, когда основной причиной неблагополучия является не органическая патология головного мозга, а личностно-эмоциональные проблемы, основным направлением терапии становится психотропное воздействие. При подборе медикаментозной терапии в данном случае возникает много сложностей, ибо большинство транквилизаторов, гипнотиков, нейролептиков оказывают побочное действие в виде когнитивного снижения. В таких случаях инструментальная объективизация нейровегетативного статуса является хорошим подспорьем врачу в подборе целесообразной неагрессивной терапии.

Возникновение и прогрессирование некоторых кардиоваскулярных заболеваний

Согласно общепринятым в нашей стране и широко распространенным за рубежом представлениям, основным фактором, обуславливающим развитие гипертонической болезни, является острое или длительное эмоциональное перенапряжение.

Депрессивные расстройства у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями встречаются в несколько раз чаще, чем в общей популяции, достигая наибольшей распространенности (до 61%) при хронической сердечной недостаточности [3]. Аффективные расстройства значительно отягощают течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенности адаптационного реагирования на физические и эмоциональные стрессы, способность восстанавливать гомеостаз после стресса очень важны и, вероятно, определяют тот или иной путь развития кардиоваскулярного заболевания. Перерастет ли симптоматическая ситуационная гипертензия в гипертоническую болезнь, будет ли прогрессировать сердечная недостаточность и атеросклероз, зависит от возможности организма адаптироваться, от совершенства реабилитационных процессов и нейропластичности мозга. Таким образом, большинство пациентов с кардиологическими заболеваниями, особенно с начальными стадиями, должны лечиться у невролога и получать вегетотропную и психокорректирующую терапию.

Можно предположить, что при формировании гипертонической болезни будут преобладать чрезмерные реакции метаболизма на эмоциональный стресс, а при прогрессировании сердечной недостаточности – ригидные реакции на физический стресс. Эти предположения предстоит подтвердить или опровергнуть в запланированном нами дальнейшем изучении адап-

тивных процессов при некоторых кардиологических заболеваниях.

Выводы

1. Особенности адаптивных реакций на различные виды стресса очень важны в поддержании гомеостаза и обеспечении деятельности организма. Часто тип адаптационной дизрегуляции определяет возникновение и развитие болезни по тому или иному пути.
2. Вероятность развития осложнений в пери- и постоперационном периоде, во время черепно-мозговой травмы, сосудистых событий, успешность реабилитационного периода во многом определяются характером адаптивных реакций мозга.
3. При подборе медикаментозной терапии следует учитывать особенности нейровегетативного статуса.
4. Нейрофункциональный метод нейроэнергокартирования позволяет объективизировать наличие того или иного вида дезадаптации на стресс.

Литература

1. Вейн А.М. Семь лекций на Россолимо/А.М.Вейн. – М.: Нейромедиа, 2004. – 220 с.
2. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Карабань П.В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. Киев, 1995. – 186 с.
3. Органов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология 2005; 8: 38-44.
4. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 255 с.
5. Соколова Л.П. Адаптация к стрессу – основополагающий фактор жизнеспособности и когнитивной активности. // Клиническая геронтология. – 2011. - №5-6 – С. 16-20.
6. Соколова Л.П. Изменение возможностей адаптации как патогенетический фактор формирования додементных когнитивных расстройств у пожилых пациентов. // Современные проблемы науки и образования (электронный). – 2011. - №3, ссылка <http://www.science-education.ru/97-4686>.
7. Соколова Л.П. Особенности нейрометаболизма и перфузии головного мозга с позиции патогенетических механизмов формирования додементных когнитивных расстройств различного генеза. – Автореф. докт. дисс. ... мед. наук. М., 2012. – 44 с.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом. Вестн. РАМН. – 2001. - №8. – С. 38–43.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: «Антидор», 2003. – 288 с.
10. Хомская Е.Д. Нейропсихологическая диагностика. Часть 1. – М.: Институт общегуманитарных исследований, 2007 – 64 с.
11. Sokoloff L. Energetics of functional activation in neural tissues//Neurochem. Res. 1999. - V.24, №2. - P. 321-329.

Когнитивные нарушения на фоне психовегетативного синдрома. Клинические, нейропсихологические и нейрофункциональные аспекты

В.И. Шмырев^{1,3}, В.В. Бояринцев^{1,2}, В.Н. Ардашев², Л.П. Соколова^{1,2}, И.В. Князева¹

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, ³ФГБУ «Центральная клиническая больница» УД Президента РФ

Часто додементные когнитивные нарушения развиваются на фоне психовегетативного синдрома (ПВС) в рамках тревожного и тревожно-депрессивного расстройств. С целью изучения метаболизма головного мозга было обследовано 60 человек в возрасте до 55 лет с додементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями на фоне ПВС и 20 – условно-здоровых добровольцев без признаков когнитивного снижения – контрольная группа. Состояние метаболизма мозга оценивалось по данным нейроэнергетического метода, основанного на регистрации уровня постоянных потенциалов (УПП). Нормальные показатели УПП зарегистрированы лишь в 32% случаев. Повышенные показатели метаболизма встречались у 45,9% пациентов с ПВС, сниженный метаболизм – у 21,6%. Учитывая полученные данные о повышении метаболических процессов у 45,9% испытуемых, которые свидетельствуют о включении резервного пути обмена, пациентам с додементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями на фоне ПВС целесообразно рекомендовать седативную терапию в сочетании с антиоксидантами, нестимулирующими нейрометаболическими препаратами.

Ключевые слова: психовегетативный синдром, когнитивные расстройства, нейроэнергетическое картирование.

Background: Often the mild cognitive disorders develop in background of psycho-vegetative syndrome (PVS) not infrequently in frames of anxiety or anxiety depressive disorders. To study cerebral metabolism, 60 patients with age under 55 with mild cognitive disorders and 20 healthy volunteers without signs of cognitive disorders as a control were examined. Cerebral metabolism was estimated with help of neuroenergymapping (NEM) - the detection of level of constant potentials (LCP). Normal results of LCP were obtained in 32%. Increased metabolism was observed in 45,9%. Decreased metabolism was seen in 21,6%. Assuming all the data on increased metabolic processes in 45,9% of the examined subjects that indicate to the activation of backup pathways, it is reasonable to recommend sedation in combination with antioxidants and non-stimulating neurometabolic drugs to the patients with mild cognitive disorders with background PVS.

Key words: psychovegetative syndrome, cognitive disorders, neuroenergymapping.

В условиях напряженного ритма современной жизни, эмоциональных и информационных нагрузок нередко когнитивные нарушения развиваются на фоне психовегетативного синдрома (ПВС) в рамках тревожного или тревожно-депрессивного расстройства. Как правило, когнитивный дефицит представлен легкими и умеренными нарушениями. Согласно статистике, более чем у 25% пациентов общесоматической сети имеет место ПВС [1]. У одних пациентов вегетативные симптомы являются ведущими в клинической картине заболевания, у других на первый план выступают психические расстройства [5]. Когнитивные нарушения сосуществуют с тревожными и депрессивными состояниями, со временем могут прогрессировать, приводить к профессиональной и социальной дезадаптации [11].

ПВС – наиболее распространенная форма синдрома вегетативной дистонии (СВД). Более чем в 70% случаев СВД выносятся в основной диагноз под грифом соматической нозологии G90.9 – расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное или G90.8 – другие расстройства нервной системы. Однако в подавляющем большинстве случаев причиной ПВС являются психические нарушения тревожного или тревожно-депрессивного характера в рамках невротических нарушений, реже – эндогенного заболевания.

Впервые термин «психовегетативный синдром» в середине прошлого века предложил немецкий исследова-

тель W.Thiele для обозначения надсегментарных вегетативных расстройств [32]. В структуре синдрома указывались разнообразные вегетативные нарушения: бледность и гиперемия кожных покровов, тремор, гипергидроз, тахикардия и брадикардия, гипертония и гипотония, алгические ощущения, дисфункции различных систем и органов. Психовегетативный синдром обозначался как «вегетативный невроз» [21], «общий психосоматический синдром» [22].

В отечественной литературе данный термин закрепился благодаря работам академика А.М. Вейна, и до сих пор его используют для обозначения СВД, связанного с психогенными факторами и как проявление эмоциональных и аффективных расстройств [7].

В зарубежной литературе для обозначения подобных пациентов был предложен термин «Medical Unexplained Symptoms», что буквально означает «С медицинской точки зрения необъяснимые симптомы». В настоящее время этот термин заменяет понятие «соматизация» и является наиболее приемлемым для описания большой группы пациентов, физические жалобы которых не верифицируются традиционными диагнозами [29].

ПВС занимает значительное место в клинической картине невротических и психосоматических заболеваний. В настоящее время накопилось достаточно фактического материала, позволяющего говорить об обязательности вегетативных нарушений при невротических и психосоматических заболеваниях [6].

Психовегетативный синдром является обязательным и включен в диагностические критерии большинства тревожных расстройств: панические расстройства (F41.0 по МКБ-10), фобические тревожные расстройства (F40.0), соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы (F45.3), невротические расстройства (F48.0), расстройства сна неорганической этиологии (F51.0) и т.п.

Пациенты с данной патологией наряду с соматическими, вегетативными жалобами часто предъявляют жалобы когнитивного характера: на замедленность мыслительных процессов, снижение творческого потенциала, вязкость мыслей, трудность сосредоточиться, забывчивость, отвлекаемость, снижение работоспособности и т.д. В большинстве случаев они носят исключительно субъективный характер и не подтверждаются объективной клинической оценкой и результатами нейропсихологических тестов, которые остаются в пределах принятых для возраста нормативов. Это так называемые субъективные нарушения памяти (термин, широко распространенный в зарубежной литературе, который фигурирует в качестве самостоятельного синдромального диагноза) – активные жалобы пациента на снижение памяти, забывчивость, высказанные спонтанно, без наводящего вопроса [10]. Однако депрессия, особенно выраженная, может также приводить к объективным нарушениям памяти, подтверждаемым нейропсихологическими тестами. Без правильной и своевременной терапии наступает быстрая профессиональная и социальная дезадаптация.

В настоящее время электрофизиологические характеристики и показатели нейрометаболизма додементных расстройств у пациентов с ПВС недостаточно изучены, однако именно данные этих исследований позволят объективизировать жалобы пациентов, повысить эффективность лечения и профилактики когнитивных нарушений.

Цель нашей работы – изучение клинических, нейропсихологических и нейрофункциональных особенностей функционального (резервного) метаболизма головного мозга по данным нейроэнергокартирования (НЭК) при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах на фоне ПВС.

Материалы и методы

Нами было обследовано 60 пациентов в возрасте до 55 лет с додементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями на фоне ПВС и 20 условно-здоровых добровольцев без признаков когнитивного снижения – контрольная группа.

Состояние метаболизма мозга оценивали по данным нейроэнергокартирования (НЭК) – электрофизиологического метода, основанного на регистрации уровня постоянных потенциалов (УПП) – медленноменяющихся потенциалов милливольтного диапазона, отражающих мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера [16].

НЭК проводили на аппаратно-программном комплексе для индикации, регистрации и анализа медленной электрической активности мозга «Нейроэнергокартограф» в 12 стандартных отведениях. Активность нейрометаболизма оценивали по фоновому УПП, который регистрировали в течение 5 мин. Затем проводили функциональные афферентные пробы: трехминутную гипервентиляцию, моделирующую физический стресс, с постгипервентиляционным периодом (3 мин), в течение которого показатели УПП при хорошей адаптации организма должны восстановиться до исходного, фонового уровня. Проводили тест свободных литеральных ассоциаций или тест быстрой словесности (модель эмоционального стресса), когда пациента просят называть как можно больше слов на определенную букву в течение 3 мин.

НЭК выполняли 37 пациентам с легкими и умеренными (додементными) когнитивными расстройствами на фоне ПВС.

Кроме НЭК, всем 60 пациентам проведено нейровизуализационное обследование (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга – КТ, МРТ).

Для оценки когнитивного статуса всем пациентам проводили комплексное нейропсихологическое тестирование по Хомской с использованием валидизированных шкал:

- Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE, 1975);
- Батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery, FAB, 1999);
- исследование уровня устойчивости внимания по таблицам Шульце;
- тест Мюнстерберга для определения избирательности и переключения внимания;
- оценка функции кратковременной памяти с помощью модифицированного теста Лурии-Рубинштейна (тест заучивания 10 слов), теста 12 чисел;
- анализ Опросника жалоб пациента когнитивного характера (ОЖПКХ), оценивающего выраженность различных аспектов нарушения памяти, внимания, мышления;
- Субъективная шкала оценки основных проявлений астенического синдрома (СШООПАС);
- оценка эмоционально-личностного статуса с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale - HADS, 1983), теста Спилберга – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory);
- выявление вегетативной дисфункции (в баллах) с использованием опросника – вегетативной анкеты (А.М. Вейн, 1991).

Результаты и обсуждение

При оценке вегетативного статуса пациентов по данным Опросника для выявления вегетативной дисфункции было обнаружено, что у пациентов с тревож-

ным и депрессивным расстройствами имелась выраженная вегетативная дисфункция (37,1 балла), не различавшаяся у обследованных по степени проявления.

У 20 (33%) обследованных пациентов отмечался ПВС с паническими атаками разной частоты.

При анализе эмоционального состояния у всех пациентов с додементными когнитивными расстройствами (ДКР) на фоне ПВС определялся повышенный уровень тревоги (личностная тревожность - 49,7 балла, реактивная тревожность – 33,4 балла) по данным шкалы Спилбергера – Ханина; 10,2 балла по данным HADS. Депрессивное расстройство разной степени выраженности выявлено у 34,6% обследованных (по данным HADS).

Результаты нейропсихологического исследования показали, что при ДКР на фоне ПВС чаще всего встречаются нейродинамические нарушения когнитивных функций. Жалобы на невнимательность, трудность сосредоточиться (выявлены у 94%), на быструю утомляемость (в 80%), а также на сонливость днем, неясность в голове (в 73 %) характеризуют нейродинамический тип когнитивного дефекта, который возникает при страдании первого «энергетического» структурно-функционального блока (СФБ) мозга (неспецифические структуры среднего и промежуточного мозга) [8]. Наличие нейродинамического типа когнитивного дефекта подтверждает и большое количество баллов при проведении СШОПАС (65,4 балла).

Реже в данной группе определялись снижение быстроты мыслительных процессов, элементы замедленности мышления (21%), нарушение способности быстро переключаться и менять вид деятельности, снижение мотивации (20,5%). Эти когнитивные нарушения можно обозначить как нейрорегуляторные. Такие жалобы характерны для страдания в основном третьего СФБ мозга (лобные структуры) [8]. Подобный тип когнитивных нарушений подтверждается снижением уровня внимания и работоспособности, выявляемым по таблицам Шульте (42,9 с).

Здесь следует сказать, что при развитии когнитивного дефицита на фоне хронической патологии мозга нейропсихологические расстройства возникают, как правило, последовательно: вначале развиваются нейродинамические, затем – нейрорегуляторные, после этого – операциональные. Таким образом, появле-

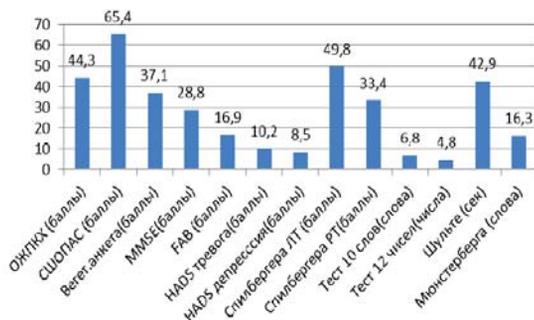


Рис. 1. Данные нейропсихологического тестирования у пациентов с ПВС. ЛТ – личностная тревожность; РТ – реактивная тревожность.

ние нейрорегуляторных нейропсихологических расстройств у пациента характеризует более выраженную, глубокую стадию развития патологии. Следовательно, несмотря на кажущуюся на первый взгляд «функциональность» когнитивных расстройств при ПВС, эти изменения достаточно серьезны и проявляются нейропсихологическими изменениями, как при органической патологии мозга (например, хронической ишемии мозга).

Операциональные нейропсихологические нарушения, характерные для страдания второго СФБ мозга, у пациентов с ДКР на фоне ПВС не определялись.

По данным теста Мюнстерберга (16,3 слова) и по степени снижения количества запоминаемых слов (6,8 слова) и чисел (4,8 числа) у пациентов с ПВС выявлялась большая степень нарушения избирательности и переключения внимания и кратковременной памяти на числа.

Обследование состояния резервного (функционального) метаболизма методом НЭК было проведено 37 пациентам.

Как видно на рис. 2, в большинстве случаев (45,9%) определяется повышение активности резервного метаболизма (катаболизма кетоновых тел, аминокислот, анаэробного катаболизма глюкозы), что указывает на его напряженность, состояние перевозбуждения мозга [20].

В 21,6% случаев отмечено понижение резервного метаболизма, что говорит о переходе из первой (активизация механизмов адаптации) в третью (истощение, угнетение адаптационных механизмов) стадию стресса (Селье Г., 1960) на фоне нарастания патологии, усугубления оксидативного стресса. Таким образом, в 67,5% случаев обнаружены изменения общего уровня метаболизма мозга. Нормальный уровень резервного метаболизма, определяемого методом НЭК, был выявлен в 32% случаев.

Следует отметить, что оценка состояния резервного метаболизма очень важна в практической медицине для подбора адекватной терапии когнитивных расстройств, в том числе и на фоне ПВС [13].

При оценке метаболической активности головного мозга в 83,7% случаев выявлена межполушарная асимметрия с преобладанием изменений в правом полушарии (54%). Локальные изменения метаболизма отмечались преимущественно в височных областях правого полушария и центральных отделах.

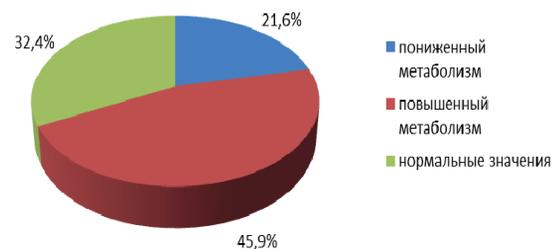


Рис. 2. Качественные изменения метаболизма по данным НЭК при ДКР на фоне ПВС.

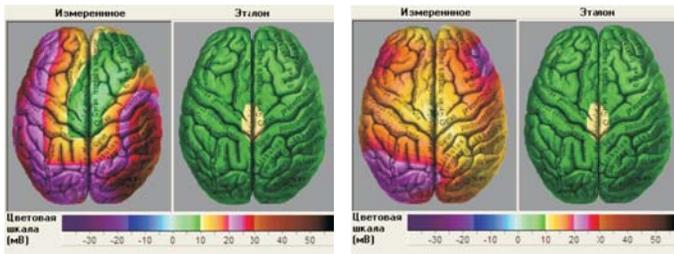


Рис. 3. Метаболическая активность при ДКР на фоне ПВС у пациента Н.С. 42 лет.
а – значительное повышение. Устойчивая межполушарная асимметрия по лобным отделам со снижением справа и по теменным отделам с повышением справа;
б – умеренное повышение. Устойчивая межполушарная асимметрия по теменным отделам D<S.

Функциональная асимметрия мозга играет существенную роль в обеспечении адаптивного поведения [2, 17]. Как известно, в норме у здорового человека активность левого полушария больше, чем правого [4].

По данным некоторых авторов, у пациентов с паническим расстройством отмечается уменьшение или сглаженность межполушарной асимметрии, что обусловлено преимущественно активационными процессами в правом полушарии [18].

По данным Т.А. Доброхотовой и Н.Н. Брагиной, правое полушарие имеет более тесные связи с диэнцефальными отделами неспецифических систем, а левое – с активирующими системами ствола мозга [9].

Также о вовлечении теменно-височных областей коры правого полушария в процессы тревожной и неспецифической эмоциональной активации свидетельствует ряд ЭЭГ-исследований [14, 15, 24–26]. Известно, что в состоянии покоя при закрытых глазах у высокотревожных испытуемых по сравнению с низкотревожными обнаруживаются большие значения тета1- и бета1-мощности в теменно-височных областях коры правого полушария [3].

Преимущественная активация правой теменно-височной области при негативных эмоциях обнаружена при регистрации поздних компонентов когнитивных вызванных потенциалов [23, 27].

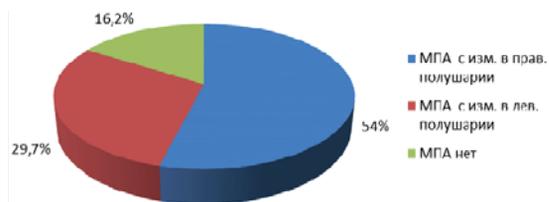


Рис. 4. Межполушарная асимметрия (МПА).

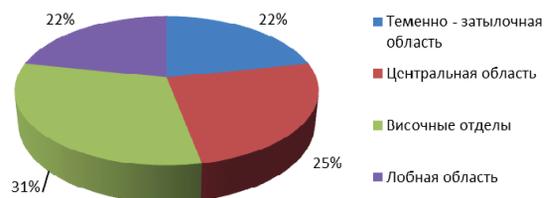


Рис. 5. Наиболее выраженные изменения по областям.

В ряде работ по изучению панического расстройства (Raiman Е.М. и соавт., 1984, 1986, 1989) выявлена избыточная активация систем, связанных с правым гиппокампом, и преобладание тета-диапазона в правом полушарии, особенно в условиях депривации сна, что свидетельствует о готовности к реализации панической атаки. С другой стороны, результаты позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) свидетельствуют, что для больных паническим расстройством характерны нарушения в области парагиппокампальной извилины головного мозга и снижение метаболизма в правом амигдалогиппокампальном регионе [28].

Метод НЭК, как и ПЭТ, оценивает состояние утилизации (метаболизма) глюкозы мозгом, а следовательно, и состояние энергетической активности мозга [19]. Но если ПЭТ показывает состояние основного вида энергообмена – аэробного катаболизма глюкозы, то НЭК в основном отражает состояние его резервного звена – анаэробного гликолиза, катаболизма кетонных тел, аминокислот [12]. На фоне хронического или выраженного стресса развиваются тревожные и/или тревожно-депрессивные расстройства, в результате повышается функциональная активность мозга, включаются процессы анаэробного гликолиза – развивается ацидоз. НЭК основан на измерении УПП, который отражает состояние кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера. Чем ниже рН, тем выше УПП [31].

Полученные нами результаты по данным НЭК о преимущественно повышенной метаболической активности мозга (в 54 % в правом полушарии головного мозга, в 70 % в теменной и височной областях) у пациентов с ДКР на фоне ПВС свидетельствуют о недостаточности основного пути аэробного катаболизма глюкозы у этих пациентов и включении резервного пути метаболизма – анаэробного гликолиза, катаболизма кетонных тел и аминокислот.

Выявленная межполушарная асимметрия свидетельствует о том, что поражение правого полушария чаще проявляется совокупностью клинических синдромов, характерных для дисфункции диэнцефальных отделов мозга. Вероятно, правая теменно-височная область в большей степени связана с эмоциональной реактивностью, аффективным восприятием и реактивностью вегетативной нервной системы, что приводит к нарушению адаптивного поведения. Однако детального исследования роли межполушарной асимметрии в патогенезе пароксизмальных и перманентных тревожных и психосоматических расстройств не проводилось, поэтому требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Заключение

Изучение особенностей функционального (резервного) метаболизма головного мозга с помощью НЭК при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах на фоне ПВС позволяет инструментально объективизировать жалобы пациентов,

которые в большинстве случаев носят исключительно субъективный характер и не подтверждаются объективной клинической оценкой и результатами нейропсихологических тестов. Методы МРТ, КТ головного мозга в большинстве случаев не выявляют морфологических изменений вещества головного мозга у пациентов с ПВС на фоне тревожного и тревожно-депрессивного расстройств. ПЭТ регистрирует стойкие изменения метаболизма головного мозга. НЭК – более чувствительный метод, который показывает функциональное состояние мозга в динамике и позволяет оценить особенности измененного нейрометаболизма, определить стадию развития патологического процесса, подобрать терапию и оценить эффективность проводимого лечения.

Полученные данные о наличии не только нейродинамических, но и нейрорегуляторных изменениях в нейропсихологическом статусе дают основания предполагать, что ПВС с когнитивными расстройствами следует рассматривать не как функциональное расстройство нервной системы, но как органическую патологию головного мозга.

Учитывая полученные данные о преимущественном повышении метаболических процессов у 46 % испытуемых, которые свидетельствуют о включении резервного пути обмена, целесообразно пациентам с додементными (легкими и умеренными) когнитивными нарушениями на фоне ПВС рекомендовать седативную терапию в сочетании с антиоксидантами, нестимулирующими нейрометаболическими препаратами.

Литература

1. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике. *Лечащий врач*. 2010; 10: 5–8.
2. Аршавский В.В. Межполушарная асимметрия в системе поисковой активности (к проблеме адаптации человека в приполярных районах СССР). - Владивосток, 1988. – 136.
3. Афтанас Л.И., Павлов С.В. Особенности межполушарного распределения спектров мощности ЭЭГ у высокотревожных индивидуумов в эмоционально-нейтральных условиях и при отрицательной эмоциональной активации // *Журн. высш. нервн. деят.* - 2005. - Т. 55, № 3. - С. 322–328.
4. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. Под ред. В.С. Русинова. М., Медицина, 1987, 253.
5. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. М.: 1998; 752.
6. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение/Под ред. А.М. Вейна. - М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2003. - 752.
7. Вейн А. М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. - М.: Медицина, 1981. - 320.
8. Диагностика и лечение деменций в клинической практике/ О.С. Левин. - М.: МЕД пресс – информ, 2010. – 2-е изд.; 19–20.
9. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональная асимметрия и психическая патология очаговых поражений мозга. - М.: Медицина. - 1977.-359.
10. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты/ В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – М.: МЕДпресс – информ, 2013; 55.
11. Соколова Л.П. Функциональные когнитивные расстройства. // *Врач*. – 2011. - №7 – С. 10–12.
12. Соколова Л.П. Функциональная активность мозга и нейрометаболизм при когнитивных нарушениях различного генеза. // *Фундаментальные исследования*. – 2011. - №11.- С. 131–136.
13. Соколова Л.П., Шмырев В.И. Алгоритм терапевтических действий врача общей практики при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах // *Фарматека*. – 2011. - №11 – С. 67–74.
14. Стрелец В.Б., Самко Н.Н., Голикова Ж.В. Физиологические показатели предэкзаменационного стресса // *Журн. высш. нервн. деят.* -1998. - Т. 48, № 3. - С. 458–463.
15. Умрюхин Е.А., Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И. и др. Энергообмен и спектральные характеристики ЭЭГ у студентов с разной степенью нейротизма и тревожности в ситуации экзаменационного стресса // *Физиология человека*. - 2002. - Т. 28, № 2.
16. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга.: «Антидор» 2003.-288.
17. Хаснулин В.И. Дезадаптация, патология и асимметрия мозга // *Архив психиатрии*. - 1997. - № 12-13. - С. 23–26.
18. Чиквашвили Л.А., Соловьева А.Д. Межполушарная асимметрия у больных с церебральными вегетативными нарушениями. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1990, Т.90, №12, с 3–6.
19. Шмырев В.И., Мкртчян Н.С., Зайцева А.Ю., Язвенко А.В., Миронов Н.В.// Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. М., 2005.
20. Шмырев В.И., Соколова Л.П. Особенности метаболизма мозга при легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройствах различного генеза. // *Медицинская наука и образование Урала* – 2011. - №2 –С. 64–68
21. Braun E. On the rise of intrafamilial feelings of indifference // *Landarzt*. - 1965.-Bd. 41, N 4. - S. 28.
22. Brautigam W. Psychosomatic aspects of cancer // *Dtsch. Med. Wochenschr.*-1981.-Bd. 106.N47.-S. 1563–1565.
23. Cacioppo J.T., Petty R.E., Snider C.W. Cognitive and affective response as a function of relative hemispheric involvement // *Intern. J. Neurosci.* 1979. - V. 7, N 2. - P. 327–342.
24. Hagemann D., Waldstein S.R., Thayer J.F. Central and autonomic nervous system integration in emotion // *Brain Cogn.* - 2003. - V. 52. - P. 79–87.
25. Heller W.5 Nitschke J.B., Etienne M.A., Miller G.A. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety // *J. Abnorm. Psychol.* - 1997b. - V. 106. - P. 376–385.
26. Heller W., Nitschke J.B. The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity // *Cognit. Emot.* - 1998. - V. 12: - P. 421–447.
27. Kayser J., Bruder J.E., Tenke C.E. et al. Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry // *Int. J. Psychophysiol.* - 2000. - V. 6, N 3. - P. 211–236.

28. Massana G., Gasto C., Junque C. et al. Reduced levels of creatin in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with (1)h magnetic resonance spectroscopy // *Neuroimage* 2002; 16 (3 Pt 1): 836.

29. Page L. A., Wessely S. Medically unexplained symptoms: exacerbating factors in the doctor-patient encounter // *J. R. Soc. Med.* 2003; 96: 223–227.

30. Perkonig A., Wittshen H.U. Epidemiologie von Angststörungen. In: Kaster S., Muller H.J., eds. *Angstund*

Panikerkrankung. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1995, 137–56.

31. Schmitt B., Marshall L., Nitsche M. et al. Slow cortical DC – potential responses to sweet and bitter tastes in humans // *Physiol. Behav.* 2000. -71(5): 581–587.

32. Thiele W. Das psycho-vegetative Syndrom // *Munch. Med. Wochenschr.* - 1958. - Bd. 100, N 49. - S. 1918–1923.

Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с синдромом торакалгии

А.С. Васильев¹, В.В. Васильева²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В статье представлены наиболее частые или диагностически сложные клинические состояния, проявляющиеся торакалгическим синдромом. Рассмотрены клиническое значение, вопросы патогенеза, особенности диагностики и возможности лечения подобных состояний.

Ключевые слова: болевой синдром, торакалгия, торакальный синдром, псевдостенокардия, синдром функционального блока верхней апертуры, грудной клетки, постстернотомический синдром.

The article presents most frequent and diagnostically complicated clinical cases which are manifested by the thoracalgic syndrome. The authors discuss clinical importance of the discussed states, their pathogenesis and peculiarities of diagnostics as well as possibilities for treatment.

Key words: pain syndrome, thoracalgia, thoracic syndrome, pseudo angina pectoris, syndrome of functional block of the upper aperture, thoracic cavity, post sternotomic syndrome

Синдром торакалгии, как и многие другие болевые синдромы, занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости как у «здоровых» пациентов, так и у лиц с уже установленной соматической патологией. Это вторая по частоте причина обращения за экстренной медицинской помощью после острых болей в животе [1]. Несмотря на это, торакалгии, особенно несильные (за исключением кардиалгического синдрома), а также патогенетически связанные с ними клинически значимые биомеханические изменения часто остаются за пределами зоны внимания как пациента, так и врача.

В подавляющем большинстве случаев торакалгия имеет многофакторный генез и, вопреки широко бытующим взглядам, обычно не связана с остеохондрозом, компрессионным поражением корешка нерва или нерва; ведущей ее причиной является сердечно-сосудистая патология [6–9], а при ее исключении – миофасциальные изменения [10] (рис. 1 и 2) и дисфункции ребер (рис. 3) [4,5]. В силу особенностей анатомического строения и иннервации боль, локализуемая в этой области, может быть обусловлена наличием широчайшего спектра заболеваний и состояний, в том числе и представляющих опасность для жизни [7, 8]. К их числу можно отнести: заболевания сердечно-сосудистой системы (различные формы ишемической болезни сердца, перикардиты, ревматические поражения

сердца, расслаивающая аневризма аорты и др.), бронхолегочной системы (плевриты, плевропневмонии, пневмо- и гемоторакс, эмфизема средостения, обструктивная патология легких в фазе обострения и др.); патологию опорно-двигательной системы (травмы, состояния после торакальных оперативных вмешательств, остеопороз, сколиозы, гиперкифозы и кифосколиозы грудного отдела позвоночника и т.д.).

Важное клиническое значение синдрома торакалгии (и формирующих его биомеханических, миофасциальных и рефлекторных нарушений) при локализации в верхних отделах грудной клетки в том, что он способствует ухудшению артериального церебрального кровообращения и ограничению венозного оттока из полости черепа. В отличие от лиц с атеросклеротическим поражением сосудов, у больных с синдромом ФБ ВАГК в первую очередь страдает магистральный венозный кровоток вследствие большей степени компрессионной деформации вен при внешнем механическом воздействии, чем артерий. При этой локализации торакалгии также характерно развитие компрессионных сосудистых и невралгических синдромов в области шеи, плечевого пояса, рук.

При любой локализации он способствует формированию, сохранению и нарастанию ограничения респираторной функции грудной клетки,

ухудшению бронхиальной проходимости, хроническому переутомлению дыхательной мускулатуры, нарушению работы кашлевого механизма очищения бронхов и увеличению вследствие этого энергетической стоимости дыхания, что в итоге быстро приводит к декомпенсации имеющейся легочной патологии.

Крайне негативное влияние синдром торакалгии оказывает на качество жизни больных вследствие возникновения различных вторичных болевых синдромов, эпизодов головокружения, ограничения объема движений в шейном и грудном отделах позвоночника, ребрах и плечевом поясе, развития и нарастания респираторного дискомфорта, диссомний, снижения работоспособности, формирования когнитивно-мнестических нарушений [5].

Важным вопросом является адекватная диагностика и дифференциальная диагностика синдрома торакалгии. Большое внимание необходимо уделять сбору анамнеза, визуальной оценке пациента, также важна рентгенологическая диагностика. При подозрении на ИБС (боль соответствующей локализации) обязательно проводится электрокардиография. Диагностика должна включать в себя консультацию профильных специалистов – кардиолога, пульмонолога, гастроэнтеролога и др. в соответствии с имеющейся у пациента симптоматикой. При наличии подвывихов ребер и иных биомеханических дисфункций пациента должен осмотреть мануальный терапевт для определения возможности их коррекции.

Крайне важным аспектом тоакалгий, и в частности торакального синдрома, в общем является их влияние на течение соматической патологии. На рис. 1. показана локализация триггерной точки (ТТ) в грудинной мышце, способной весьма клинически убедительно имитировать стенокардию. Клинически сходную картину способны давать ТТ, расположенные на лучистых связках грудины, ее надкостнице. Немаловажно то, что наличие такого триггерного пункта за счет соматовисцеральных рефлексов провоцирует рефлекторный спазм коронарных артерий и, при наличии иных предрасполагающих факторов, способствует развитию ИБС и истинной стенокардии.

Для кормящих матерей большую опасность представляет триггерный пункт в большой грудной

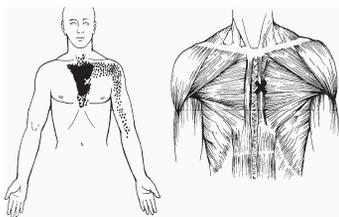


Рис. 1. Наличие ТТ указанной локализации ведет к формированию болевого синдрома, сходного со стенокардией, усиливающегося при нагрузках и часто сопровождающегося изменениями ритма сердца (J.Travel & D.Simons, 1999).

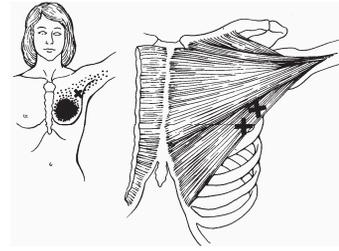


Рис. 2. Наличие ТТ указанной локализации ведет к формированию болевого синдрома, сходного со стенокардией, усиливающегося при нагрузках. Изменения ритма сердца нехарактерны (J.Travel & D.Simons, 1999). Часто встречается у кормящих матерей.

мышце, представленный на рис 2. Эта точка часто активируется или формируется уже в первые дни после начала кормления, что обусловлено электролитными изменениями, биомеханической декомпенсацией. При наличии этой ТТ снижается рефлекс на сосание и нарушается молокоотделение, что приводит к застою молока, а характерные для ТТ отраженные вегетативные феномены способствуют нарушению трофики соска, развитию на нем трещин. В итоге существенно повышается риск развития мастита. По нашему многолетнему опыту, своевременная мягкотканная мануальная коррекция подобных биомеханических изменений эффективна даже на стадии серозного мастита и должна в обязательном порядке проводиться в максимально ранние сроки для профилактики развития гнойного процесса.

Особого внимания требуют пациенты с различной бронхолегочной патологией, как в фазе обострения, так и в ремиссии. По нашим данным (согласно анализу жалоб), у этих пациентов часто встречаются как торакалгии, так и болевые синдромы другой биомеханически связанной локализации, которые представлены в табл. 1. Обра-

Таблица 1
Локализация мышечно-скелетных болевых синдромов у пациентов с обострением ХОБ и БА+ХОБ

| Локализация | ХОБ (n=182) | | БА+ХОБ (n=169) | | Всего (n=351) | |
|--|-------------|-------|----------------|-------|---------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Краниалгия | 37 | 20,33 | 42 | 24,85 | 79 | 22,51 |
| Цервикалгия | 21 | 11,54 | 28 | 16,57 | 49 | 13,96 |
| Торакалгия, в том числе синдром Титце | 18 | 9,89 | 35* | 20,71 | 53 | 15,10 |
| Боли в области плечевого пояса | 14 | 7,69 | 29* | 17,16 | 43 | 12,25 |
| Люмбалгия | 41 | 22,53 | 26 | 15,38 | 67 | 19,09 |
| Боли в области мечевидного отростка и эпигастрия | 16 | 8,79 | 32* | 18,93 | 48 | 13,68 |
| Боли в надлобковой области | 5 | 2,75 | 18* | 10,65 | 23 | 6,55 |

* – $p < 0,01$. Примечание. ХОБ – хроническая обструктивная болезнь, БА – бронхиальная астма.

щает на себя внимание, что наличие сочетанной патологии (хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма) чаще (по большинству локализаций – достоверно) сопровождается активным предъявлением жалоб на наличие болевых синдромов.

Наличие болевых синдромов описанных локализаций оказывает существенное негативное влияние на течение бронхолегочной патологии по целому ряду причин.

Во-первых, ограничивается эффективность всех фаз кашлевого механизма очищения бронхов (табл. 2), что неизбежно ведет к повышению риска обострений и ухудшает течение заболевания в случае их развития.

Во-вторых, наличие миофасциального синдрома неизбежно ведет к усугублению бронхиальной обструкции за счет действия уже упомянутых соматовисцеральных рефлексов.

В-третьих, ухудшение альвеолярной вентиляции неизбежно ведет к снижению локального кровотока, как следствие страдает местный иммунитет, повышается вероятность развития рестриктивных изменений на тканевом уровне и т.д.

Таблица 2

Фазы кашлевого механизма дренирования легких
(Зильбер А.П., 1989; Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., 2002):

I фаза — глубокий вдох, запаасающий в легких необходимый объем воздуха, раскрывающий альвеолы и пути коллатеральной вентиляции.

II фаза — резкое и значительное возрастание внутрибрюшного и внутригрудного давления, сопровождающееся компрессией легких и интраторакальных дыхательных путей, вследствие быстрого синхронного сокращения диафрагмы, мышц шеи, грудной клетки, живота, поясничной области и таза при замкнутой голосовой щели, когда в легких создается давление более 100 мм рт. ст. (свыше 14 кПа).

III фаза — мгновенное раскрытие голосовой щели, когда перепад внутрилегочного и атмосферного давления создает высокую объемную скорость (свыше 6 л/с) потока выдыхаемого воздуха, с большой аэродинамической энергией выбрасывающего из легких мокроту.

Также обратил на себя внимание интересный факт. Повторный ретроспективный анализ жалоб на наличие болевых синдромов в анамнезе, проводившийся после мануальной коррекции биомеханических дисфункций и восстановления респираторной функции грудной клетки в рамках контроля эффективности проводимого лечения, дал неожиданный результат — увеличение числа пациентов, отмечавших наличие болевых синдромов до начала лечения. Так, в группе ХОБ+БА число пациентов, указывающих на наличие торакалгии в анамнезе, достоверно ($p < 0,001$) возросло с 35 (20,71%) до 97 (57,40%), т.е. 36,69% больных в этой группе имели болевой синдром, но не предъявляли соответствующих жалоб. По другим локализациям картина была аналогичной. Дополнительный опрос выявил, что болевые син-

дромы соответствующей локализации действительно имели место, причем обычно длительно (до нескольких лет), однако не предъявлялись пациентами ввиду привычности и сложившихся представлений об отсутствии перспектив их купирования. В большинстве этих случаев сила боли оценивалась в пределах 2–3, реже 4 баллов по 10-балльной шкале ВАШ, 4 пациента показали уровень 5 баллов. Все пациенты с жалобами на боль в 6 баллов и более активно предъявили их при первичном осмотре. Практически все пациенты с недавно возникшим болевым синдромом активно предъявляли жалобы на него. Таким образом, выявляется факт значительной латентности болевых синдромов (преимущественно хронических и до 4 баллов) торакальной и смежной локализации у пациентов с хронической бронхолегочной патологией, что способно оказывать существенное влияние на течение этих заболеваний и прогноз. Также необходимо обратить внимание лечащих врачей всех специальностей на активное выявление подобных болевых синдромов и их максимально раннюю патогенетически обоснованную коррекцию.

Таким образом, лечение при торакалгиях и биомеханических дисфункциях, не сопровождающихся предъявлением активных жалоб на боль, должно быть комплексным, междисциплинарным, адекватным генезу выявленных источников боли и стадии основного заболевания. Наиболее эффективно сочетание патогенетически обоснованной фармакологической терапии (в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов) и немедикаментозных методов (мягкотканная мануальная терапия, остеопатия, массаж, рефлексотерапия и т.д.). Профилактические мероприятия должны быть направлены на компенсацию или коррекцию факторов риска.

Литература

1. Головюк А.Л., Чернова Т.Г. Синдром Титце // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009; 10: 65–68.
2. Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в грудной клетке. *Consilium medicum*. 2006; 8: 8.
3. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). — Рязань: ООО «Бюро рекламы «Мила», 2000. - 104 с.
4. Шмырев В., Васильев А., Васильева В. Синдром торакалгии в клинической практике. *Ж. Врач.* - №12, 2009. — с. 66–69.
5. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. Синдром функционального блока верхней апертуры грудной клетки. *Неврологические и общеклинические аспекты. Патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика (методические рекомендации)*. М., 2013. - 36 с.
6. Bonica JJ, Sola AF. Chest pain caused by other disorders. *The management of pain*. Ed. Bonica J.J. London, Lea and Febiger, 1990; p. 1114-45.

7. Bonomo L., Fabio F., Larici A.R. Non-traumatic thoracic emergencies: acute chest pain: diagnostic strategies // *Eur. Radiol.* 2002; 12: 1872–1875.

8. Burt KW. Summary statistics for acute cardiac ischemia and chest pain visits to United States Eds, 1995-1996. *Am J Emergency Med.* 1999; 17: 552–9.

9. Cohn JK, Cohn PF. Chest pain. *Circulation* 2002; 106: 530–1.

10. Trevell J.G., Simons D.G. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Vol. 1.* Baltimore: Williams & Wilkins. 1983.

Венозные тромбозы и эмболические осложнения у пациентов с ишемическим инсультом: 20-летний опыт профилактики и лечения

В.И. Шмырев, А.А. Калинин, А.С. Васильев, Е.Н. Олейникова

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,
ФГБУ «Учебно-научный медицинский Центр» УД Президента РФ

В настоящее время широко распространены различные методы профилактики венозных тромбозов и эмболических осложнений (ВТЭО). Несмотря на наличие большого спектра фармакологических препаратов, механической профилактики, осведомленности врачей различного профиля, ВТЭО имеют место быть. Достаточно четко подобраны алгоритмы лечения хирургических пациентов – в настоящее время в нашем стационаре у данной категории больных ВТЭО сведены к минимуму. В то же время у определенной категории пациентов, например, находящихся на лечении в блоке интенсивной неврологии, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, частота развития ВТЭО сохраняется на определенном уровне. За прошедшие годы тенденция к развитию ВТЭО и летальности, связанной с ними, стремится к снижению. В данной работе нами выделен ряд независимых факторов, влияющих на развитие ВТЭО у пациентов с ишемическим инсультом. Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, как правило, старшего возраста, имеют сопутствующую патологию и усугубляющие факторы риска развития ВТЭО. В работе проведена оценка эффективности профилактики ВТЭО на стационарном этапе различными фармакологическими препаратами. Выявлены факторы риска, существенно влияющие на развитие ВТЭО у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, венозные тромбозы и эмболические осложнения.

Currently, various prophylactic techniques for preventing complications of venous thromboembolism (VTE) are widely spread. Despite of a wide range of pharmaceutical products, mechanical prophylactic techniques and high physician's awareness VTE cases are still met. Algorithms for surgical patients are quite clear; currently, VTE complications in our hospital are minimal. At the same time there is a category of patients, for example, in an intensive neurology department with acute cerebral blood circulation disorders in who VTE risks are real at some stages. Lately, one can see a decreasing tendency in VTE complications and death outcomes due to it. In the present article the authors define a number of independent factors which influence VTE in patients with the ischemic stroke. Patients with stroke are usually of older age, have a number of accompanying diseases and risk factors contributing to VTE development. This paper analyzes the effectiveness of VTE prophylaxis at the hospital with various pharmacological preparations. The authors also define risk factors which may have a marked effect at VTE onset in this group of patients.

Key words: ischemic stroke, thromboembolic complications

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) часто сопровождаются развитием венозных тромбозов и эмболических осложнений (ВТЭО), особенно при ОНМК по ишемическому типу. ВТЭО, к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий остаются одной из важнейших клинических проблем [1]. ВТЭО отягощают прогноз пациента с ОНМК. Пациенты с ОНМК представляют одну из групп наибольшего риска развития ВТЭО. Установлены следующие факторы повышенного риска ВТЭО: паралич или парез, возраст старше 60 лет, длительный постельный режим [2]. Многие пациенты с неврологической патологией относятся к группе более старшего возраста, как правило, они отягощены сопутствующей патологией, поэтому для них характерен более высокий риск осложнений [3].

Повышение настороженности лечащих врачей, качества диагностики, лечения и профилактики ВТЭО позволяет предотвратить фатальные осложнения, предотвращает усугубление инвалидизации тяжелой категории пациентов с ОНМК. Непременным условием является строгое выполнение врачами современных рекомендаций, разработанных на основе общемирового опыта.

Цель исследования – снижение частоты ВТЭО у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ). Для достижения поставленной цели был проведен анализ ВТЭО, в том числе профилактики и лечения, у пациентов с ишемическим инсультом.

Пациенты. В исследование включено 3352 больных с ИИ в острейший и острый периоды развития заболевания, находившихся на лечении в ФГУ ЦКБсП УД Президента РФ в течение 20 лет (1993–2012). В разные годы за 20 лет в качестве профи-

лактики ВТЭО применялись различные препараты (по окончании острого и острейшего периодов ИИ, в которые все пациенты получали нефрагментированный гепарин – НФГ). Пациенты 1-й группы ($n=1328$) получали непрямые антикоагулянты (НАК) на стационарном этапе, пациенты 2-й группы ($n=932$) – низкомолекулярные гепарины, в 3-й группе пациентов ($n=1092$) был продолжен прием НФГ.

Все пациенты были госпитализированы в блок интенсивной неврологии, где проводили диагностику и лечение ИИ. Не включали в исследование пациентов с геморрагическим инсультом, опухолевыми процессами головного мозга, пациентов, находившихся на реабилитации в более поздние сроки развития ИИ. Из исследования исключены пациенты, которым была противопоказана антикоагулянтная терапия.

Методы исследования

Диагностика ишемического инсульта

- Сбор анамнеза, сопутствующей патологии.
- Физикальное обследование, в том числе оценка неврологического статуса (общемозговая симптоматика, менингеальные симптомы и очаговая неврологическая симптоматика).
- Лабораторные исследования (клинический анализ крови, включая количество тромбоцитов), биохимический анализ (содержание глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина, общего белка, электролитов, креатинфосфокиназы), исследование системы гемостаза крови (содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), общий анализ мочи.
- Инструментальные исследования - основу инструментальной диагностики при инсульте составили методы нейровизуализации, в частности компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Диагностика ВТЭО

Компрессионное ультразвуковое дуплексное ангиосканирование позволяет оценить состояние стенок и просвета вен, наличие в них тромботических масс, характер тромба (окклюзивный, пристеночный, флотирующий), его дистальную и проксимальную границы, проходимость глубоких и перфорантных вен и даже ориентировочно судить о давности процесса.

Пациентам проводились рутинные методы обследования – электрокардиография, рентгенографическое исследование легких, эхокардиографическое исследование

Рентгеноконтрастная флебография целесообразна лишь при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью

ультразвукового ангиосканирования может препятствовать метеоризм.

Радионуклидное сканирование (сцинтиграфия) легких. Сниженное накопление препарата или полное его отсутствие в каком-либо участке легочного поля свидетельствует о нарушениях кровообращения в этой зоне. Последние могут быть вызваны не только ТЭЛА, но и ателектазом, опухолью, бактериальной пневмонией и другими заболеваниями, которые должны быть исключены при рентгенологическом исследовании. Отсутствие нарушений легочной перфузии позволяет исключить наличие легочной эмболии. В настоящее время с появлением мультиспиральной компьютерной ангиографии метод сцинтиграфии ушел на второй план.

Зондирование правых отделов сердца и ангиопульмонография. Метод позволяет достоверно оценить тяжесть гемодинамических расстройств, определить характер и объем эмболического поражения. Нормальная легочная ангиограмма позволяет исключить ТЭЛА.

Спиральная компьютерная томография с контрастированием легочных артерий. Метод позволяет получить ту же информацию, что и ангиопульмонография, но гораздо менее инвазивен и более безопасен. В связи с этим в лечебных учреждениях, располагающих возможностью для проведения такого исследования, его стоит предпочесть ангиографии.

Лечение ишемического инсульта направлено с лечением/профилактикой ВТЭО.

Базисная терапия. Контроль артериального давления, лечение сопутствующей патологии сердца: антиаритмические препараты по показаниям, противомикробные — при септическом эндокардите и т.д. Регуляция водно-солевого обмена проводится инфузионной терапией под контролем рН-метрии, осмолярности мочи и крови, электролитов и биохимического анализа крови.

Антикоагулянты. Гепарин вводили внутривенно капельно 1000 ЕД/ч. Дозу корригировали под контролем показателей свертывания: добивались двукратного повышения показателя активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с начальным показателем. Антикоагулянтную терапию пациентам проводили в острейшем периоде ИИ.

Затем к терапии добавляли непрямые антикоагулянты: фенилин, синкумар, варфарин, дикумарин.

Антиагреганты назначаются уже с 3–5-го дня инсульта и могут применяться годами и даже пожизненно курсами или постоянно. Назначали сосудистые препараты, обладающие антиагрегантной активностью: трентал, бета-блокаторы, антагонисты кальция, стугерон, кавинтон, эуфиллин.

Нейропротекторная терапия. С первого же дня внутривенно капельно можно назначать церебролизин (10–20 мл), ноотропил (12 г в сутки).

Профилактика ВТЭО

Основываясь на данных литературы и собственных наблюдениях, в нашем стационаре в течение последних 10 лет усовершенствовался подход к профилактике и диагностике ВТЭО. Большинство пациентов относятся к группе повышенного риска развития ВТЭО. Наибольший интерес представляют экстренные пациенты с ОНМК, с АДЭ, осложненной нарушениями движения (постельный режим), опухолевыми процессами. Пациенты преклонного возраста, как правило, отягощены сопутствующей соматической патологией, онкологическими заболеваниями, которые повышают риск развития ВТЭО. Стоит отметить высокую настороженность и информированность врачей неврологической службы на предмет ТГВ – выявление ТГВ происходит на все более ранних стадиях. Широкое применение высокоинформативного метода диагностики ТГВ – цветового дуплексного сканирования (ЦДС) вен позволяет также выявлять ТГВ на все более ранних стадиях развития, что способствует предотвращению развития еще более тяжелого осложнения – ТЭЛА.

Всем пациентам с момента госпитализации в стационар выполнялась механическая тромбопрофилактика с помощью эластичной градуированной компрессии нижних конечностей. Гепаринотерапия при лечении ИИ проводится в острейшем и остром периоде. В ранние годы – в начале исследования – пациентам после НФГ назначали непрямые антикоагулянты (в то же время эта терапия является профилактикой ВТЭО, мы выделили этих пациентов в отдельную группу – 1-ю). С наступлением эры низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в нашем стационаре проводилась тромбопрофилактика этими препаратами (2-я группа). Дозировка НМГ осуществлялась по рекомендации фирмы-производителя и рассчитывалась исходя из массы тела пациента и клинической ситуации. В разные периоды в нашей клинике использовались следующие препараты НМГ: клексан (enoxaparin sodium) в дозе 80 мг в сутки, фраксин (dalteparin sodium) по 100 МЕ на 1 кг массы тела дважды в сутки, фраксипарин (nadroparinum calcium) вводили исходя из массы тела пациента. В некоторых случаях продолжали лечение/профилактику НФГ (3-я группа пациентов).

Профилактику ВТЭО продолжали до выписки из стационара. На амбулаторный этап пациентам назначали профилактику в зависимости от степени риска развития ВТЭО на момент выписки.

Лечение ВТЭО

Тромбоз глубоких вен. При подтверждении ТГВ по данным ЦДС учитывался верхний уровень рас-

пространения тромботических масс и наличие/отсутствие флотации верхушки тромба.

Нами применялась методика тромбэктомии из магистральных вен в сочетании с их парциальной окклюзией (пликацией). Если тромботические массы исходили из системы подкожных вен нижних конечностей, производили операции на подкожных венах. Выполняли перевязку сафенофemorального соустья по общепринятой методике с обязательной интравазальной ревизией сафенофemorального соустья на предмет выявления тромботических масс и выполнения тромбэктомии при их наличии. Показанием к проведению подобных оперативных вмешательств были *наличие доказанного при обследовании флотатирующего тромба в глубоких и/или поверхностных венах нижних конечностей до уровня общей бедренной вены или дистальных отделов наружной подвздошной вены.*

При наличии доказанного *флотатирующего тромба в средних и проксимальных отделах наружной подвздошной вены, внутренней подвздошной вены и/или нижней полой вены при состоявшейся ТЭЛА и наличии флотатирующего тромбоза любого уровня в системе вен нижних конечностей* проводили имплантацию кава-фильтра.

Пациентам, перенесшим оперативное вмешательство на магистральных венах, имплантацию кава-фильтра, регионарный тромболизис, введение гепарина и коррекцию его дозы начинали спустя 5–6 ч после операции в течение 5–7 дней с последующим переводом пациента на непрямые антикоагулянты.

При *отсутствии данных, указывающих на флотацию верхушки тромба* по результатам ЦДС, пациентам проводили медикаментозную терапию и вторичную профилактику ВТЭО. Назначали гепарин в дозе 20 тыс. ЕД в сутки.

ТЭЛА. В зависимости от клинической картины – поражения легочной ткани, признаков острой дыхательной недостаточности, наличия противопоказаний решался вопрос о назначении тромболитической терапии. Всем пациентам с подтвержденной ТЭЛА проводили экстренную и долговременную тромбопрофилактику. Сроки терапии прямыми антикоагулянтами зависели от вида тромботического поражения венозной системы, состояния пациента.

Статистическая обработка результатов. Полученные результаты заносили в электронные базы данных. Статистический анализ проводили в пакетах статистических программ Excel (версия XP). Для сравнения результатов обследования больных двух групп рассчитывали средние значения результатов каждого теста, рассчитывали доверительные интервалы (σ) с учетом коэффициента Стьюдента. Результаты считались статистически достоверно значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Выявлены закономерности распределения пациентов с ИИ по возрасту и полу. Наиболее часто ИИ развивался среди мужчин в возрасте от 60 до 70 лет, а среди женщин – в более позднем возрасте – в 70–80 лет (табл. 1).

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов, n=335

| | Мужчины | Женщины |
|-----------------|--------------|-------------|
| Всего | 1629 (48,6%) | 1723(51,4%) |
| 31–50 лет | 188 (11,5%) | 74 (4,3%) |
| 51–60 лет | 474 (29,1%) | 189 (11,0%) |
| 61–70 лет | 684 (42,0%) | 513 (29,8%) |
| 71–80 лет | 283 (17,4%) | 758 (44%) |
| 81 год и старше | 0 (0%) | 189 (11,0%) |

Как видно из табл. 1, большинство пациентов составили старшую возрастную группу (старше 60 лет – 2427 пациентов, или 72,4%). При анализе половозрастных характеристик в трех группах пациентов отмечалась та же тенденция, достоверных различий в группах не получено.

На рис. 1 приведена одна из схем индивидуальной оценки риска ВТЭО у нехирургических больных, предложенная экспертами «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО» [1]. В настоящее время нет единого мнения о весомости различных факторов риска ВТЭО и их сочетаний. На наш взгляд, предложенная схема является оптимальной и позволяет оценить риск у нашей категории пациентов.

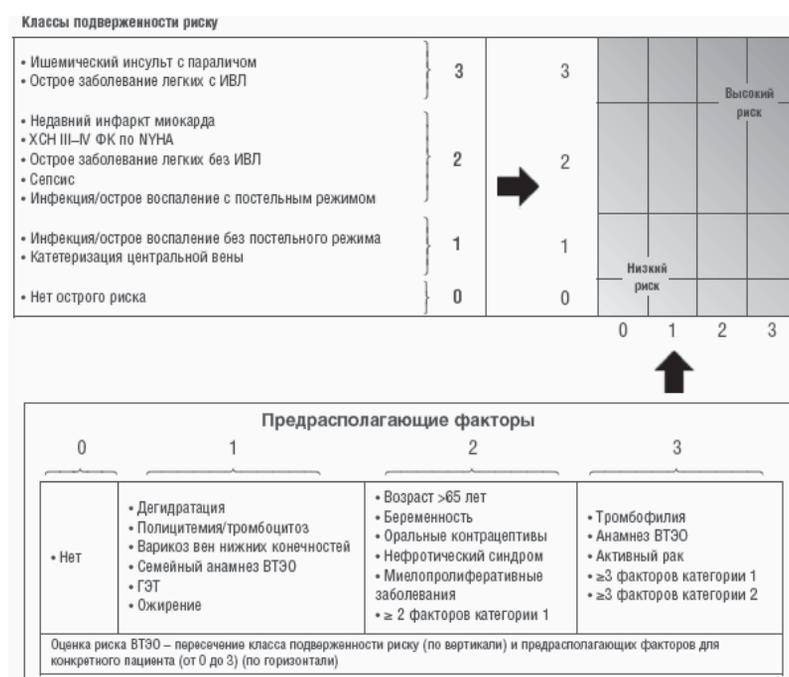


Рис. 1. Оценка риска ВТЭО.

ГЗТ – гормональная заместительная терапия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – классификация тяжести ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 2

Сопутствующая патология и факторы риска ВТЭО, ИИ

| | 1-я группа (НАК), n=1328 | 2-я группа (НМГ), n=932 | 3-я группа (НФГ), n=1092 |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <i>Классы подверженности риску</i> | | | |
| Ишемический инсульт с параличом | 1035 (77,9%) | 764 (82,0%) | 873 (79,9%) |
| Острые заболевания легких с ИВЛ | 78 (5,9%) | 71 (7,6%) | 69 (6,3%) |
| Недавний острый инфаркт миокарда | 123 (9,3%) | 63 (6,8%) | 85 (7,8%) |
| ХСН III–IV ФК по NYHA | 276 (20,8%) | 202 (21,7%) | 264 (24,%) |
| Острые заболевания легких без ИВЛ | 101 (7,6%) | 90 (9,7%) | 107 (9,8%) |
| Сепсис | 31 (2,3%) | 25 (2,7%) | 29 (2,7%) |
| Инфекция/острое воспаление с постельным режимом | 231 (17,4%) | 203 (21,8%) | 217 (19,9%) |
| Инфекция/острое воспаление без постельного режима | 165 (12,4%) | 135 (14,5%) | 149 (13,6%) |
| Катетеризация центральной вены | 1213 (91,3%) | 908 (97,4%) | 1004 (91,9%) |
| Средний балл по классу риска ВТЭО | 5,1 | 5,4 | 5,3 |
| <i>Предрасполагающие факторы</i> | | | |
| Варикоз вен нижних конечностей | 654 (49,2%) | 432 (46,4%) | 543 (49,7%) |
| Ожирение | 324 (24,4%) | 217 (23,3%) | 312 (28,6%) |
| Нефротический синдром | 31 (2,3%) | 24 (2,6%) | 25 (2,3%) |
| Возраст старше 65 лет | 678 (51,1%) | 486 (52,1%) | 656 (60,1%) |
| Анамнез ВТЭО | 47 (3,5%) | 53 (5,7%) | 65 (6,0%) |
| Активный рак | 65 (4,9%) | 54 (5,8%) | 64 (5,9%) |
| Средний балл предрасполагающих факторов | 2,1 | 2,1 | 2,4 |

В табл. 2 приведены данные о сопутствующей патологии и факторах риска развития ВТЭО у пациентов. Из табл. 2 и рис. 1 видно, что пациенты всех трех групп находятся в группе повышенного риска ВТЭО.

Оценка средних баллов факторов риска свидетельствует о достоверно не различающихся средних показателях факторов риска и предрасполагающих факторов развития ВТЭО в трех группах. Абсолютные значения показателей говорят о высоком риске развития ВТЭО во всех трех группах.

Клиническая картина и зона поражения головного мозга важны для прогноза риска ВТЭО – сохранности, адекватности пациента, наличия нарушения движений и степени нарушения движений, вынужденного постельного режима. У большей части пациентов имелось поражение в каротидном бассейне, почти у 80% пациентов всех групп имели двигательные нарушения, что повышало фактор риска ВТЭО (табл. 3).

Таблица 3
Особенности ишемического инсульта

| | 1-я группа (НАК), n=1328 | 2-я группа (НМГ), n=932 | 3-я группа (НФГ), n=1092 |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Бассейн каротидных артерий | 1003 (75,5%) | 932 (74,1%) | 798 (73,1%) |
| Вертебробазилярный бассейн | 325 (24,5%) | 241 (24,1%) | 294 (26,9%) |
| В том числе пациенты с нарушением движения | 1035 (77,9%) | 764 (82,0%) | 873 (79,9%) |

Таблица 4
Развитие ВТЭО у пациентов с ишемическим инсультом

| | 1-я группа (НАК), n=1328 | 2-я группа (НМГ), n=932 | 3-я группа (НФГ), n=1092 |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| ТЭЛА | 29 (2,2%) | 10 (1,1%) | 15 (1,4%) |
| Массивная | 8 (27,6%) | 2 (20%) | 4 (26,7%) |
| Субмассивная | 11 (37,9%) | 4 (40%) | 6 (40%) |
| Немассивная | 10 (34,5%) | 4 (40%) | 5 (33,3%) |
| Тромбоз вен нижних конечностей | 247 (46,5%) | 147 (27,7%) | 137 (25,8%) |
| Флотация верхушки | 76 (30,8%) | 34 (23,1%) | 42 (30,7%) |
| Илеофemorальный сегмент | 49 (19,8%) | 31 (21,1%) | 23 (16,8%) |
| Бедренно-подколенный сегмент | 74 (30%) | 43 (29,3%) | 42 (30,7%) |
| Тромбоз вен голени | 99 (40,1%) | 59 (40,1) | 57 (41,6%) |
| Тромбофлебит подкожных вен | 25 (10,1%) | 14 (9,5%) | 15 (10,9%) |
| Летальность вследствие ВТЭО | 15 (1,1%) | 8 (0,9%) | 6 (0,5%) |

Как видно из табл. 4, в группе пациентов, получающих НАК, ТЭЛА выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, получающих профилактику НМГ или НФГ: частота развития ТЭЛА – массивной, субмассивной и немассивной – в данных группах достоверно не различалась. Объем поражения легких определяли по клинической картине, результатам обследования – ранее сцинтиграфии легких и ангиопульмонографии, в настоящее время – МСКТ в ангиорежиме. В нашем стационаре накоплен опыт диагностики ТЭЛА и были признаны информативность и специфичность метода МСКТ в ангиорежиме для диагностики ТЭЛА. Тромбоз вен нижних конечностей развивался с достоверно более высокой частотой у пациентов, получавших НАК. Летальность вследствие ТЭЛА достоверно не различалась в трех группах (рис. 2).

Варианты лечения ВТЭО представлены в табл. 5. Лечение проводилось в соответствии с вышеописанным алгоритмом. Статистически достоверных различий между группами не получено по всем ви-

Таблица 5
Варианты лечения ВТЭО

| | 1-я группа (НАК), n=1328 | 2-я группа (НМГ), n=932 | 3-я группа (НФГ), n=1092 |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Пликация ± тромбэктомия вен нижних конечностей | 63 (4,7%) | 25 (2,7%) | 33 (3,0%) |
| Кава-фильтр | 13 (1,0%) | 9 (1,0%) | 9 (0,8%) |
| Перевязка БПВ | 22 (1,7%) | 10 (1,1%) | 8 (0,7%) |
| Тромболизис | 8 (0,6%) | 2 (0,2%) | 4 (0,4%) |
| Осложнения (кровотечения) | 10 (0,8%) | 2 (0,2%) | 18 (1,6%) |

дам лечения. Частота кровотечений была выше в группе пациентов (не учитывались кровотечения после введения тромболитических препаратов), получавших профилактику НФГ.

При аппроксимации кривых обнаруживается тенденция к снижению частоты ВТЭО в течение 20 лет в стационаре. Можно уточнить ряд мероприятий, которые позволили снизить частоту ВТЭО, снизить летальность вследствие ВТЭО и снизить частоту осложнений – появление современных препаратов, расширение методов диагностики ВТЭО – доступность и высокая информативность методов ультразвукового ангиосканирования, расширение диагностики ТЭЛА – МСКТ-ангио органов грудной клетки. Высокая информативность, высокая специфичность и малая инвазивность, быстрота исследования позволяют ускорить диагностику и в ускоренном порядке определить тактику лечения и вторичной профилактики ВТЭО. Стоит отметить высокую настороженность лечащих врачей – ранняя диагностика ТГВ также позволяет снизить частоту ТЭЛА.

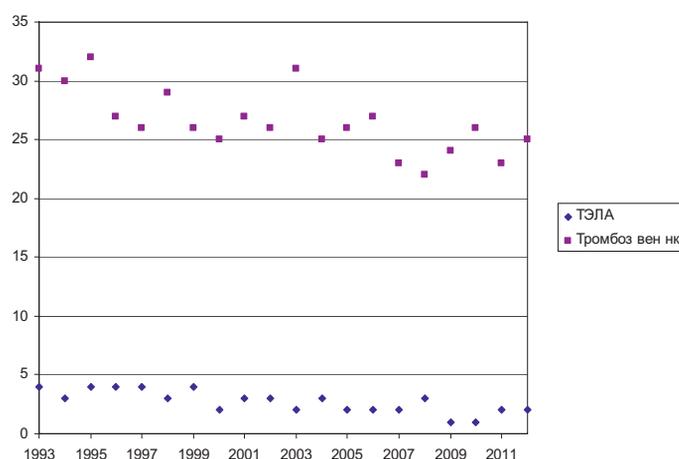


Рис. 2. Динамика развития ТЭЛА и тромбоза вен нижних конечностей.

Заключение

ВТЭО представляют собой осложнение, резко ухудшающее состояние тяжелого пациента [4]. В нашем стационаре удалось снизить частоту ВТЭО.

Однако риск развития ВТЭО, особенно с летальным исходом, имеет место. Стоит уделить особое внимание отбору пациентов для фармакологической тромбопрофилактики, особенно расширению назначения НМГ. Несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с НФГ, значительно снижается частота геморрагических осложнений и выше эффективность препарата [4]. Стоит продолжить и расширить показания к механической тромбопрофилактике, введение дополнительных методов, например, перемежающейся пневматической компрессии, миостимуляции икроножных мышц у лежачих больных и др. [5, 6]. Не вызывает сомнения, что профилактику ВТЭО необходимо проводить всем пациентам с учетом имеющихся факторов риска [5]. Так, в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации флебологов России и Всероссийского общества хирургов, профилактика ВТЭО должна проводиться от 6 до 14 сут. У больных с сохраняющимися факторами риска ВТЭО (в частности, при длительном ограничении двигательного режима – остаточных явлениях ИИ) следует рассмотреть вопрос о продлении использования антикоагулянтов на срок до 6 нед. В то же время эффективность и безопасность более длительной медикаментозной профилактики на данном этапе не изучены. Таким образом, решение о продлении медикаментозной профилактики более 2 нед рекомендовано принимать индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы и риска венозного тромбоза, а также опасности кровотечений и их возможных последствий у конкретного больного [3]. С целью преодоления расхождений между реальной клинической практикой и рекомендациями у больных, госпитализированных с ИИ, целесообразно оценивать риск венозного тромбоза и кровотечений как при поступлении в стационар, так и при выписке для принятия решений о проведении профилак-

тики ВТЭО антикоагулянтами и необходимости ее продления у каждого пациента. Проведение дальнейших исследований позволит выработать согласованный подход в отношении рекомендаций международных и национальных обществ по профилактике ВТЭО у пациентов с ИИ.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Под ред. А.И. Кириенко, Флебология, 2010, №1.
2. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart Journ.* 2008; 29 (18): 2276-2315.
3. Тромбопрофилактика с использованием низкомолекулярных гепаринов. Под ред. Д. Перу, Изд. Current Medicine Group, 2006.
4. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann. of Intern. Med.* 2007; 146 (3): 204-210.
5. Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism. *New Eng Journal of Medicine* 2008; 358: 1037-1052.
6. Segal J.B., Eng J., Tamariz L.J., Bass E.B. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Fam. Med.* 2007; 5: 63-73.
7. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Brit. Med. J.* 2005; 331: 259.

Лечение когнитивных нарушений у больных с хроническими болевыми синдромами лица

М.В. Шишкина¹, Т.Ю. Хохлова², Д.Н. Лопатко², О.Н. Фищенко², И.Л. Далелова², Т.Р. Мамедов²

¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
²ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

В статье представлены результаты лечения 109 пациентов с хроническими болевыми синдромами лица (неврогенными пароксизмальными прозопалгиями) методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) по сравнению с результатами у пациентов, получавших обычную терапию. Курс лечения ТМС включал 10 ежедневных процедур по 10 мин (1,6 Тл, 1 Гц, 200 мкс). Исследование показало, что метод ТМС безопасен, прост в использовании и может быть рекомендован для лечения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, болевой синдром лица.

The article presents results of treatment of 109 patients with chronic facial pain using the technique of transcranial magnetic stimulation (TMS) as compared to the results obtained in the group of patient (control group) who were treated traditionally. A course of studied treatment included 10 daily procedures for 10 minutes each (1.6 Tl, 1 Hz, 200 μ sec). All parameters were compared to the results of patients from the control group. This study has shown that TMS technique is safe, simple in management and may be recommended for patients with chronic facial pain.

Key words: cognitive disorders, facial pain syndrome

Несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов и немедикаментозных методов, применяемых при лечении болевых синдромов лица (неврогенных пароксизмальных прозопалгий), терапевтическая эффективность их остается невысокой. Поэтому актуальность разработки новых немедикаментозных средств терапии данной группы заболеваний, активизирующих антиноцицептивные системы головного мозга, сохраняется и сегодня. Таким методом может оказаться транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Как известно, ТМС является первым после ЭСТ методом физического воздействия на головной мозг, при котором обеспечивается локальность приложения к определенным структурам и не происходит генерализации и распространения токов индуктивности на другие области мозга [5].

ТМС впервые была предложена А.Т. Barker в 1985 г. и в настоящее время широко используется во всем мире [5, 7]. В основе метода ТМС лежит способность меняющихся во времени магнитных полей (при ТМС применяется воздействие импульсного магнитного поля) индуцировать электрическое поле и посредством последнего воздействовать на нервную ткань [5]. Магнитный стимулятор состоит из конденсатора и индуктора (стимулирующего койла). Энергия для стимуляции производится при разряде банка конденсаторов около 4 кВ, которые при разряде вызывают ток до 5000 А, проходящий через медный койл, создавая короткое (около 200 мкс), но интенсивное магнитное поле. Магнитное поле, быстро меняющееся по интенсивности, вызывает электрический ток в биологических тканях, обладающих высокой электропроводностью.

В лечебной и диагностической практике ТМС используется в двух полярных модификациях: высокочастотной (rapid - rate TMS, повторная стимуляция с частотой более 1 Гц) низкоамплитуд-

ной, позволяющей достигать активации мозговых структур в зоне воздействия, и низкочастотной (low - frequency TMS, с частотой менее 1 Гц) высокоамплитудной, при которой происходит стимуляция процессов торможения в ипсилатеральной коре и процессов возбуждения в контралатеральной области [3–5].

Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и эффективность оценены во всем мире врачами различных специальностей, в первую очередь психиатрами и неврологами [4–6, 8, 9]. В настоящее время ТМС находит все большее применение в лечении различных психических расстройств и неврологических заболеваний [4–6, 8, 9]. Однако до настоящего времени нет однозначной позиции в отношении влияния ТМС на когнитивные процессы. Единичные ограниченные исследования данного вопроса [1–6] не дают четкого представления и порой противоречивы. Это отчасти связано с различными амплитудно-частотными характеристиками и областями воздействия в вышеуказанных работах, так как известно, что эффекты ТМС различны в зависимости от параметров импульсного магнитного поля и области воздействия физического фактора.

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния и динамики показателей когнитивных функций у больных в стадии обострения хронических пароксизмальных неvroгенных прозопалгий в результате их лечения методом ТМС.

Материалы и методы

Материалы настоящего исследования были получены в результате клинко-нейрофизиологического обследования 109 больных хроническими неvroгенными пароксизмальными прозопалгиями в стадии обострения, среди которых были 38 мужчин и 71 женщина.

Нозологическая принадлежность пациентов определялась в соответствии с Международной классификацией головных болей (2-е издание, МОГБ, 2003) и МКБ-10. Состав больных был представлен 5 нозологическими формами: типичная невралгия тройничного нерва (70 больных, G50.0 по МКБ-10), постгерпетическая невралгия тройничного нерва (12 человек, G53.0 по МКБ-10), периодическая мигренозная невралгия (10 больных, G50.1 по МКБ-10), кластер - тик (9 пациентов, G50.1 по МКБ-10) и SUNCT-синдром (8 человек, G50.1 по МКБ-10).

По локализации болевого синдрома, который является ведущим при хронических неврогенных пароксизмальных прозопалгиях, больные в обеих группах были распределены следующим образом: в основной группе было 42 пациента с правосторонней и 21 пациент с левосторонней локализацией болевого синдрома, а в группе сравнения – 29 и 17 человек соответственно. Возраст больных колебался от 39 до 77 лет (средний возраст $67 \pm 2,5$ года). Длительность заболевания колебалась от 3,5 до 15 лет, средние сроки от начала заболевания составили $7,5 \pm 1,2$ года.

Все больные были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. В основную группу вошли 63 пациента, которые, помимо традиционной медикаментозной терапии, получали курс из 10 ежедневных сеансов ТМС по нижеприведенной методике. Пациенты группы сравнения (46 человек) получали лишь традиционную терапию, включавшую карбамазепин, натрия оксibuтират, amitриптилин, сосудистые средства, витаминотерапию, физиотерапию. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, средним срокам от начала заболевания и выраженности болевого синдрома до начала лечения.

В основную группу не включали лиц, перенесших нейрохирургические операции, с эпилептическими припадками, наличием имплантированного кардиостимулятора, гипотонией (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст., диастолическое – ниже 60 мм рт. ст.), склонностью к кровотечениям и др.

Для проведения сеансов лечебной ТМС использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС» производства ООО «Нейрософт» (г. Иваново) с внешним диаметром койла 15 см, максимальной магнитной индукцией 2 Тс, длительностью импульсов 200 мкс. ТМС проводили пациентам основной группы по следующей методике: воздействовали на нижний отдел контралатеральной болевому синдрому переднетеменной области, что соответствует проекции коркового анализатора чувствительности противоположной половины лица, при этом интенсивность воздействия составляла 1,6 Тс, частота – 1 Гц, длительность импульсов – 200 мкс. Курс терапии составлял 10 процедур продолжительностью 10 мин, проводившихся ежедневно в одно и то же время.

Данная методика была дополнена воздействием импульсного магнитного поля (ИМП) в проекции тех ветвей тройничного нерва, в которых локализовался болевой синдром. Интенсивность воздействия определялась индивидуально (подбирали максимальную интенсивность, которая не вызывала болевых или других неприятных ощущений) и колебалась от 0,3 до 0,7 Тл. Частота воздействия – 0,5 Гц, время – от 5 мин в начале курса до 10 мин к середине и до 5 мин к окончанию курса.

Для оценки состояния когнитивных функций использовали тестирование кратковременной памяти по методу Лурия (тест десяти слов), а также электрофизиологический метод тестирования когнитивных функций – выявление вызванных потенциалов на значимые опознавательные события и регистрация наиболее характеризующего компонента – Р300.

Общепризнанным является различие во влиянии ТМС на когнитивные процессы, в частности кратковременную память, в зависимости от стороны воздействия [3, 21]. Поэтому мы сочли необходимым отдельно изучить влияние на кратковременную память правосторонней ТМС (у больных с левосторонней прозопалгией) и левосторонней ТМС (у больных с правосторонней прозопалгией).

Чтобы оценить эффективность лечебного воздействия ТМС по предложенной нами методике, проведено клинко-физиологическое исследование влияния однократного и курсового воздействия ТМС у больных хроническими неврогенными пароксизмальными прозопалгиями в стадии обострения. Поэтому обследование пациентов в обеих группах проводили до начала лечения, сразу после первого сеанса лечебного воздействия и по окончании курса ТМС (после 10-го сеанса). Для сравнительной оценки влияния однократного воздействия ТМС на когнитивные функции в основной группе в группе сравнения использовали внутривенное введение 20% натрия оксibuтирата 10,0.

Результаты и обсуждение

1. Влияние однократного лечебного воздействия ТМС на кратковременную память.

А) Влияние однократного сеанса правосторонней высокоинтенсивной низкочастотной ТМС на кратковременную память.

Среднее количество воспроизводимых слов в тесте Лурия у больных с левосторонней локализацией процесса до начала лечения: в основной группе составило $5,8 \pm 0,5$ слова, в группе сравнения – $5,7 \pm 0,5$ слова, что несколько ниже среднего показателя для этой возрастной группы (6,2 слова). После сеанса правосторонней ТМС этот показатель в основной группе снизился до $5,3 \pm 0,5$ слова, в группе сравнения – до $5,5 \pm 0,5$ слова (табл. 1). Как видно, динамика показателя в основной группе (- 0,5 слова) несколько больше, чем в группе сравнения (- 0,2 слова), однако отмечаемая тенденция не является

Таблица 1

Динамика среднего значения воспроизводимого количества слов в тесте Лурия после первого сеанса правосторонней ТМС у больных пароксизмальными неврогенными прозопагиями в стадии обострения ($M \pm m$)

| Изучаемые группы | До лечения | После лечения | Динамика показателя |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------------|
| Группа сравнения ($n=17$) | $5,7 \pm 0,5$ | $5,5 \pm 0,5$ | - 0,2 |
| Основная группа ($n=21$) | $5,8 \pm 0,5$ | $5,3 \pm 0,5$ | - 0,5 |

ся статистически значимой. Следовательно, однократная ТМС правой переднетеменной области не приводит к значимым изменениям в кратковременной памяти ($p > 0,05$).

Б) Влияние однократного сеанса левосторонней высокоинтенсивной низкочастотной ТМС на кратковременную память.

Среднее количество воспроизводимых слов в тесте Лурия у больных с правосторонней локализацией процесса до начала лечения: в основной группе составило $5,7 \pm 0,5$ слова, в группе сравнения – $5,5 \pm 0,5$ слова, что несколько ниже среднего показателя для этой возрастной группы (6,2 слова). После сеанса левосторонней ТМС этот показатель в основной группе снизился до $4,6 \pm 0,5$ слова, в груп-

Таблица 2

Динамика среднего значения воспроизводимого количества слов в тесте Лурия после первого сеанса левосторонней ТМС у больных пароксизмальными неврогенными прозопагиями в стадии обострения ($M \pm m$)

| Изучаемые группы | До лечения | После лечения | Динамика показателя |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------------|
| Группа сравнения ($n=29$) | $5,5 \pm 0,5$ | $5,2 \pm 0,5$ | - 0,3 |
| Основная группа ($n=42$) | $5,7 \pm 0,5$ | $4,6 \pm 0,5$ | - 1,1 |

пе сравнения – до $5,2 \pm 0,5$ слова (табл. 2). Как видно, динамика показателя в основной группе (- 1,1 слова) значительно больше, чем в группе сравнения (- 0,3 слова). Следовательно, однократная ТМС ле-

вой переднетеменной области достоверно приводит к ухудшению кратковременной памяти ($p < 0,05$).

3. Влияние однократного лечебного воздействия ТМС на латентность Р300.

Известно, что латентность компонента Р300 удлиняется с возрастом. Поэтому мы сочли необходимым выявить динамику данного показателя в результате однократного воздействия высокоинтенсивной низкочастотной ТМС отдельно в каждой возрастной группе. При этом для сравнения использовали возрастные нормативные показатели латентности Р300, предложенные Sadovsky (1993). В табл. 3 приведены результаты изучения влияния однократного воздействия ТМС по предлагаемой нами методике на латентность компонента Р300 в зависимости от возраста.

Как видно из табл. 3, до лечения показатели латентности Р300 во всех возрастных подгруппах обеих групп больных пароксизмальными неврогенными прозопагиями были несколько выше нормативных. После однократного лечебного воздействия удлинение латентности Р300 в основной группе превалирует над аналогичным показателем в группе сравнения. Однако в целом удлинение латентности Р300 после однократного воздействия высокоинтенсивной низкочастотной ТМС носит умеренный характер, что свидетельствует о незначительном влиянии на когнитивные функции однократного воздействия высокоамплитудной низкочастотной ТМС.

4. Влияние курсового воздействия ТМС на кратковременную память.

А) Влияние курса правосторонней высокоинтенсивной низкочастотной ТМС на кратковременную память.

Среднее количество воспроизводимых слов в тесте Лурия у больных с левосторонней локализацией процесса до начала лечения: в основной группе составило $5,8 \pm 0,5$ слова, в группе сравнения – $5,7 \pm 0,5$ слова, что несколько ниже среднего показателя для этой возрастной группы (6,2 слова). После курса из 10 ежедневных сеансов правосторонней ТМС этот показатель в основной группе снизился до $5,2 \pm 0,5$ слова, в группе сравнения – до $5,3 \pm 0,5$

Таблица 3

Динамика латентности компонента Р300 (в мс) в результате однократного лечебного воздействия ТМС

| Возраст | Возрастная норма по Sadovsky, мс | Основная группа | | | Группа сравнения | | |
|---------------|----------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| | | до лечения | после 1-го сеанса | динамика показателя | до лечения | после 1-го сеанса | динамика показателя |
| До 50 лет | 344 ± 18 | 355 ± 13 | 376 ± 15 | 21 | 351 ± 14 | 361 ± 11 | 10 |
| 51–60 лет | 350 ± 17 | 367 ± 11 | 387 ± 13 | 20 | 364 ± 15 | 373 ± 11 | 9 |
| 61–70 лет | 361 ± 22 | 377 ± 15 | 395 ± 14 | 18 | 372 ± 14 | 383 ± 16 | 11 |
| Старше 70 лет | 388 ± 20 | 399 ± 14 | 416 ± 15 | 17 | 401 ± 15 | 410 ± 13 | 9 |

Таблица 4

Динамика среднего значения воспроизводимого количества слов в тесте Лурия после курса правосторонней ТМС у больных пароксизмальными неврогенными прозопапалгиями в стадии обострения ($M \pm m$)

| Изучаемые группы | До лечения | После лечения | Динамика показателя |
|-------------------------|------------|---------------|---------------------|
| Группа сравнения (n=17) | 5,7 ± 0,5 | 5,3 ± 0,5 | - 0,4 |
| Основная группа (n=21) | 5,8 ± 0,5 | 5,2 ± 0,5 | - 0,6 |

слова (табл. 4). Как видно, динамика показателя в основной группе (- 0,6 слова) несколько больше, чем в группе сравнения (- 0,4 слова), однако отмечаемая тенденция не является статистически значимой ($p > 0,05$). Следовательно, курс из 10 сеансов высокоинтенсивной низкочастотной ТМС правой переднетеменной области не приводит к значимым изменениям кратковременной памяти.

Б) Влияние курса левосторонней высокоинтенсивной низкочастотной ТМС на кратковременную память.

Среднее количество воспроизводимых слов в тесте Лурия у больных с правосторонней локализацией процесса до начала лечения: в основной группе составило 5,7±0,5 слова, в группе сравнения – 5,5±0,5 слова, что несколько ниже среднего показателя для этой возрастной группы (6,2 слова). После курса из 10 ежедневных сеансов левосторонней ТМС этот показатель в основной группе снизился до 4,4±0,5 слова, в группе сравнения – до 5,0±0,5 слова (табл. 5). Как видно, динамика показателя в

Таблица 5

Динамика среднего значения воспроизводимого количества слов в тесте Лурия после курса левосторонней ТМС у больных пароксизмальными неврогенными прозопапалгиями в стадии обострения ($M \pm m$)

| Изучаемые группы | До лечения | После лечения | Динамика показателя |
|-------------------------|------------|---------------|---------------------|
| Группа сравнения (n=29) | 5,5±0,5 | 5,0±0,5 | -0,5 |
| Основная группа (n=42) | 5,7±0,5 | 4,4±0,5 | -1,3 |

основной группе (- 1,3 слова) значительно больше, чем в группе сравнения (- 0,5 слова). Следовательно, курс из 10 сеансов высокоинтенсивной низкочастотной ТМС левой переднетеменной области достоверно приводит к ухудшению кратковременной памяти ($p < 0,05$), причем отрицательная динамика показателя кратковременной памяти после курса (- 1,3 слов) незначительно превосходит этот показатель после однократного воздействия (- 1,1 слов); $p > 0,05$.

5. Влияние курсового воздействия ТМС на латентность компонента Р300.

В табл. 6 приведены результаты изучения влияния курсового воздействия ТМС по предлагаемой нами методике на латентность компонента Р300 в зависимости от возраста.

Как видно из табл. 6, после курса из 10 сеансов высокоинтенсивной низкочастотной ТМС удлинение латентности Р300 в основной группе превалирует над аналогичным показателем в группе сравнения. Однако в целом удлинение латентности Р300 после курса ТМС носит умеренный характер, что свидетельствует о незначительном влиянии на когнитивные функции курсового воздействия высокоамплитудной низкочастотной ТМС ($p > 0,05$). Кроме того, удлинение латентности компонента Р300 после курса ТМС (в среднем 21 мс) незначительно больше данного показателя после 1-го сеанса (в среднем 19 мс).

Выводы

1. Эффективность лечения обострений хронических неврогенных пароксизмальных прозопапалгий при совмещении традиционной терапии с курсом ТМС оказалась значительно выше, чем при изолированном применении стандартной медикаментозной терапии.

2. Однократная ТМС правой переднетеменной области не приводит к значимым изменениям в кратковременной памяти, в то время как однократная ТМС левой переднетеменной области достоверно приводит к ухудшению кратковременной памяти.

3. Курс из 10 сеансов высокоинтенсивной низкочастотной ТМС правой переднетеменной области

Таблица 6

Динамика латентности компонента Р300 (в мс) в результате курса из 10 сеансов лечебного воздействия ТМС

| Возраст | Возрастная норма по Sadowsky, мс | Основная группа | | | Группа сравнения | | |
|---------------|----------------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| | | до лечения | после 1-го сеанса | динамика показателя | до лечения | после 1-го сеанса | динамика показателя |
| До 50 лет | 344±18 | 355±13 | 378±17 | 23 | 351±14 | 361±11 | 10 |
| 51–60 лет | 350±17 | 367±11 | 388±13 | 21 | 364±15 | 375±13 | 11 |
| 61–70 лет | 361±22 | 377±15 | 397±15 | 20 | 372±14 | 385±17 | 13 |
| Старше 70 лет | 388±20 | 399±14 | 419±15 | 20 | 401±15 | 411±14 | 10 |

не приводит к значимым изменениям в кратковременной памяти, в то время как курс из 10 сеансов высокоинтенсивной низкочастотной ТМС левой переднетеменной области достоверно приводит к ухудшению кратковременной памяти. Причем отрицательная динамика показателя кратковременной памяти после курса незначительно превосходит этот показатель после однократного воздействия.

4. Удлинение латентности Р300 после однократного воздействия высокоинтенсивной низкочастотной ТМС носит умеренный характер, что свидетельствует о незначительном влиянии на когнитивные функции однократного воздействия высокоамплитудной низкочастотной ТМС.

5. Удлинение латентности Р300 после курса ТМС носит умеренный характер, что свидетельствует о незначительном влиянии на когнитивные функции курсового воздействия высокоамплитудной низкочастотной ТМС. Кроме того, удлинение латентности компонента Р300 после курса ТМС незначительно больше данного показателя после первого сеанса.

6. Изменение памяти и удлинение порога Р300 в связи с замедлением сенсорных сигналов и процессами торможения в коре головного мозга ведут не только к изменению болевого порога, но, возможно, и «болевого памяти».

Литература

1. Гимранов Р.Ф. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на память человека // Тюменский медицинский журнал. - 2001. - № 1. - С.43-45.

2. Гимранов Р.Ф. Использование транскраниальной магнитной стимуляции в медицине // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1999. - № 3. - С. 36-39.

3. Григорьева С.Е. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2007. - 24 с.

4. Мамедов Т.Р. Эффективность лечения обострений хронических неврогенных пароксизмальных прозопагий методом транскраниальной магнитной стимуляции // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 2005. - 26 с.

5. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М., ООО «САШКО». - 2003. - 378 с.

6. Фищенко О.Н. Лечение обострений хронических непароксизмальных прозопагий методами электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 2011. - 24 с.

7. Barker A. An introduction to the basic principles of magnetic stimulation // Journ. Neurophysiology. - 1991. - Vol. 8 (1). - P. 26-29.

8. Pascual-Leone A., Rubio B. et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression // Lancet. - 1996. - Vol. 348. - P.233-237.

9. Post R.M., Kimbrell T.A., McCann U. et al. Are convulsions necessary for the antidepressive effect of electroconvulsive therapy: outcome of repeated transcranial magnetic stimulation (Review) // Encephale. - 1997. - Spec. 3. - P. 27-35.

Случай эндокринной офтальмопатии

М.А. Железнова, И.Н. Тоболов

ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В статье описано редкое в клинической практике невролога наблюдение пациентки с офтальмопатией Грейвса. Авторы считают обязательным для подтверждения диагноза проведение МРТ орбит и отмечают положительный эффект лечения преднизолоном.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия Грейвса, диплопия.

The authors describe a rare clinical case in neurological practice, namely, Grave's ophthalmopathy. The authors consider it obligatory to have MRI examination of eye orbits to confirm the diagnosis. They also underline a positive effect of Prednisolon therapy in such patients.

Key words: endocrine Grave's ophthalmopathy, diplopia

Эндокринная офтальмопатия (офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией, а в дальнейшем фиброзными изменениями ретробульбарной клетчатки и наружных мышц глаз. Офтальмопатия не связана непосредственно с гипертиреозом, так как может возникнуть на фоне эутиреоидного или гипотиреоидного состояния и не соотносится с уровнем гормонов крови. В развитии эндокринной офтальмопатии выделяют две основные фазы. В первой фазе активного воспаления происходят воспалительные изменения в ретробульбарной клетчатке. Первыми симптомами очень часто оказываются ощущение «песка» в глазах, слезотечение, светобоязнь. При осмотре выявляется гиперемия конъюнктивы, хемоз, отек век. Основными мышечными симптомами являются двоение при взгляде в какую-либо сторону или вверх, невозможность отведения глаз в одну из сторон, а в тяжелых случаях - косоглазие. Во второй неактивной фазе эндокринной офтальмопатии происходит постепенное стихание воспалительного процесса в структурах глазницы. С целью диагностики проводится визуализация орбиты методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) орбиты. Офтальмопатия имеет волнообразное течение — с обострениями и спонтанными улучшениями. При значительном ограничении подвижности глазных яблок рекомендуют короткий курс кортикостероидов, в тяжелых случаях — лучевую терапию, плазмаферез, цитостатики [1–4].

Описание клинического случая.

П а ц и е н т к а Ч., 65-летняя не курящая женщина, госпитализирована в неврологическое отделение в декабре 2012 г. Жалобы при поступлении на двоение в глазах при взгляде вверх, вперед, влево, неустойчивость при ходьбе.

Из анамнеза известно, что в июне 2012 г. проходила курс лечения в эндокринологическом стационаре

по поводу тиреотоксикоза. Принимала тирозол по 15 мг/сут. В августе 2012 г. пациентка отметила двоение в глазах, однако это не ухудшило качество жизни, поэтому за медицинской помощью не обращалась, игнорируя эту проблему вплоть до конца года. В декабре того же года в течение 2 дней самочувствие резко ухудшилось: отметила усиление двоения в глазах, из-за чего появились затруднения при ходьбе, стало трудно перемещаться по дому и на улице, выполнять обычную домашнюю работу. Пациентка обратилась к неврологу поликлиники. Жалобы, появившиеся в течение 2 дней, были расценены как стволовые глазодвигательные нарушения, и пациентка госпитализирована с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, а также для исключения объемного образования основания мозга в неврологическое отделение стационара.

Объективно при поступлении: общее состояние пациентки относительно удовлетворительное. Правильного телосложения. Кожные покровы сухие. На коже голеней - трофические изменения. Пастозность голеней и стоп. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 145/80 мм рт. ст. Пульс 70 в минуту, ритм правильный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Речь правильная. Глазные щели S>D, зрачки S=D, фотореакции сохранены. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок в обе стороны. Пациентка отмечала дискомфорт при исследовании движения глазных яблок. Диплопия предметов по вертикали. Ограничено движение левого глазного яблока вверх, кнаружи. Асимметрия левой носогубной складки. Язык по средней линии. Объем движений и сила мышц в конечностях достаточные, без разницы сторон. Расстройств чувствительности не

выявлено. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D=S. Патологических стопных знаков нет. Пальценосовые пробы выполняет нечетко. В позе Ромберга неустойчива.

С учетом жалоб, анамнеза, данных осмотра проводилась дифференциальная диагностика между острым нарушением мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, объемным образованием головного мозга и эндокринной офтальмопатией Грейвса.

В анализе крови гиперлипидемия (холестерин 7,05 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,46 ммоль/л), остальные показатели в пределах нормы. Гормоны щитовидной железы: тироксин 0,95 пмоль/л (норма 0,82 – 1,63 пмоль/л), тиреотропный гормон 0,18 мМЕ/л (норма 0,38 – 4,3 мМЕ/л).

При офтальмологическом осмотре: ограниченное движения левого глазного яблока кверху, хемоз конъюнктивы наружного отдела глазного яблока. Диск зрительного нерва бледно-розового цвета, границы четкие. Экзофтальмометрия: OD – 12 мм, OS – 15 мм.

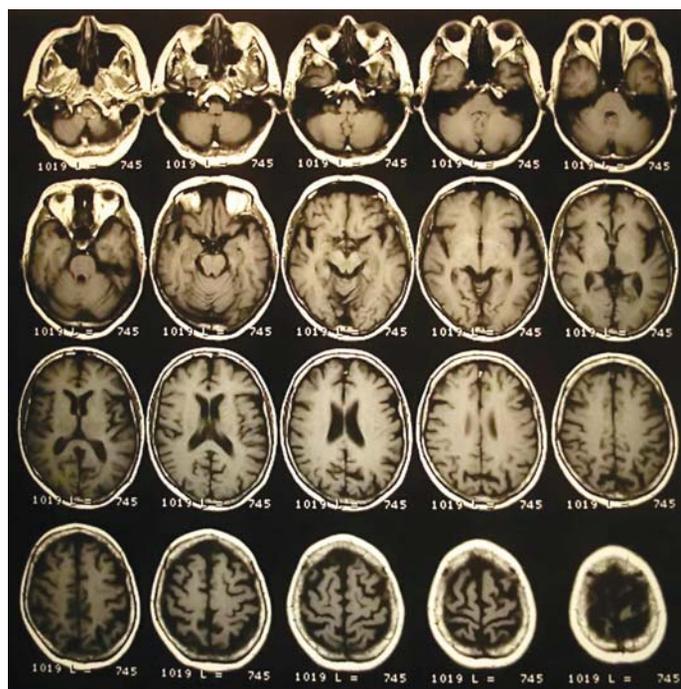


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ч.

МРТ головного мозга, орбит: признаки очаговых изменений белого вещества мозга на фоне дисциркуляторной энцефалопатии (рис. 1). Глазные яблоки симметричны, ретробульбарная клетчатка без особенностей. Зрительные нервы симметричны, нормальной толщины, хиазма дифференцируется. Отмечается утолщение нижней прямой мышцы левого глаза (поперечный размер нижней прямой мышцы правого глаза 9,8×5,8 мм, левого глаза 12,5×9,1 мм) (рис. 2).

С учетом данных обследования диагноз острого нарушения мозгового кровообращения, объемного

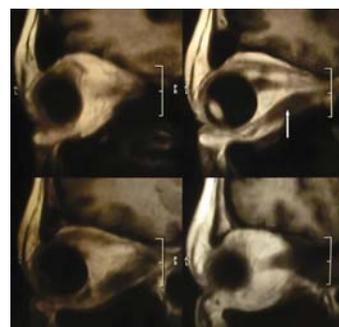


Рис. 2. МРТ орбит пациентки Ч. (стрелкой показана утолщенная нижняя прямая мышца левого глазного яблока).

образования был отвергнут. Анализ данных анамнеза, динамики появления жалоб на диплопию, а также с учетом результатов объективного клинического осмотра, данных неврологического статуса и результатов нейровизуализационного исследования был поставлен диагноз: эндокринная офтальмопатия Грейвса (Graves).

Пациентке назначен преднизолон 40 мг/сут. На 12-й день стационарного лечения пациентка отметила улучшение самочувствия, значительное уменьшение диплопии, стала больше двигаться, ходьба давалась без затруднений. На 15-й день пациентка выписана из стационара с рекомендацией продолжения приема преднизолона в дозе 40 мг/сут с постепенной отменой, под наблюдением эндокринолога, невролога, офтальмолога поликлиники. Через 3 мес на фоне терапии отмечена положительная динамика: диплопия не беспокоит, пациентка отмечает лишь легкий дискомфорт при взгляде вверх. Движения левого глазного яблока кнаружи совершаются в полном объеме. Наблюдается эндокринологом.

Таким образом, у пациентки с заболеванием щитовидной железы офтальмопатия Грейвса развилась на фоне гипотиреоидного состояния, проявилась диплопией, ограничением движения левого глазного яблока вверх и кнаружи. Диагноз подтвержден нейровизуализацией (при МРТ глазниц выявлено утолщение нижней прямой мышцы левого глаза), осмотром офтальмолога и эндокринолога. Достигнут эффект от терапии кортикостероидами.

Литература

1. Бровкина А.Ф., Павлова Т.Л. // *Русский медицинский журнал*. – 2000. – № 1. КОФТ. – С. 11-15.
2. Виноградская О.И., Фадеев В.В. // *По материалам Консенсуса европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса. 32nd Annual Meeting of the ETA. – 01 Sep - 05 Sep. – 2007. – Leipzig, Germany. – <http://www.voed.ru/Oftalmopatiya.doc>*
3. Фадеев В.В. // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – №27. – С. 1262-1266. – www.rmj.ru
4. Soeters M.R., van Zeijl C.J., Boelen A., Kloos R., Saeed P., Vriesendorp T.M., Mourits M.P. // *Neth J Med*. – 2011. – Jul-Aug. – 69(7). – 302 p.

Особенности течения хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом на фоне сопутствующих заболеваний

Н.О. Симонова^{1,2}, А.Ю. Захарова^{1,2}, З.Ю. Мутовина^{1,2},
И.В. Пожаров¹, И.В. Розанова¹, Ю.А. Ускова¹, А.В. Гордеев^{1,2}

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель исследования – оценка выраженности влияния сопутствующих факторов на функцию почек у больных ревматоидным артритом. В проведенном исследовании были выявлены основные предикторы нарушения функции почек у больных ревматоидным артритом – возраст пациента, наличие гиперурикемии и пол, статистически значимо и независимо ассоциированные со скоростью клубочковой фильтрации. Планируется продолжение исследования с целью уточнения значимости липидного профиля, наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в более крупных выборках.

При лечении больных ревматоидным артритом, особенно пожилого возраста, следует учитывать не только активность и течение основного заболевания, но и наличие множества сопутствующих заболеваний, влияющих на течение как собственно основного заболевания, так и на развитие и прогрессирование почечной патологии, в связи с чем необходимо осуществлять тщательный регулярный мониторинг функции почек у таких пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гиперурикемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

Purpose: To assess the influence of accompanying diseases at the renal function in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Results: In the present study the authors have revealed basic predictors of renal disorders in patients with RA (age, hyperuricemia, sex) which are important and independently associated with the speed of glomerular filtration. This study is planned to be continued in larger scales so as to specify the importance of lipid profile, arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

Conclusion: When treating patients with RA, especially of older age, a physician should take into account not only the activity and progress of the main disease but also the presence of many accompanying diseases which can influence both main and renal pathologies. That is why it is recommended to make a thorough and regular monitoring of renal functions in such patients.

Key words: rheumatoid arthritis, hyperuricemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic renal diseases

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное мультисистемное заболевание с прогрессирующим течением суставного процесса. За последние десятилетия произошли существенные изменения в стратегии терапии РА, что повлекло за собой изменение генеза поражения почек при данном заболевании. Исследование по изучению причин смерти, проведенное К. Коота и соавт. (1977) в течение 5 лет среди 1000 больных РА старше 40 лет в сравнении с общей популяцией населения, показало, что почечная недостаточность является второй по частоте после сердечно-сосудистых катастроф причиной смерти [2, 5]. Генез нефропатий при РА носит многофакторный характер с прогрессирующим течением нефросклероза и уменьшением массы функционирующих нефронов, что ведет к развитию хронической почечной недостаточности с крайне неблагоприятным прогнозом.

Тем не менее, несмотря на значительные успехи, достигнутые в рамках концепции “Treat to target”,

нефропатия при РА сохраняет одну из лидирующих позиций среди причин смерти данной категории больных.

Снижению продолжительности жизни при РА в немалой степени способствует высокая частота сопутствующих заболеваний (атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе и ряд других факторов), развитие которых патогенетически связано с хроническим генерализованным воспалением [1]. Особенное значение это имеет у больных РА пожилого возраста. Ряд исследований [1, 3, 6, 7] посвящен детальному изучению их роли в прогрессировании хронической болезни почек. Также не вызывает сомнений влияние системного воспаления на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с РА некоторые традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (повышенная масса тела, артериальная гипертензия [3, 7], дислипидемия и инсулинорезистентность)

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА

| Показатель | Абсолютное число | % или процентиля [25; 75] |
|---|------------------|---------------------------|
| Возраст больных на момент включения в исследование, $n=69$, годы | 74,6 | [70; 81] |
| Возраст больных на момент дебюта РА, $n=69$, годы | 66,4 | [58; 74] |
| Пол, $n=69$ мужчины, n женщины, n | 18 51 | 26,1% 73,9% |
| Дебют в пожилом возрасте, $n=69$ | 45 | 65,2% |
| РФ +, $n=69$ | 43 | 62,3% |
| Длительность болезни на момент включения в исследование, годы | 8,1 | [2,0; 11,0] |
| Гиперурикемия, $n=69$ мужчины, n женщины, n | 25 4 21 | 36,2% 16% 84% |
| АЦЦП +, $n=59$ | 34 | 57,6% |
| ИМТ, кг/м ² , $n=60$ | 27,2 | [24,1; 28,6] |
| Артериальная гипертензия, $n=69$ | 53 | 88,3% |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 137,7 | [120; 140] |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 79,3 | [80; 80] |
| Сахарный диабет 2-го типа, $n=69$ | 33 | 47,8% |
| Холестерин, ммоль/л, $n=68$ | 6,0 | [5,1; 6,8] |
| Триглицериды, ммоль/л, $n=45$ | 3,86 | [1,18; 1,97] |

встречаются чаще, чем в общей популяции. Также доказана роль гиперурикемии как независимого предиктора развития и прогрессирования поражения почек у больных РА [4, 6, 10]. Уровень мочевой кислоты также коррелирует с большим количеством метаболических нарушений – дислипидемией, инсулинорезистентностью, которые вместе с артериальной гипертензией являются составными частями метаболического синдрома [8]. Абдоминальное ожирение, являясь частью вышеуказанного синдрома и доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь служит предиктором развития сахарного диабета (СД), являющегося значительным фактором риска повреждения почек. Необходимо учесть и тот факт, что у больных РА степень активности заболевания обычно выше при наличии сопутствующего метаболического синдрома. Кроме того, выявлено, что при РА и атеросклерозе наблюдается определенное сходство патогенетических механизмов, проявляющееся в поляризации иммунного ответа по Th1-типу [9]. Указанные выше факты диктуют необходимость проведения дополнительных исследований для изучения течения хронической болезни почек у больных РА.

Цель исследования – оценка выраженности влияния сопутствующих факторов на функцию почек у больных РА.

Материалы и методы

В данной статье представлены промежуточные результаты продолжающегося исследования, в которое включено 69 больных с достоверным диагнозом РА (в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов – American College of Rheumatology – ACR, 1997 г.), наблюдавшихся на разных этапах заболевания в отделении нефрологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 1978 по 2012 г. Проведен ретро- и проспективный анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Средний возраст больных РА на момент включения в исследование составил 74,6 [70; 81] года. В полученной выборке большую часть составляли женщины – 51 (73,9%). Средний возраст дебюта РА составлял 66,4 [58; 74] года. В представленной группе преобладали больные с дебютом РА в пожилом возрасте (65,2%). Серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) составила 62,3%. У большинства (63%) пациентов наблюдалась высокая степень активности уже в дебюте заболевания, в среднем показатель DAS 28 составил 5,72 [4,67; 7,60] (табл. 1).

Оценку функции почек проводили путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), которая является скорригированной формулой MDRD (Modification Diet Renal Disease) и позволяет оценивать СКФ в том числе у больных с сохраненной функцией.

Гиперурикемией считалось повышение мочевой кислоты сыворотки крови выше 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин (согласно критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом – European League Against Rheumatism – EULAR).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

СКФ на момент дебюта РА составляла 69,9 мл/мин [60; 84], на момент анализа – 58,7 мл/мин [49; 67], что является значимым различием ($p < 0,05$). На момент дебюта СКФ >90 мл/мин наблюдалась у 9 (13%) пациентов, 60–90 мл/мин – у 41 (59,4%), <60 мл/мин – у 19 (26,6%) (табл. 2).

У 25 (36,2%) пациентов была выявлена гиперурикемия, в этой группе преобладали женщины – 21.

В результате корреляционного анализа (ранговые корреляции Спирмена) отмечена отрицательная корреляция СКФ с гиперурикемией ($r = -0,372$, $p = 0,0016$), полом ($r = -0,252845$, $p = 0,036073$), возрастом дебюта РА ($r = 0,304$, $p = 0,0111$) и возрастом пациента на момент включения в исследование ($r = -0,431$, $p = 0,0002$). Наличие СД не было ассоциировано с поражением почек, аналогичный результат был получен в других исследованиях [3].

Таблица 2

Динамика активности, рентгенологической стадии РА (n=69)

| Показатель | На момент дебюта РА | На момент исследования |
|----------------------------|---------------------|------------------------|
| DAS 28 | 5,72 [4,67; 7,60] | 3,79 [2,53; 4,59] |
| HAQ | 1,95 [1,00; 2,12] | 0,95 [0,31; 1,50] |
| Рентгенологическая стадия: | | |
| 1-я, n (%) | 6 (8,7) | 1 (1,5) |
| 2-я, n (%) | 34 (49,3) | 27 (39,1) |
| 3-я, n (%) | 22 (31,9) | 32 (46,4) |
| 4-я, n (%) | 7 (10,1) | 9 (13,0) |

Таблица 3

Ранговые корреляции Спирмена. Зависимость СКФ от различных факторов

| Фактор | n | Spearman R | t (N-2) | p-level |
|----------------------------|----|------------|----------|----------|
| Пол | 69 | -0,252845 | -2,13913 | 0,036073 |
| Возраст дебюта РА | 69 | -0,303923 | -2,61123 | 0,011123 |
| Артериальная гипертензия | 69 | 0,103765 | 0,85396 | 0,396170 |
| СД | 69 | -0,087448 | -0,71854 | 0,474921 |
| Пожилым возрастом в дебюте | 69 | -0,174260 | -1,44855 | 0,152129 |
| ИМТ | 60 | 0,029152 | 0,22211 | 0,825011 |
| DAS28 | 69 | -0,048465 | -0,39717 | 0,692504 |
| Систолическое АД | 69 | -0,064200 | -0,52659 | 0,600218 |
| Диастолическое АД | 69 | 0,017428 | 0,14268 | 0,886971 |
| Общий холестерин | 68 | -0,167604 | -1,38116 | 0,171888 |
| Триглицериды | 45 | -0,074998 | -0,49319 | 0,624390 |
| РФ+ | 69 | -0,147986 | -1,22480 | 0,224938 |
| АЦЦП+ | 59 | -0,109826 | -0,83421 | 0,407644 |
| Возраст пациента | 69 | -0,430530 | -3,90442 | 0,000222 |
| Длительность РА | 69 | 0,015704 | 0,12856 | 0,898090 |
| Гиперурикемия | 69 | -0,372601 | -3,28653 | 0,001617 |

Также не выявлено значимой взаимосвязи между СКФ и серопозитивностью по РФ и активностью РА (индекс DAS 28). Отсутствовала статистически значимая (p<0,05) взаимосвязь между СКФ и наличием артериальной гипертензии. Такая связь неод-

нократно выявлялась в научных исследованиях, что может быть связано с преобладанием в выборке пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте и в связи с этим более частой встречаемостью артериальной гипертензии. Также не было выявлено корреляций с длительностью болезни, уровнями общего холестерина и триглицеридов (табл. 3).

Для оценки независимости выявленных взаимосвязей был использован метод линейной регрессии. Базисная модель включала факторы риска повреждения почек, оказавшиеся значимыми в результате корреляционного анализа: пол, гиперурикемия, возраст дебюта РА, возраст пациента на момент анализа. Коэффициент детерминации R₂ в этой модели составил 0,377. Переменные пол (β=- 0,235, p<0,05), возраст пациента (β=-0,452, p<0,05) и наличие гиперурикемии (β=-0,282, p<0,05) подтвердили свое право включения в модель, что позволило продолжить изучение линейной связи между ними и СКФ. Гиперурикемия имела вторую по выраженности корреляцию с СКФ после показателя “возраст пациента” (табл. 4).

В проводимом исследовании были выявлены основные предикторы нарушения функции почек у больных РА: возраст пациента, наличие гиперурикемии и пол, статистически значимо и независимо ассоциированные с СКФ. Планируется продолжение исследования с целью уточнения значимости липидного профиля, наличия артериальной гипертензии и СД 2-го типа в более крупных выборках. Однако уже можно сделать вывод о необходимости регулярного мониторинга функции почек у пациентов пожилого возраста женского пола с выявленной гиперурикемией.

Заключение

При лечении больных РА, особенно пожилого возраста, следует учитывать не только активность и течение основного заболевания, но и наличие множества сопутствующих заболеваний, влияющих на течение как собственно основного заболевания, так и на развитие и прогрессирование почечной патологии, в связи с чем необходимо осуществлять тщательный регулярный мониторинг функции почек у таких пациентов.

Таблица 4

Оценка независимости влияния сопутствующих факторов на СКФ R=,61442683 R₂= 0,37752033 Adjusted R₂=0,33861536

| Фактор | Beta | Std.Err. | B | Std.Err. | t (64) | p-level |
|------------------------------------|-----------|----------|---------|----------|----------|----------|
| Св. член | | | 135,525 | 15,92332 | 8,51113 | 0,000000 |
| Пол | -0,235334 | 0,101159 | -7,7135 | 3,31570 | -2,32637 | 0,023178 |
| Возраст дебюта РА | 0,049945 | 0,135885 | 0,0637 | 0,17317 | 0,36756 | 0,714417 |
| Возраст пациента на момент анализа | -0,452066 | 0,138585 | -0,8656 | 0,26534 | -3,26202 | 0,001776 |
| Гиперурикемия | -0,281948 | 0,103061 | -8,4423 | 3,08596 | -2,73573 | 0,008045 |

Литература

1. Daoussis D., Panoulas V.F., Antonopoulos I. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. – Vol. 69. – P. 517-521.
2. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.I. // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 242-247.
3. Johnson R.J., Segal M.S. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1909-1919.
4. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2888-2897.
5. Laakso M., Mutru O., Isomäki H., Koota K. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1986. – Vol. 45. – P. 663-667.
6. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2008. – Vol. 22. – P. 177-182.
7. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V., John H. et al. // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1286-1298.
8. Peralta C.A., Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15. – P. 361-365.
9. Ross R. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-125.
10. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. F1105-F1110.

Эффективность биологической обратной связи в комплексном лечении больных ревматоидным артритом

Р.А. Грехов¹, А.И. Романов², Г.П. Сулейманова¹, С.А. Харченко¹, А.Б. Зборовский¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград,

²ФГБУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ

В работе проведен анализ эффективности метода терапии с использованием биологической обратной связи (БОС) в лечении больных ревматоидным артритом. Анализ эффективности лечения проводился путем изучения динамики ряда клинико-лабораторных и психологических (уровень субъективного контроля) показателей и их сопоставления у больных основной и контрольной групп до и после лечения. В ходе комбинированного лечения с использованием БОС-терапии у больных ревматоидным артритом отмечалось усиление анальгетического и противовоспалительного действия, улучшение функциональных возможностей пациентов, формирование интернального контроля личности.

Таким образом, дополнительное применение БОС в комплексном лечении больных ревматоидным артритом способствует повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий и улучшению уровня самоконтроля пациентов.

Ключевые слова: БОС-терапия, ревматоидный артрит, уровень субъективного контроля.

The efficiency of biofeedback therapy in rheumatoid arthritis patients was studied. The efficiency of the treatment was estimated by analysis of clinical and laboratory indices' dynamics before and after the therapy. The increase of analgesic and anti-inflammatory effects, improvement of functional status of patients were observed during the treatment with the use of biofeedback therapy.

Thus, additional application of the method of biofeedback therapy in complex treatment of patients suffering from rheumatoid arthritis promote increasing of efficiency of medicinal therapy and rehabilitation, improvement of patients' quality of life.

Key words: biofeedback therapy, rheumatoid arthritis, locus of control.

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое хроническое воспалительное заболевание суставов, симптомами которого являются постоянные мучительные боли, деформация, деструкция и нарушение функции пораженных суставов.

Хотя распространенность РА не столь велика, как, например, остеоартроз, он считается одним из наиболее тяжелых ревматических заболеваний, так как характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, быстро приводящим к нарушению функции суставов, их анкилозирования, длительной и стойкой потере трудоспособности, ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Высокая социально-экономическая значимость РА связана с тем, что он в основном поражает лиц трудоспособного возраста, на лечение больных расходу-

ются огромные средства, существенно превышающие расходы на лечение других хронических заболеваний.

В связи с этим представляются актуальными разработка и научно-практическое обоснование применения при РА инновационных, безопасных и эффективных лечебно-реабилитационных технологий, направленных на повышение функциональных и адаптационных возможностей пациентов.

Весьма перспективным в этом плане представляется использование приемов биоуправления с биологической обратной связью (БОС или «biofeedback»), направленных на активное участие пациента в лечении и его обучение управлением функциями собственного организма. Метод БОС-терапии основан на принципе целесообразного саморегулирования произвольных функций органов и систем с использованием внешней

обратной связи. Тем самым БОС-терапия открывает перед пациентом возможность реализовать механизмы самоконтроля и саморегуляции, получать устойчивые позитивные изменения в деятельности различных физиологических систем организма [1–3].

Целью работы явилось повышение эффективности комплексного лечения больных РА с помощью метода функционального биоуправления с биологической обратной связью.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 90 больных с диагнозом достоверного РА: 65 (72,2%) женщин и 25 (27,8%) мужчин в возрасте от 18 до 66 лет. Минимальная (I) степень активности РА обнаружена у 19 (21,1%), средняя (II) – у 58 (64,4%) и высокая (III) – у 13 (14,5%) больных. При рентгенологическом исследовании суставов согласно критериям O. Steinbroker I стадия РА установлена у 25 (27,8%) больных, II – у 21 (23,3%), III – у 44 (48,9%). Функциональный класс I был выявлен у 32 (35,6%) больных, II – у 52 (57,7%) и только 6 (6,7%) пациентов отсутствовали нарушения функции суставов. Медленно прогрессирующее течение РА отмечено у 63 человек (70%), быстро прогрессирующее – у 27 (30%). Системные проявления заболевания были выявлены у 20 (22,2%) больных, причем наиболее часто они отмечались у больных с умеренной и высокой степенью активности процесса.

Критериями включения в исследование явились: устное согласие пациента, возраст старше 18 лет, соответствие диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов 1991 г. (ACR), РА I–III рентгенологической стадии по Steinbroker.

Критерии исключения: возраст больных до 18 лет и старше 70 лет; РА IV стадии по Steinbroker; нарушения сердечного ритма, наличие электрокардиостимулятора, коагулопатии, сопутствующая тяжелая соматическая патология.

В соответствии с поставленными задачами больные РА путем случайного отбора были разделены на 2 группы, сопоставимые по половому составу, возрасту и длительности заболевания: основную ($n=60$) и контрольную ($n=30$). Больные РА основной и контрольной групп получали аналогичное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Кроме того, больные основной группы получали дополнительно 12–14 ежедневных сеансов БОС-терапии с использованием реабилитационного психофизиологического комплекса «Реакор» фирмы «Медиком МТД» (Таганрог), сертифицированного и внесенного в Государственный реестр медицинских изделий (Регистрационное удостоверение Минздрава РФ № 97/17-106; Патенты РФ № 2076625, 2102004, 2079284). Использовался тренинг на основе параметров электрической активности мозга (релаксация по электроэнцефалограмме), направленный на повышение альфа-активности головного мозга. Процедура выполнялась после однократного проведения сеанса «Топики альфа-активности» с це-

лью определения области наибольшей выраженности альфа-ритмов.

Психологическое состояние пациентов оценивали с помощью опросника «уровень субъективного контроля» (Бажин Е.Ф. и соавт., 1987). Изучали уровень субъективного контроля, как интегральную характеристику, предопределяющую личностные особенности пациента и оказывающую существенное влияние на выбор определенных индивидуальных стратегий поведения [4, 5]. Если человек большей частью принимает ответственность за события, происходящие в его жизни, на себя, объясняя их своим поведением, характером, способностями, это показывает наличие у него внутреннего (интернального) контроля. Если же он склонен приписывать ответственность за все окружающим факторам, находя причины в других людях, в окружающей среде, в судьбе или случае, это свидетельствует о наличии у него внешнего (экстерналистского) контроля.

Эффективность лечения оценивали с помощью унифицированных критериев OMERACT III (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials). Основной перечень критериев включал следующие показатели: общая оценка состояния больного; оценка физической функции; данные рентгенологического исследования; выраженность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс активности болезни DAS 28 (суставной счет, число припухших суставов, скорость оседания эритроцитов – СОЭ); общая оценка здоровья по ВАШ; критерии эффективности проводимой противоревматической терапии ACR, а также лабораторные показатели (С-реактивный белок – СРБ и циркулирующие иммунные комплексы – ЦИК). Согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) DAS > 1,2 соответствует хорошему ответу на лечение, $0,6 < DAS < 1,2$ – умеренный ответ на лечение, DAS < 0,6 – отсутствие эффекта. ACR 20, ACR 50, ACR 70 указывают соответственно на 20, 50 и 70% улучшения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0 for Windows и программы Biostatistics 4.03 for Windows.

Результаты и обсуждение

Проведено исследование динамики обязательных клинико-лабораторных показателей эффективности терапии и их сопоставление у больных основной и контрольной групп. Суммарную оценку эффективности терапии проводили по критериям DAS 28 (рис. 1) и ACR (табл. 1).

Оценка эффективности терапии по критериям ACR 20 в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной ($p = 0,04$). В то же время у пациентов обеих групп достоверно изменялся DAS 28 (при $p < 0,001$), но в основной группе эти изменения соответствовали 1,6 балла, а в контрольной – 1,2 балла, что соответствует умеренному эффекту от проводимой противоревматической терапии.



Рис. 1. Оценка эффективности лечения больных РА с помощью критерия DAS 28.
* – $p < 0,001$.

Таблица 1

Оценка эффективности лечения больных РА с помощью критерия ACR

| Оцениваемый параметр | Основная группа (n=60) | Контрольная группа (n=30) | Достоверность |
|----------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ACR 20 | 39 (65%) | 13 (43,3%) | $\chi^2 = 4,12, p = 0,04$ |
| ACR 50 | 12 (20%) | 5 (16,6%) | $\chi^2 = 0,09, p = 0,76$ |
| ACR 70 | — | — | — |

Была проанализирована эффективность БОС-терапии в комплексном лечении больных РА по сравнению с традиционным лечением в зависимости от степени активности и стадии заболевания.

Эффективность комбинированной терапии по критериям ACR была выше у пациентов с I и II степенью активности РА, однако ACR 50 ($\chi^2 = 4,09$ при $p = 0,043$) достоверно чаще встречается при I степени РА (табл. 2).

Таблица 2

Оценка эффективности лечения больных РА с помощью критерия ACR в зависимости от степени активности заболевания

| Оцениваемый параметр | I степень активности (n=12) | II степень активности (n=39) | III степень активности (n=9) |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ACR 20 | 6 (50%) | 28 (71,8%) | 6 (66,6%) |
| ACR 50 | 6 (50%) | 6 (15,3%) | — |
| ACR 70 | — | — | — |

В то же время у пациентов с I степенью активности РА, согласно критерию DAS 28 (рис. 2), изменения которого соответствовали 1,6 балла, наблюдался хороший эффект от проводимой терапии, в группе больных со II степенью активности РА эти изменения соответствовали 0,9 балла (умеренный эффект), а с III

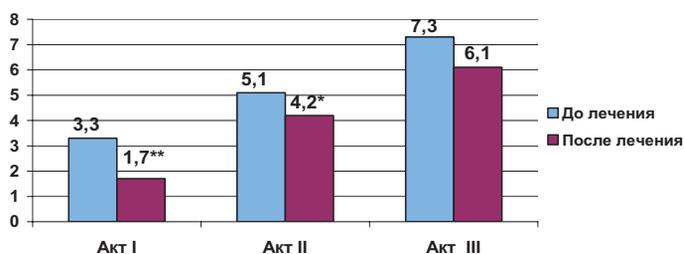


Рис. 2. Оценка эффективности лечения больных РА с помощью критерия DAS 28 в зависимости от степени активности заболевания.
* – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Оценка эффективности лечения больных РА с помощью критерия ACR в зависимости от стадии заболевания

| Оцениваемый параметр | I стадия (n=16) | II стадия (n=14) | III стадия (n=30) |
|----------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| ACR 20 | 9 (56,25%) | 9 (64,28%) | 19 (63,3%) |
| ACR 50 | 7 (43,75%) | 5 (35,72%) | — |
| ACR 70 | — | — | — |

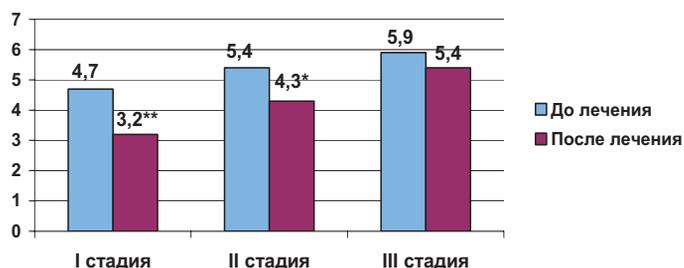


Рис. 3. Оценка эффективности лечения у больных РА с помощью критерия DAS 28 в зависимости от стадии заболевания.
* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

степенью – 0,2 балла, что соответствует отсутствию эффекта.

Полученные данные по совокупности оцениваемых показателей свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучше в группе больных с I и II степенью активности РА.

При оценке эффективности БОС-терапии в зависимости от рентгенологической стадии заболевания были получены следующие результаты (табл. 3 и рис. 3).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что эффективность комбинированной терапии по критериям ACR выше у пациентов с I и II стадией РА. У пациентов с I стадией РА изменения критерия DAS 28 соответствовали 1,5 балла при $p < 0,001$, в группе больных со II стадией РА эти изменения соответствовали 1,1 балла ($p < 0,05$), с III стадией – 0,5 балла ($p < 0,05$).

По совокупности оцениваемых показателей результаты лечения были существенно лучше в группе больных РА с I рентгенологической стадией. В то время как применение БОС-терапии в лечении больных с III стадией РА было сравнительно малоуспешным.

Кроме того, была изучена динамика показателей уровня субъективного контроля в основной и контрольной группах (рис. 4, 5).

У пациентов основной группы после проведения БОС-терапии наблюдалась достоверная выраженная тенденция к интернальности (повышению показателей) по шкалам в сфере достижений и отношения к заболеванию. В группе больных, получавших только конвенциональную терапию, результаты динамики показателей уровня субъективного контроля были статистически недостоверными.

Таким образом, комплексное лечение, включающее применение метода БОС-терапии, оказалось более эффективным по сравнению с традиционным

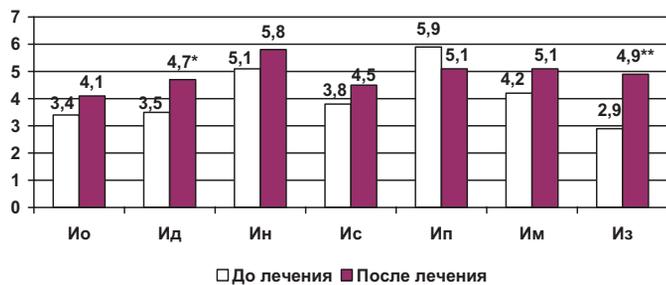


Рис. 4. Показатели уровня субъективного контроля у больных РА основной группы до и после лечения.

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$. Здесь и на рис. 5: Ио – общая интернальность; Ид – интернальность в области достижений; Ин – интернальность в области неудач; Ис – интернальность в семейных отношениях; Ип – интернальность в производственных отношениях; Им – интернальность в области межличностных отношений; Из – интернальность в отношении здоровья и болезни.



Рис. 5. Показатели уровня субъективного контроля у больных РА контрольной группы до и после лечения.

лечением больных РА. При использовании БОС-терапии наблюдалось уменьшение интенсивности или купирование болевого синдрома и экссудативных явлений в суставах, увеличивалась подвижность суставов, улучшалось общее самочувствие больных. По-видимому, механизмы терапевтического эффекта БОС-терапии следует искать не только в изменениях, касающихся физиологических систем. Одним из вероятных механизмов лечебного воздействия является познавательный эффект от переживания БОС, обучение навыкам самоконтроля, переориентацией экстернального уровня субъективного контроля на интернальный (что подтверждается результатами настоящего исследования). С помощью БОС-терапии пациенты приобретали чувство контролируемости своего заболевания, которого раньше у них не было, строже придерживались лечебного режима, принимая на себя ответственность за состояние своего здоровья. Возможно, именно эти аспекты БОС приводят к улучшению результатов терапевтического процесса. Можно сказать, что в данном случае не степень физиологического изменения выступает в качестве критической величины, а степень веры пациента в свои возможности осуществлять контроль над симптомами болезни. БОС-тренинг дает пациенту возможность получить положительное подкрепление благодаря обратной связи, информирующей о развитии им навыков саморегуляции, приносит больному чувство удовлетворения, связанное с завершенностью волевого усилия, осознания возможности его усовершенствования.

Чувство безнадежности и беспомощности сменяется ощущением перспективы, новых возможностей, что способствует редукции болевого синдрома и уменьшению выраженности тревожно-депрессивных расстройств [6–9].

Следует отметить, что немногочисленные случаи неэффективности БОС-терапии наблюдались исключительно у больных с максимальной степенью активности и с III рентгенологической стадией РА, поскольку данные стадии прогрессирования ревматоидного процесса сопровождаются развитием необратимых органических повреждений суставного аппарата, глубокими нарушениями иммунологической реактивности, требующими назначения мощных гормональных и иммунодепрессивных средств, методов экстракорпоральной терапии.

Заключение

Применение метода БОС-терапии способствует повышению эффективности комплексного лечения больных РА за счет уменьшения болевого и суставного синдромов, способствует активному и сознательному участию субъекта в процессе терапии на основе саморегуляции и самоконтроля, в связи с чем мобилизуется волевой потенциал и повышается самооценка пациентов. БОС-терапия является доступным и безопасным методом лечения, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в ревматологической практике.

Литература

1. Мавльева Г.М., Степанов А.А., Бодрова Р.А. Влияние биологической обратной связи на нейродинамику и церебральную гемодинамику у больных с патологией шейного отдела позвоночника / Материалы II Международного Конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация». – М., 2005.
2. Черникова Л.А., Комынина Е.М. // Биоуправление-3: Теория и практика, Новосибирск. – 1998. – С. 81–87.
3. Черникова Л.А., Некрасова Е.М., Торопова Н.Т. // Биоуправление-2: Теория и практика. – Новосибирск, ИМБК СО РАМН, 1993. – С. 125–127.
4. Бажин Е.Ф., Галынкин Е.А., Эткинд А.М. Опросник уровня субъективного контроля (УСК). – М.: Смысл, 1993. – 15 с.
5. Муздыбаев К. Психология ответственности. – Л., 1983. – 240 с.
6. Грехов Р.А. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у ревматологических пациентов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Волгоград, 2010. – 51 с.
7. Штарк М.Б. // Биоуправление-2: Теория и практика. – Новосибирск, 1993. – №2. – С. 1–11.
8. Штарк М.Б., Скок А.Б. // Биоуправление-3: теория и практика. – Новосибирск, 1998. – С. 131–141.
9. Шубина О.С. Компьютерное биоуправление при лечении дистимических расстройств, сочетанных с психосоматической патологией. – М., 1997.

Перспективы экстракорпоральной биологической терапии системной красной волчанки с использованием комбинированных сорбентов

И.А. Зборовская¹, А.С. Трофименко¹, И.П. Гонтарь¹, А.И. Романов², Е.С. Симакова¹, О.В. Парамонова³

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград,

²ФГБУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ,

³ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности элиминации циркулирующей ДНК и ДНК-содержащих циркулирующих иммунных комплексов при системной красной волчанке (СКВ) с помощью перфузии *in vitro* через комбинированный сорбент – смесь иммобилизованной ДНКазы I и иммобилизованного C1q. Иммобилизацию производили методом эмульсионной полимеризации, конечным продуктом процесса являлись магнитоуправляемые полиакриламидные гранулы с действующим веществом, фиксированным на их поверхности. В исследование было включено 23 больных верифицированной СКВ с повышенными уровнями циркулирующих иммунных комплексов. Полученную от данных пациентов кровь пропускали через колонку, содержащую комбинированный сорбент, и оценивали динамику концентраций циркулирующих иммунных комплексов, ДНК, антител к двуспиральной ДНК, форменных элементов и общего белка крови. Показано, что при перфузии *in vitro* происходит значительное снижение содержания ДНК и циркулирующих иммунных комплексов с сопоставимой динамикой. Статистически значимых изменений других показателей не выявлено. Следовательно, комбинированный сорбент способен эффективно разрушать ДНК-содержащие аутоантигены без высвобождения патогенных антител к двуспиральной ДНК, не повреждая форменные элементы крови.

Ключевые слова: системная красная волчанка, биологическая терапия, ДНКаза I.

Purpose: To assess the effectiveness and safety of elimination of circulating DNA and DNA-containing circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using perfusions *in vitro* via a combined sorbent – a mixture of immobilized DNA-ase I and immobilized C1q. The immobilization was made with the emulsion polymerization; the end product of this process were magnetically guided polyacrylamide granules with the active agent fixed to their surfaces. 23 patients with confirmed SLE having an increased level of circulating immune complexes were included into the study. The blood from these patients passed the column which contained the combined sorbent; then the dynamics of concentration of circulating immune complexes, DNA, antibodies to the double-stranded DNA, hemocytes and total blood protein was assessed. It has been shown that under perfusion *in vitro* one can see a considerable decrease in DNA and circulating immune complex levels. There were no revealed statistically important changes in other parameters. Conclusion: Thus, the combined sorbent can effectively destroy DNA-containing autoantigens without releasing pathogenic antibodies to double-stranded DNA and without damaging hemocytes.

Key words: systemic lupus erythematosus, biological therapy, DNA-ase I.

Наиболее ярким событием последнего десятилетия в сфере лечения ревматических заболеваний, бесспорно, является создание препаратов на основе моноклональных антител, которые взаимодействуют с различными молекулами-мишенями в организме пациента. Область применения этого метода лечения, включаемого в последнее время в понятие «биологическая терапия», быстро расширяется и включает в себя лечение не только аутоиммунных ревматических и неревматических заболеваний, но и злокачественных новообразований, бронхиальной астмы, отторжения трансплантата, дегенерации сетчатки, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, некоторых инфекционных болезней [12, 20]. Данная тенденция коснулась в том числе и лечения системной красной волчанки (СКВ), которое в течение долгого времени изменялось сравнительно мало.

Основой лечения СКВ традиционно являются глюкокортикостероиды и, при наличии специальных показаний, цитостатические иммунодепрессанты: циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин А и микофенолат мофетил. Дополнительными средствами лечения СКВ в ограниченных подгруппах пациентов также считаются аминохинолиновые

препараты, нестероидные противовоспалительные препараты и плазмаферез [3]. В качестве резервных методов иммуносупрессии, которые целесообразно применять при недостаточной эффективности стандартной терапии, рассматриваются трансплантация костного мозга и применение биологических препаратов. В настоящее время наиболее перспективными для клинического применения при СКВ являются три препарата на основе моноклональных антител: ритуксимаб (антитела к CD20), эспратузумаб (антитела к CD22) и белимумаб (антитела к эндогенному стимулятору В-лимфоцитов – ВLyS). Все эти препараты напрямую или опосредованно влияют на активность В-лимфоцитарного звена иммунитета, при этом их эффект не является антигенспецифическим.

Наиболее изученным с точки зрения клинического применения при СКВ является ритуксимаб. Связываясь с молекулами CD20, этот препарат вызывает резкое уменьшение количества всех внекостномозговых клеток В-лимфоцитарного ряда в организме пациента, за исключением зрелых плазматических клеток. В нескольких открытых неконтролируемых исследованиях, а также по результатам ретроспективного анализа было показано, что у больных

с высокоактивной СКВ, рефрактерной к высоким дозам цитостатических иммунодепрессантов и кортикостероидов, при использовании ритуксимаба в большинстве случаев достигается значительное снижение активности заболевания и подавление гемолитической анемии, люпус-нефрита, кожных и неврологических проявлений [6, 11, 19]. Однако при проведении многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний EXPLORER и LUNAR, в которых принимали участие больные СКВ с более широким спектром активности и поражения органов, при добавлении ритуксимаба к стандартной терапии значительного улучшения эффективности лечения достичь не удалось [7, 13]. Кроме того, у пациентов, получавших ритуксимаб, нередко регистрировались аллергические реакции и инфекционные осложнения, а также отдельные случаи развития вирусопосредованной мультифокальной лейкоэнцефалопатии [18]. Как следствие данных противоречий СКВ пока не внесена в официальный перечень показаний к применению ритуксимаба, хотя не исключается возможность использования этого препарата при рефрактерных и жизнеугрожающих формах волчанки. Клинические испытания другого препарата антител к CD20, окрелизумаба, были приостановлены ввиду высокой частоты оппортунистических инфекций [10].

Несколько более перспективными выглядят предварительные результаты плацебо-контролируемых клинических испытаний эпратумаба – препарата антител к другому поверхностному маркеру В-лимфоцитов – CD22. При его использовании у больных СКВ без поражения почек было показано значительное снижение индекса активности BILAG, а также улучшение качества жизни [5]. Эпратумаб относится к «гуманизированным» антителам, у которых лишь антигенсвязывающие домены молекулы не являются человеческими. Ожидается, что вследствие этого частота аллергических и инфузионных реакций на введение эпратумаба будет меньше, чем на введение ритуксимаба – химерного антитела, в молекуле которого Fab-фрагменты – мышинового происхождения, а Fc-фрагмент заимствован из человеческого генома. Тем не менее в настоящее время объем данных о результатах лечения СКВ эпратумабом пока недостаточен для формирования обоснованных суждений.

Как известно, важную роль в регуляции селекции, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов играет так называемый В-лимфоцитарный стимулятор (BLyS или BAFF) – гуморальный фактор, циркулирующая форма которого взаимодействует с рецепторами BAFF-R (BR3) на поверхности В-клеток. С помощью белимумаба – человеческого моноклональных антител к BLyS – стимулирующий сигнал данной системы можно ослабить, тем самым способствуя неспецифиче-

скому снижению активности гуморального иммунитета у больных СКВ. В недавно опубликованных плацебо-контролируемых клинических испытаниях у пациентов с СКВ, получавших белимумаб, было зафиксировано снижение активности СКВ, удлинение периода ремиссии, уменьшение концентрации сывороточного IgG и антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) при хорошей переносимости препарата [4, 10]. Однако степень снижения активности была довольно умеренной, вероятно, вследствие исключения из исследований больных без сывороточных анти-дсДНК, пациентов с высокой активностью СКВ, поражением почек и центральной нервной системы. Тем не менее данный препарат в настоящее время разрешен к применению при СКВ в качестве дополнения к стандартной терапии. Кроме того, недавно опубликованы данные о начале клинических исследований антител к другим цитокинам, неспецифически стимулирующим функцию В-лимфоцитов, – интерлейкину-6 (тоцилизумаб) и интерферону-альфа (ронтализумаб, сифалимумаб) [16]. Ведутся разработки и неиммуноглобулиновых иммуномодуляторов для лечения СКВ – низкомолекулярных толерогенов и средств, влияющих на баланс половых гормонов [14].

Несмотря на активные усилия по разработке новых средств терапии СКВ, полноценной альтернативы классическим лекарственным препаратам – глюкокортикостероидам и цитостатикам – пока не найдено. Главным препятствием для широкого внедрения всех упомянутых выше препаратов является неспецифический характер иммуносупрессии и как следствие сохранение основных недостатков, присущих стандартной схеме лечения, – узкого терапевтического диапазона и высокой частоты инфекционных осложнений. Кроме того, у инновационных препаратов на основе моноклональных антител имеются дополнительные особенности. В частности, высокая молекулярная масса IgG затрудняет проникновение через интактную кишечную стенку и, следовательно, препятствует созданию пероральных форм таких препаратов [9]. Кроме того, распределение антител в организме происходит существенно медленнее, чем у низкомолекулярных препаратов [9]. По сравнению с преднизолоном и циклофосфамидом стоимость лечения биологическими препаратами намного выше, а особенности технологии производства моноклональных антител затрудняют выпуск генерических препаратов [17]. При введении химерных иммуноглобулинов нередко выявляются аллергические реакции, а также индуцируется выработка нейтрализующих антител; решением этой проблемы может быть постепенный отказ от ксеногенных фрагментов молекулы антитела. Наконец, одномоментный лизис большого количества В-лимфоцитов под действием антител к CD20 и CD22 приводит к возрастанию аутоантигенной

нагрузки на мононуклеарные фагоциты, что потенциально способно уменьшить длительность ремиссии, индуцированной такими препаратами.

Как традиционные, так и инновационные методы лечения СКВ направлены в основном на снижение влияния патогенных аутоантител, которое осуществляется путем либо подавления их синтеза, либо удаления преформированных иммуноглобулинов из кровотока. Этот подход является общим для многих аутоиммунных заболеваний, при которых преобладает активация гуморального звена, поскольку возможность влияния на второй компонент аутоиммунной реакции, аутоантигены, как правило, крайне ограничена. Однако при СКВ ведущие аутоантигены – внеклеточные дезоксирибонуклеопротеиды ядерного происхождения – являются, согласно современным представлениям, лишь продуктом распада клеток и не несут какой-либо значимой физиологической функции [15]. Данное обстоятельство предоставляет возможность альтернативного способа влияния на патогенность системы ДНК – анти-дсДНК путем элиминации аутоантигена и тем самым преодоления вышеупомянутых ограничений при лечении СКВ. Удобным инструментом такого воздействия может стать дезоксирибонуклеаза I типа (ДНКаза I) – фермент, одной из физиологических функций которого является разрушение ДНК и нуклеопротеидов. Лечебное иммуномодулирующее воздействие, осуществляемое с помощью энзима, можно считать разновидностью лекарственной биологической терапии согласно наиболее широко распространенному определению последней, принятому в MESH-терминологии Medline.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности элиминации циркулирующей ДНК и ДНК-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) из крови больных СКВ с помощью перфузии *in vitro* через комбинированный сорбент (смесь иммобилизованной ДНКазы I и иммобилизованного С1q). Последний предназначен для предотвращения высвобождения патогенных анти-дсДНК из ЦИК под действием ДНКазы I, а также для потенцирования эффекта фермента.

Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации (1996 г.), что подтверждено результатами экспертизы Регионального этического комитета. Отбор больных с верифицированной СКВ осуществляли по мере поступления в отделение ревматологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №25 Волгограда при наличии информированного согласия, достижения 18-летнего возраста и исходного содержания сывороточных ЦИК более 4 Ед. Диагноз СКВ

верифицировали с помощью диагностических критериев Американской коллегии ревматологии в редакции 1997 г. [3]. Активность СКВ оценивали с помощью индекса SLEDAI-2K [3]. Оценку необратимого ущерба для здоровья производили с помощью индекса Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index (SLICC) [7].

Иммобилизацию производили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала [1, 2], отдельно для ДНКазы I и С1q, используя готовые препараты этих веществ (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США). Для получения комбинированного сорбента магнитоуправляемые гранулы с ДНКазой I и с С1q смешивали в соотношении 3:1 по объему. Перфузию гепаринизированной крови *in vitro* выполняли в стеклянной колонке рабочим объемом 20 мл, заполненной комбинированным сорбентом и оборудованной электромагнитом; скорость перфузии составляла 10 мл/ч, объем – 15 мл. Для повторного использования гранулы регенерировали в 0,1М глицин-НСI буфере рН 2,2 в течение 10 мин и затем отмывали в фосфатно-солевом буфере до нейтрального значения рН.

Содержание ЦИК в сыворотке крови определяли методом преципитации в полиэтиленгликоле и выражали в относительных единицах поглощения (Ед) при длине волны 450 нм, верхней границей нормы считали 4 Ед. Концентрацию анти-дсДНК класса IgG в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа, используя коммерческий диагностикум (Orgentec Diagnostika GmbH, Майнц, Германия). Границей между положительными и отрицательными результатами являлось значение 20 МЕ/мл. Концентрацию ДНК в плазме крови измеряли флуориметрическим методом, применяя флуорофор «PicoGreen» (Invitrogen-Molecular Probes, Юджин, США). Содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и общего белка крови определяли унифицированными методами.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS 14.0 for Windows. При нормальном распределении признака его центральную тенденцию и вариабельность характеризовали как «среднее арифметическое (95% доверительный интервал)» [М (95% ДИ)], в противном случае – как «медиана (95% доверительный интервал)» [Me (95% ДИ)]. Различия считали достоверными при вероятности ошибки I типа (*p*) менее 0,05. С целью оценки изменений в ходе перфузии вычисляли темп прироста (ТП), который рассчитывали как отношение разности между конечным и исходным значениями к исходному уровню и выражали в процентах. 95% ДИ для ТП рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона. Корреляцию оценивали с помощью коэффициента Пирсона (*r*).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 23 больных СКВ, отвечающих критериям отбора. Основные параметры данной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные показатели больных СКВ

| Показатель | Значение |
|--|-----------------------|
| Пол: | |
| женщины | 22 (95,65%) |
| мужчины | 1 (4,35%) |
| Средний возраст, годы; Ме (95%ДИ) | 44,50 (36,14 – 51,78) |
| Средняя длительность болезни, годы; Ме (95%ДИ) | 4,60 (4,12 – 5,06) |
| Средний возраст на момент дебюта болезни, годы; Ме (95%ДИ) | 31,50 (27,10 – 35,22) |
| Течение: | |
| хроническое | 5 (21,74%) |
| подострое | 17 (73,91%) |
| острое | 1 (4,35%) |
| Среднее значение индекса SLEDAI-2K; M (95% ДИ) | 6,40 (2,34 – 10,46) |
| Среднее значение индекса SLICC; M (95% ДИ) | 3,14 (1,28 – 5,00) |

Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ являлись: поражение кожи (95,65%), суставов (91,30%), скелетной мускулатуры (65,22%) и почек (56,52%); реже встречались вовлечение серозных оболочек (34,78%) и нейролюпус (21,74%). Анти-дсДНК были обнаружены у 34,78%, антитела к кардиолипину – у 17,39% пациентов; антинуклеарный фактор был положительным в 56,52% случаев. Все больные СКВ получали терапию глюкокортикостероидами, при этом один из них – пульс-терапию; 5 пациентам был назначен циклофосфамид.

Распределения всех исследуемых показателей соответствовали нормальному типу. В результате

перфузии через комбинированный сорбент отмечалось статистически значимое снижение средних концентраций ЦИК и ДНК; другие маркеры существенных изменений не претерпели (табл. 2). Для всех изучаемых переменных не было выявлено статистических взаимосвязей с возрастом, вариантом течения СКВ и значениями индекса SLICC. В противоположность этому активность СКВ оказывала отчетливое влияние на результаты перфузии. Так, имела место статистически значимая корреляция значений индекса SLEDAI-2K как с ТП ЦИК ($r = -0,424, p = 0,018$), так и с ТП ДНК ($r = -0,517, p = 0,041$), но не с ТП анти-дсДНК ($r = 0,190, p = 0,883$). При сопоставлении динамики изучаемых показателей со спектром поражения органов более выраженные изменения концентрации ДНК и ЦИК отмечались лишь у больных с наличием люпус-нефрита. ТП ДНК составлял для пациентов с поражением почек -87,84 (-102,02 – -73,66)% по сравнению с -24,99 (-48,31 – -1,67)% у больных без люпус-нефрита. Для ТП ЦИК аналогичные показатели составили -60,08 (-79,24 – -40,92)% и -39,86 (-47,22 – -32,50)% соответственно. Для прочих клинико-иммунологических проявлений СКВ статистически значимых ассоциаций с постперфузионной динамикой рассматриваемых маркеров выявить не удалось.

Таким образом, перфузия нативной крови больных СКВ *in vitro* через комбинированный сорбент приводила к существенным изменениям концентраций ДНК и ЦИК, последних, вероятно, в результате расщепления ДНКазой I высокомолекулярного ДНК-антигена. В частности, имело место статистически достоверное снижение содержания ДНК и ЦИК (на 66,85 и 70,13% соответственно), при этом благодаря использованию С1q высвобождения патогенных анти-дсДНК из расщепляемых ДНК-содержащих ЦИК удалось избежать. Помимо вышеупомянутых фактов, нами было показано, что динамика содержания ЦИК и ДНК в крови была более выраженной у больных СКВ с высокой актив-

Таблица 2
Изменение маркеров катаболизма ДНК в результате перфузии крови *in vitro* через комбинированный сорбент [M (95% ДИ)]

| Показатель | Исходно | После перфузии | <i>p</i> * | Темп прироста, % |
|--|-----------------------|-----------------------|------------|--------------------------|
| Концентрация ЦИК, Ед | 7,80 (6,62-8,98) | 2,33 (2,01-2,65) | 0,009 | -70,13 (-77,68 – -62,58) |
| Концентрация ДНК, нг/мл | 147,54 (129,00-66,08) | 48,91 (42,36-55,46) | 0,003 | -66,85 (-82,39 – -51,31) |
| Концентрация анти-дсДНК, МЕ/мл | 42,94 (35,75-50,13) | 53,01 (42,80-63,22) | 0,281 | 23,45 (-6,84 – 53,74) |
| Концентрация эритроцитов, $\cdot 10^{12}/л^{-1}$ | 3,58 (2,44-4,72) | 3,96 (2,51-5,41) | 0,711 | 10,61 (-3,19 – 24,41) |
| Концентрация лейкоцитов, $\cdot 10^{12}/л^{-1}$ | 5,17 (1,78-8,56) | 4,28 (0,59-7,97) | 0,209 | -17,21 (-34,43 – 0,01) |
| Концентрация тромбоцитов, $\cdot 10^{12}/л^{-1}$ | 272,63 (189,05-56,21) | 245,30 (174,76-15,84) | 0,370 | -10,02 (-20,21 – 0,17) |
| Общий белок, г/л | 67,29 (49,11-85,47) | 73,02 (55,86-90,18) | 0,436 | 8,52 (-3,82 – 20,86) |

* Парный *t*-критерий Стьюдента (для различия до и после перфузии).

ностью заболевания и наличием поражения почек. При анализе концентрации форменных элементов и общего белка крови статистически достоверных изменений этих показателей в результате перфузии независимо от клинико-лабораторных особенностей больных-доноров крови не наблюдалось. Такой результат может свидетельствовать об отсутствии как значительного повреждающего влияния на клетки крови, так и выраженной неспецифической сорбции белковых компонентов плазмы при выполнении перфузии крови через комбинированный сорбент *in vitro*.

В целом результаты предварительного изучения эффективности и безопасности изученного нами комбинированного сорбента представляются весьма обнадеживающими. Безусловно, для более точной оценки безопасности такого метода лечения, а также степени его воздействия на синтез аутоантител и активность СКВ необходимо углубленное изучение с использованием экспериментальных моделей на лабораторных животных. Тем не менее в перспективе использование комбинированного сорбента на основе ДНКазы I и C1q способно стать важным инструментом коррекции аутоиммунных реакций против ДНК и нуклеопротеидов — ключевого звена патогенеза СКВ.

Литература

1. Гонтарь И.П. Имобилизованные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 2006. — 58 с.
2. Гонтарь И.П., Симакова Е.С., Трофименко А.С., Зборовская И.А. Способ очистки крови от ДНК-содержащих иммунных комплексов с помощью комбинированного сорбента: пат. RU 2441674 C1 // №2010128583/14; заявл. 09.07.2010; опублик. 10.02.2012, Бюл. №4. — 7 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 752 с.
4. Bezael S., Asher I., Elbirt D., Stoeber Z.M. // *IMAJ*. — 2012. — Vol. 14, №8. — P.508-514.
5. Calero I. // *Discov. Med.* — 2010. — Vol. 10, №54. — P.416-424.
6. Catapano F., Chaudhry A.N., Jones R.B. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P.3586-3592.
7. Furie R., Looney R.J., Rovin B. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, S. 1. — P.429.
8. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39, №3. — P.363-369.
9. Keizer R.J., Huitema A.D., Schellens J.H. et al. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2010. — Vol. 49, №8. — P.493-507.
10. La Cava A. // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2010. — Vol. 10, №11. — P.1555-1561.
11. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61. — P.482-487.
12. Mach J.-P. // *Cancer Immun.* — 2012. — Vol. 12. — P.11-19.
13. Merrill J., Buyon J., Furie R. et al. // *Lupus.* — 2011. — Vol. 20, №7. — P.709-716.
14. Monneaux F., Muller S. // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — Vol. 11, №3. — P.234-243.
15. Pisetsky D.S., Jiang N. // *Scand. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 64, №3. — P.200-204.
16. Sifuentes Giraldo W.A., Garcia Villanueva M.J., Boteanu A.L. et al. // *Reumatol. Clin.* — 2012. — Vol. 8, №4. — P.201-207.
17. Strober B.E., Armour K., Romiti R. et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2012. — Vol. 66, №2. — P.317-322.
18. Terrier B., Amoura Z., Ravaut P. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62, №8. — P.2458-2466.
19. Turner-Stokes T., Lu T.Y., Ehrenstein M.R. et al. // *Rheumatology.* — 2011. — Vol. 50, №8. — P.1401-1408.
20. Wu Y.L., Liang J., Zhang W. et al. // *Int. J. Biol. Sci.* — 2012. — Vol. 8, №10. — P.1420-1430.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники

О.Н. Минушкин, М.А. Кручинина, Т.В. Стеблецова, Н.В. Полунина

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

В статье обобщены представления о методах диагностики дивертикулярной болезни толстой кишки, рассмотрены особенности каждого из методов. Кроме того, оценена эффективность лечения и последующей профилактики обострений у 90 пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью толстой кишки и у 10 пациентов с острым дивертикулитом в анамнезе.

Представлен анализ 2 схем профилактики у исследуемых групп: больные 1-й группы (30 человек) получали препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 10 дней каждого месяца; 2-й группы (30 человек) – препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 1 мес/квартал; 3-я группа (30 человек, не получавших препараты 5-АСК) – группа сравнения, подобрана ретроспективно. Также под наблюдением в течение 12 мес находились 10 больных, перенесших в анамнезе острый дивертикулит. Данная группа получала препараты 5-АСК в дозе 1000 мг/сут в постоянном режиме.

Проведенное исследование показало большую эффективность применения препаратов 5-АСК при дивертикулярной болезни толстой кишки. Полученные нами данные позволяют отдать предпочтение 1-й схеме профилактики (10 дней каждого месяца). Прием препаратов 5-АСК в постоянном режиме позволил избежать рецидива дивертикулита у всех 10 наблюдаемых больных.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, препараты 5-АСК.

The article summarizes diagnostic techniques for the diverticular disease of the colon and analyzes specific features of each of them. Besides, the authors assess the effectiveness of treatment and follow-up prophylactic measures in 90 patients with a clinically marked diverticular disease of the colon and in 10 patients with an acute diverticulitis in anamnesis.

Two prophylactic schemes in the studied groups are analyzed: patients from Group 1 (n=30) were prescribed preparation 5-ASC in dosage 800-1000 mg/day 10 days each months; patients from Group 2 (n=30) received preparation 5-ASC in dosage 800-1000 mg/day for 1 months every 3 months; patients from Group 3 (comparison group) (n=30) did not receive preparation 5-ASC. There was one more group of patients who had an acute diverticulitis in their anamnesis. They constantly received preparation 5-ASC in dosage 1000 mg/day; they were under observation for 12 months.

This study has shown a great effectiveness of 5-ASC preparation in diverticular diseases of the colon. Our findings demonstrate that the first prophylactic scheme (10 days every month) is preferable. Preparation 5-ASC prescribed for the constant intake prevented the disease recurrence in all 10 followed-up patients.

Key words: diverticular disease, preparation 5-ASC

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (шифр по МКБ-10 K57) – это заболевание, характеризующееся наличием единичных или множественных истонченных выпячиваний слизистой оболочки (дивертикулов) за пределы кишечной стенки [2].

Дивертикулы подразделяются на истинные, имеющие стенку, аналогичную кишечной, и являющиеся врожденными, и ложные (псевдодивертикулы), лишенные мышечной стенки, – приобретенные.

Чаще приобретенные дивертикулы локализуются в левой половине толстой кишки, наиболее часто в сигмовидной кишке, а врожденные – чаще в правой половине толстой кишки [1].

Согласно рекомендациям ВОЗ, дивертикулярная болезнь по клиническому течению разделяется на бессимптомную форму (является случайной находкой при колоно- или ирригоскопии), форму с клиническими проявлениями, но без осложнений и осложненную форму, сопровождающуюся развитием острого дивертикулита с последующим абсцес-

сом, перитонитом, кровотечением или совокупностью таковых [3].

Учитывая, что в большинстве случаев дивертикулярная болезнь не имеет клинических проявлений, ее диагностика носит «случайный» характер: в пожилом возрасте при плановом исследовании кишечника (отсюда термин «болезнь пожилого возраста»). Проявления дивертикулярной болезни: метеоризм, боли в животе, усиливающиеся при приеме пищи и уменьшающиеся после опорожнения кишечника, тошнота, неустойчивый стул. Все это обуславливает неточную трактовку симптомов у пациентов молодого возраста (без обследования кишечника). Как правило, такие пациенты наблюдаются с диагнозом «синдром раздраженного кишечника».

Таким образом, своевременная диагностика дивертикулярной болезни осуществима в условиях поликлиники с диспансерным наблюдением пациентов.

В рамках диспансерного наблюдения обследование кишечника (ирриго- и/или колоноскопия) проводится всем лицам старше 45 лет.

Диагностику дивертикулярной болезни следует начинать со сбора жалоб, которые в связи с малой специфичностью позволяют только предположить дивертикулярную болезнь и ввести ее в круг нозологий, подлежащих дифференциальной диагностике [9].

При *физикальном обследовании* можно выявить локальную болезненность в проекции дивертикулов (чаще в левом нижнем квадранте живота) при отсутствии реакции со стороны мышечной стенки, иногда можно пропальпировать болезненный валик в нижнем левом квадранте и вздутие живота.

Из *лабораторных показателей* при осложненном варианте болезни с воспалением отмечаются повышение С-реактивного белка и изменения белковых фракций (изменение альбумин-глобулинового коэффициента).

Копрограмма, как правило, без существенных изменений; иногда фиксируется гиперсекреция слизи, изменение реакции кала от слабощелочной в норме в сторону кислой.

Микробиологическое исследование кишечного содержимого:

- исследование кала на флору;
- водородный дыхательный тест, который позволяет установить наличие синдрома избыточного бактериального роста, обусловленного нарушенной моторикой толстой кишки, а также оценить время транзита лактулозы по толстой кишке [10].

При микробиологическом исследовании кала могут быть выявлены следующие изменения:

- изменение соотношения компонентов флоры;
- патогенные микроорганизмы, не свойственные кишечному микробиоценозу в норме (грибы рода Кандида, золотистый стафилококк и т.п.);
- синдром избыточного бактериального роста (в связи с изменением среды обитания).

Ирригоскопия.

На рентгенограмме дивертикулы имеют вид ограниченных контрастированных выпячиваний стенки кишечника, сохраняющихся в течение нескольких дней после введения контрастного вещества; они могут визуализироваться в виде круглых или овальных структур, заполненных контрастным веществом, размеры их различны. Метод позволяет оценить локализацию, количество и размеры дивертикулов (рис. 1) [1].

Нельзя забывать, что данный вид исследования при подозрении на острую ситуацию (дивертикулит) следует заменить на простой обзорный снимок органов брюшной полости [1].

Если при рентгенологическом исследовании выявляется стеноз кишки, то диагноз хронического дивертикулита правомочен при наличии следующих признаков [3]:



а



б

Рис. 1. Ирригоскопия (собственное наблюдение).
а – дивертикулы сигмовидной кишки (прямая и боковая проекции) у пациента К., 54 лет;
б – дивертикулы поперечной ободочной кишки у пациентки Л., 48 лет.

- слизистая оболочка интактна;
- протяженный стеноз без четкой демаркации;
- сохранение эластичности кишечной стенки;
- обязательная визуализация дивертикула.

Эндоскопия.

Колоноскопия позволяет выявить вторичные, в том числе воспалительные, изменения слизистой оболочки, а также ряд осложнений: дивертикулярное кровотечение и стеноз с возможностью проведения гемостаза местными сосудосуживающими препаратами [1].

Преимуществом данного метода исследования является возможность более точной идентификации злокачественного образования, чего нельзя достоверно сказать о рентгенологическом исследовании [3].

Устье воспаленного дивертикула у пациентки С, 77 лет.

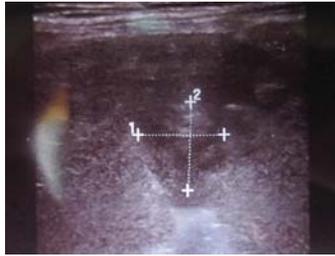


Рис. 2. Эндоскопическая картина (собственное наблюдение).

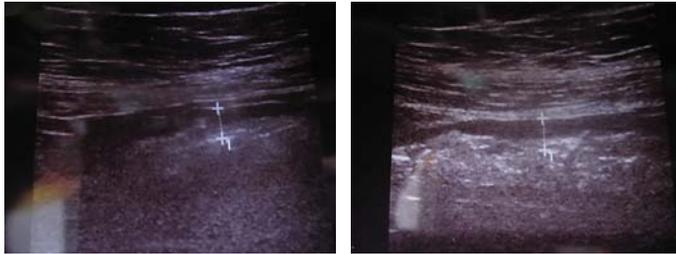
Ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗ-признаками дивертикулярной болезни являются:

- утолщение стенки кишки за счет мышечного слоя,
- пролабирование слизистой в мышечный слой,



а



б

Рис 3. УЗ-картина дивертикулярной болезни (собственное наблюдение).
а – картина дивертикулита у пациента Б., 65 лет: инфильтрат в проекции сигмовидной кишки;
б – динамика уменьшения воспалительных изменений стенки толстой кишки на фоне противовоспалительной терапии у пациентки П., 63 лет.

- симптом гипергаустрации.

При развитии воспаления к этому перечню можно добавить [3]:

- снижение перистальтики или ее отсутствие;
- утолщение стенки кишки (как правило, диффузное гипоехогенное);
- признаки отдельных дивертикулов, заполненных калом или воздухом;
- широкий гиперэхогенной ореол («галло») вокруг воспаленного участка кишки (перидивертикулит);
- гипоехогенное или анэхогенное образование с газом или без газа (абсцесс).

Чувствительность составляет 84–98%, специфичность – 80–98% [1].

В настоящее время УЗИ играет большую роль в диагностике дивертикулита. Ограничение метода лишь у пациентов с выраженным ожирением и интрамуральным расположением дивертикулов [11].

Компьютерная томография.

Компьютерная томография (КТ) позволяет выявить не только дивертикулы, но и наличие воспалительного утолщения стенки кишечника: инфильтрацию жировой ткани вокруг сигмовидной кишки

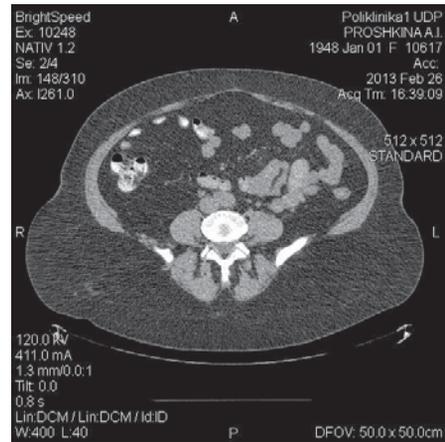
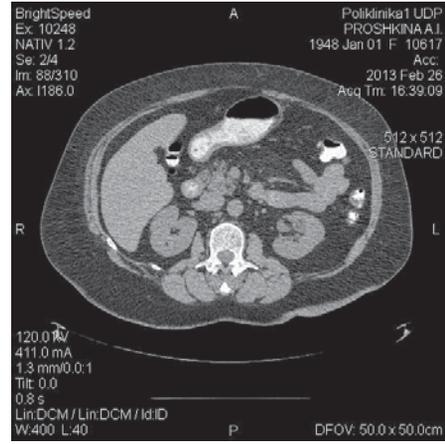


Рис 4. КТ-изображение (собственные данные).
Картина множественных дивертикулов поперечной ободочной и сигмовидной кишки у пациентки П., 63 лет, с часто рецидивирующим дивертикулитом.

и других отделов толстой кишки, наличие внутристеночных полостей (абсцессов) [1].

Кроме того, КТ позволяет выявить ограниченное скопление газа вне просвета кишки или свободного газа в брюшной полости, обусловленное перфорацией дивертикула.

Чувствительность метода составляет 69–95%, специфичность – 75–100% [1].

Лечение

Дивертикулярная болезнь толстой кишки до настоящего времени остается «недооцененной нозологической единицей» (В.Круис, 2005).

Около 20 лет назад терапию дивертикулярной болезни осуществляли специалисты хирургического профиля. В настоящее время данной нозологией при отсутствии осложненного течения (острого дивертикулита) занимаются специалисты терапевтического профиля, в частности гастроэнтерологи. Все это стало возможным во многом благодаря применению препаратов группы 5-АСК, наиболее эффективны данные препараты при клинически выраженной форме дивертикулярной болезни, а также при использовании для профилактики рецидива острого дивертикулита [6].

Проведено немало клинических исследований, доказавших лечебную и профилактическую роль

препаратов группы 5-АСК при дивертикулярной болезни толстой кишки [6].

В исследовании Di. Mario F. и соавт. [7] оценена эффективность прерывистых курсов месалазина (10 дней каждого месяца в течение 3 мес) и рифаксимины у 170 пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью. В ходе исследования был сделан вывод о том, что терапия месалазином более эффективна, чем рифаксимином.

В Кохрановском обзоре 2010 г. [8] рассмотрены данные 6 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 818 пациентов с неосложненным дивертикулитом и симптоматической дивертикулярной болезнью. Было показано, что прием месалазина в постоянном режиме (ежедневно в течение 12 мес) в отличие от циклического приема оказал более выраженное антирецидивное действие.

Исследование, проведенное кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, показало позитивный эффект лечения месаколом (Месалазин) при клинически выраженной дивертикулярной болезни на примере группы из 30 больных. 30-дневный курс лечения месаколом в дозе 1,2 г/сут привел к полному купированию абдоминальной симптоматики у 70% больных. То есть у значительно большего количества пациентов болезнь переведена в бессимптомное течение, что свидетельствует о лечебной и профилактической роли месаккола при неосложненной клинически выраженной дивертикулярной болезни толстой кишки [5].

Результаты собственных исследований

Мы оценили эффективность лечения и последующей профилактики обострений препаратами группы 5-АСК у пациентов старше 18 лет с клинически выраженной дивертикулярной болезнью толстой кишки.

Характеристика больных

Среди взрослого контингента поликлиники дивертикулярная болезнь была выявлена у 2071 человека, что составило 5,73% от взрослого (старше 18 лет) контингента.

Распределение больных по возрасту и полу:

- до 50 лет – 6% (мужчины – 75%, женщины – 25%);
- 51–65 лет – 48% (мужчины – 52%, женщины – 48%);
- старше 65 лет – 46% (женщины – 63%, мужчины – 37%).

Среди обследованных больных у 19% имелись единичные дивертикулы, у 81% – множественные.

Локализация дивертикулов:

- сигмовидная кишка – 54%;
- нисходящая ободочная кишка – 3%;
- сигмовидная и нисходящая ободочная кишка – 41%;

- поперечная ободочная кишка – 1%.

Размеры дивертикулов колебались от 0,5 до 2,1 см.

Нами проведены исследования по изучению эффективности терапии и профилактики при использовании препаратов 5-АСК.

Под наблюдением находилось 90 больных с клинически выраженной формой дивертикулярной болезни толстой кишки в возрасте от 54 до 82 лет (средний возраст $66,5 \pm 1,5$ года). В исследование не включали пациентов с тяжелой соматической патологией.

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 30 человек, получавших препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 10 дней каждого месяца; 2-я группа – 30 человек, получавших препараты 5-АСК в дозе 800–1000 мг/сут 1 мес/квартал; 3-я группа – 30 человек, не получавших препараты 5-АСК, группа сравнения, подобрана ретроспективно.

Группы наблюдения и контроля были сопоставимы по полу и возрасту.

У 10 пациентов 1-й группы и 8 пациентов 2-й группы в анамнезе имел место острый дивертикулит, у 4 пациентов 1-й группы и 3 пациентов 2-й группы – рецидивный, все получали курс антибактериальной терапии (цефалоспорины, ципрофлоксацин или рифаксимин) в период острого процесса.

Из препаратов группы 5-АСК предпочтение было отдано сульфосалазину в дозе 1 г/сут, салофальку 1 г/сут, месаколу 800 мг/сут. Среди пациентов 1-й группы салофальк получали 14 (47%) пациентов, месакол – 10 (33%), сульфосалазин – 6 (20%). Среди пациентов 2-й группы салофальк получали 9 (30%) пациентов, месакол – 7 (23%), сульфосалазин – 14 (47%). Срок наблюдения составил 12 мес.

Оценку эффективности терапии проводили по динамике клинических проявлений, лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, белковые фракции), УЗ-динамике воспалительных изменений стенки толстой кишки.

Критериями эффективности терапии считали динамику перечисленных тестов.

В этот же период под наблюдением были 10 больных, перенесших в анамнезе острый дивертикулит. Терапия острого дивертикулита была консервативной (стационарной – у 9 пациентов, амбулаторной – у 1) с применением антибактериальных (ципрофлоксацин, рифаксимин) и спазмолитических (мебеверина гидрохлорид, пинаверия бромид) препаратов. В дальнейшем с целью профилактики рецидива острого дивертикулита все больные получали препараты 5-АСК (5 больных – салофальк и 5 пациентов – сульфосалазин в эквивалентных дозах по 1000 мг/сут) ежедневно. Срок наблюдения составил 12 мес. Оценка эффективности осуществлялась указанным выше способом.

Характеристика наблюдавшихся больных

| Признак | | Исходно | | | Через 1 год наблюдения | | |
|--|---------------------------------|------------|------------|------------|------------------------|------------|------------|
| | | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
| Клинические данные | боль в животе | 30 (100%) | 30 (100%) | 30 (100%) | 3 (10%) | 6 (20%) | 30 (100%) |
| | вздутие живота | 27 (90%) | 24 (80%) | 28 (93%) | 5 (17%) | 13 (43%) | 29 (97%) |
| | запор | 22 (73%) | 18 (60%) | 25 (83%) | 12 (40%) | 10 (33%) | 24 (80%) |
| | диарея | 8 (27%) | 12 (40%) | 5 (17%) | 3 (10%) | 6 (20%) | 5 (17%) |
| | неполное опорожнение | 24 (80%) | 13 (43%) | 10 (33%) | 15 (49%) | 9 (30%) | 10 (33%) |
| Лабораторные данные | повышенный С-реактивный белок | 16 (53%) | 14 (46%) | 5 (17%) | 0 | 1 (3%) | 6 (20%) |
| | белковые фракции | 7 (23%) | 6 (20%) | 3 (10%) | 1 (3%) | 0 | 3 (10%) |
| | общий анализ крови (лейкоцитоз) | 2 (7%) | 3 (10%) | 2 (7%) | 0 | 0 | 8 (26%) |
| УЗИ толстой кишки (локальное утолщение стенки) | | 30 (100%) | 30 (100%) | - | 2 (7%) | 3 (10%) | 3 (10%) |
| МСКТ брюшной полости (воспалительный инфильтрат) | | - | - | - | - | - | 5 (17%) |
| Обострения (дивертикулит) | | 10 (33%) | 8 (26%) | 1 (3%) | 1 (3%) | 2 (7%) | 8 (26%) |

Результаты и обсуждение

До начала лечения больные жаловались на боли в левой подвздошной области. Боли усиливались после еды и на фоне задержки опорожнения кишечника. Кроме того, наблюдались метеоризм и недостаточное опорожнение кишечника.

Результаты динамического наблюдения представлены в таблице.

На фоне соблюдения диетических и терапевтических рекомендаций у 27 (90%) пациентов 1-й группы были полностью купированы болевые ощущения со стороны толстой кишки, отмечена нормализация толщины стенки (по результатам УЗИ толщина стенки не превышала 0,3 см), лабораторные показатели воспаления (С-реактивный белок, белковые фракции) соответствовали норме; у 5 человек сохранялись жалобы на метеоризм, у 3 – боль/дискомфорт по ходу толстой кишки после приема пищи и на фоне недостаточного опорожнения кишечника, у 2 из них толщина стенки кишки не изменилась на фоне терапии (сохранялась до 0,4 см по данным УЗИ), у одного из них, несмотря на сохранность клинических проявлений, толщина стенки толстой кишки нормализовалась.

24 (80%) из 30 пациентов 2-й группы к концу исследования не предъявляли жалоб, УЗ-картина соответствовала норме у 27 человек, у 3 пациентов сохранялись жалобы на боль в животе (кроме того, у 1 из 3, помимо жалоб, сохранялось первоначальное утолщение стенки сигмовидной кишки), у 2 – толщина кишечной стенки уменьшилась, но не соответствовала нормативным показателям (0,33–0,37 см) в отсутствие субъективных проявлений, у 1 – сохранялись повышенный С-реактивный белок

(12.3) и невыраженные жалобы, преимущественно на дискомфорт в левой подвздошной области.

В 3-й группе (группа сравнения) наблюдалась отрицательная динамика клинических и лабораторных показателей. 8 из 30 наблюдаемых пациентов перенесли эпизод острого дивертикулита. Им проведено консервативное стационарное лечение.

Среди 10 пациентов, перенесших ранее острый дивертикулит, в течение наблюдаемого срока рецидива острого дивертикулита не зарегистрировано.

В последние годы больные дивертикулярной болезнью «переданы» специалистам терапевтического профиля (ранее они наблюдались хирургами). Задачей такого специалиста (терапевта, гастроэнтеролога) является профилактика развития воспаления в имеющихся дивертикулах. Поэтому больные с дивертикулярной болезнью толстой кишки (клинически выраженной формой и острым дивертикулитом в анамнезе) подлежат профилактическому лечению противовоспалительными препаратами, в частности аminosалицилатами. Длительность терапии и режим приема препарата зависят от варианта течения данного заболевания.

Выводы

1. Диагностика дивертикулярной болезни осуществляется комплексом лабораторно-инструментальных исследований, который должен подтвердить наличие дивертикулов, их распространение и состояние (осложненный вариант).
2. Больным дивертикулярной болезнью показано персистентное профилактическое, противо-

воспалительное лечение (по нашим данным, сульфопрепараты). Доза и продолжительность зависят от исходного состояния (1000 мг/сут: 10 дней каждого месяца или 1 мес/квартал, а также в постоянном режиме).

3. Наши данные позволяют отдать предпочтение 1-й схеме профилактики (10 дней каждого месяца).
4. Больным, перенесшим острый дивертикулит, рекомендуется профилактическое лечение в постоянном режиме (в течение года).

Литература

1. Методические рекомендации «Дивертикулярная болезнь (дивертикулез) толстой кишки». Санкт-Петербург, 2010.
2. Пособие для врачей «Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение». М., 2011.
3. Дивертикулез и дивертикулит. К.Верман, П.Фрюморген, Людвигсбург, Германия, 2007.
4. Дивертикулез – недооцененная нозологическая единица. Материалы Фальк симпозиума 148, июнь, 2005 г.

5. Месакол в лечении дивертикулярной болезни. *Кремлевская медицина*. 2011, №3.

6. Tursi A. Mesalazine for diverticular disease of the colon // *Expert opin. Pharmacother.* – 2005. – 6.

7. Di Mario F., Comparato G., Farigliulo L., Aragone G. et al. Use of mesalazine in diverticular disease // *J. Clin Gastroenterol.* 2006. – Vol. 40. – P. 155–159.

8. Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al, Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010 Feb; 44(2):113-9.

9. Diverticular disease of the colon: new perspectives in symptom development and treatment. A. Collecchia. *World J. Gastroenterol.* 2003.

10. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulite of the colon. Tursi A. *World J. Gastroenterol.* 2005.

11. Zielke A., Hasse C., Nics C. et al. Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis // *Bz. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 385-388.

Пролонгированное применение гепатопротекторов в терапии больных алкогольным циррозом печени

О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Фролова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В статье представлены результаты сравнения эффективности гепатопротекторов (ГП) различных групп – эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале форте Н), урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана, Урсофалька) и препарата из группы полипренолов (Ропрен) – в терапии алкогольных циррозов печени (АЦП).

В исследование были включены 54 больных АЦП. 16 больных получали препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 250 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $8,0 \pm 2,9$ мес), 18 больных использовали препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в дозе 600 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $7,5 \pm 4,3$ мес), 10 больных получали Ропрен в дозе 18 мг (3 капли) 3 раза в сутки, 10 больных получали Ропрен в дозе 48 мг (8 капель) 3 раза в сутки в течение 4 мес. Проводилась оценка динамики синдрома цитолиза, холестаза, белково-синтетической функции печени, индекса фиброза по шкале Боначини, степени портальной гипертензии. У пациентов, получавших Ропрен, оценивали влияние терапии на периферическую полинейропатию, энцефалопатию, качество жизни. По результатам исследования сделаны выводы о том, что терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты и Ропреном в дозе 48 мг 3 раза в сутки оказывала более выраженное влияние на биохимические показатели цитолиза, чем терапия эссенциальными фосфолипидами; терапия препаратами эссенциальных фосфолипидов больных алкогольным циррозом печени приводила к улучшению белково-синтетической функции печени; на фоне терапии изучаемыми гепатопротекторами не происходило увеличение индекса фиброза, что косвенно свидетельствовало об их антифибротическом эффекте; на фоне эссенциальных фосфолипидов происходило уменьшение степени портальной гипертензии, на фоне лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты и Ропреном не происходило ее увеличения, что является основанием к применению гепатопротекторов на амбулаторном этапе с целью профилактики осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, ропрен.

The authors present results which prove the effectiveness of hepatoprotectors of various groups (essential phospholipids - Essentiale forte H), urosodesoxicholic acid – Ursosan, Ursifulc) and preparations from the polyprenol group (Ropren)) for treating alcoholic liver cirrhosis.

54 patients with alcoholic liver cirrhosis were taken into the study. 16 patients received preparations of urosodesoxicholic acid in dosage 250mg 3 times a day (average term of treatment 8.0 ± 2.9 months); 18 patients received essential phospholipids in dosage 600mg 3 times a day (average term of treatment 7.5 ± 4.3 months); 10 patients received Ropren in dosage 18 mg (3 drops) 3 times a day for four months; 10 patients received Ropren in dosage 48 mg (8 drops) 3 times a day for four months. The researchers assessed the dynamics of cytotoxicity syndrome, cholestasis, protein-synthesising function of the liver, fibrosis index by Bonachini scale, degree of portal hypertension. In all patients who had Ropren therapy peripheric polyneuropathy, encephalopathy and quality of life were assessed too. The results obtained have shown that preparations of urosodesoxicholic acid and Ropren in dosage 48 mg 3 times a day have more pronounced influence at biochemical indexes than essential phospholipids; essential phospholipids in patients with alcoholic liver cirrhosis improved the protein-synthesising function of the liver. The studied hepatoprotectors did not increase the fibrosis index what indirectly may be regarded as an antifibrotic effect. Essential phospholipids promoted the improvement of portal hypertension. Preparations of urosodesoxicholic acid and Ropren did not worsen it. These findings indicate that hepatoprotectors may be used at the out-patient unit so as to prevent complications of liver cirrhosis caused by the progressing of portal hypertension.

Key words: alcoholic liver cirrhosis, essential phospholipids, urosodesoxicholic acid, Ropren.

Алкогольный цирроз печени (АЦП) является серьезной медико-социальной проблемой. Так, по данным постановления РАМН “Современное состояние проблемы цирроза печени”, больные циррозом печени в 2008 г. составили около 30% пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, находившихся на лечении в специализированных стационарах. При этом АЦП составил 40%, цирроз печени вирусной этиологии – 28% случаев, прочие – 32% [17]. По данным разных авторов, летальность при АЦП составляет 14,1–25,9% [2, 12]. Высокая распространенность и крайне высокая смертность больных, страдающих циррозом печени, делают актуальным изучение лечебных аспектов заболевания.

Известно, что самой эффективной терапией является этиотропная. При алкогольной этиоло-

гии цирроза печени первым и необходимым условием лечения является абстиненция. Однако лишь 20% мужчин, страдающих алкоголизмом, удается полностью прекратить употребление алкоголя и около 30% – снизить его потребление [6]. С другой стороны, на этой стадии заболевания одного лишь прекращения приема алкоголя явно недостаточно, необходимо проведение патогенетической медикаментозной терапии.

Различные гепатопротекторы (ГП) в экспериментальных и клинических испытаниях показали цитопротективные, противовоспалительные, антифибротические, антиоксидантные и другие свойства, позволяющие использовать их в лечении АЦП. По мнению отечественных авторов, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), метадоксил, карсил, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), S-адметионин мо-

гут быть рекомендованы к применению у больных АЦП [3, 9, 11, 14, 15]. Другая точка зрения представлена в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (2010 г.), согласно которым ГП могут быть использованы для лечения алкогольной болезни печени только в рамках клинических испытаний [25]. Это заключение сделано на основании данных обзора в Кохрановской библиотеке (2006 г.), в котором были проанализированы 9 рандомизированных клинических испытаний по применению S-аденозил-метионина в лечении алкогольной болезни печени. Применение S-аденозил-метионина у 434 больных на разных стадиях алкогольной болезни печени не повлияло на общую смертность, смертность от причин, обусловленных заболеванием печени, частоту развития осложнений или трансплантаций печени [29]. Аналогичное заключение сделано и в отношении силимарина. Метаанализ 13 исследований с участием 915 пациентов, у которых силимарин применялся для лечения алкогольных или вирусных поражений печени, показал отсутствие существенного влияния этого препарата на течение заболевания [30].

В зарубежных монографиях, посвященных гепатологии, возможность применения ГП не обсуждается, предлагаемая тактика ведения больных АЦП в основном состоит в лечении его осложнений [4, 18]. E.Kuntz и H. Kuntz, рассматривая фармакотерапию цирроза печени, включают: силимарин, эссенциальные фосфолипиды и S-адометионин, однако указывают, что данные, касающиеся эффективности этих препаратов на стадии цирроза, противоречивы и неоднозначны. ЭФЛ рекомендуется принимать длительно, сроки приема силимарина и S-адометионина не указываются [23].

Таким образом, единого мнения о возможности применения ГП при алкогольном циррозе печени не существует. На стационарном этапе ведения больных АЦП на первый план выходит лечение осложнений цирроза печени (печеночной недостаточности, портальной гипертензии, энцефалопатии, асцита и др.) и улучшение краткосрочного прогноза заболевания [4, 18, 23]. Целями лечения на амбулаторном этапе являются: замедление прогрессирования цирроза печени, профилактика развития осложнений цирроза печени, повышение качества и продолжительности жизни больных циррозом печени [8, 14, 23]. Исходя из этого, можно предположить, что получить и оценить эффект ГП можно при достаточно длительном их применении на амбулаторном этапе ведения больных. Мы исследовали эффективность различных ГП в амбулаторном лечении больных АЦП. Поскольку лечение ГП проводилось на амбулаторном этапе, а сроки терапии составляли от 4 до 18 мес, мы назвали терапию пролонгированной.

Цель исследования состояла в определении эффективности эссенциальных фосфолипидов (Эс-

сенциале форте Н), урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана, Урсофалька) и препарата из группы полипренолов (Ропрен) в терапии АЦП.

Задачи исследования:

1. Сравнить гепатопротективный эффект пролонгированного использования препаратов ЭФЛ, УДХК и Ропрена у пациентов с АЦП, по активности печеночных ферментов до и после лечения.

2. Оценить динамику синтетической функции печени по показателям коагулограммы (протромбиновое время – ПВ, протромбиновый индекс – ПТИ, международное нормализованное отношение – МНО) и уровню альбумина до и после лечения.

3. Оценить влияние пролонгированного лечения ГП на фиброз печени по динамике индекса фиброза до и после лечения.

4. Изучить влияние пролонгированного лечения ГП на портальную гипертензию по диаметру селезеночной, воротной вен и объему селезенки до и после лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 54 больных АЦП. Диагноз устанавливали на основании данных алкогольного анамнеза, клинического и ультразвукового обследований, тестирования функциональной состоятельности печени. 16 больных (1-я группа) получали препараты УДХК в дозе 250 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $8,0 \pm 2,9$ мес), 18 больных (2-я группа) использовали препараты ЭФЛ в дозе 600 мг 3 раза в сутки (средний срок лечения $7,5 \pm 4,3$ мес), 10 больных (3-я группа) получали Ропрен в дозе 18 мг (3 капли) 3 раза в сутки, 10 больных (4-я группа) получали Ропрен в дозе 48 мг (8 капель) 3 раза в сутки. Продолжительность терапии у больных 3-й и 4-й групп составляла 4 мес. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы достоверно не отличались по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Всем больным до и после лечения проводили ультразвуковое исследование печени, клиническое и биохимическое исследования крови (АЛТ, АСТ,

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа |
|-----------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Возраст, годы | $56,8 \pm 8,7$ | $56,0 \pm 13,9$ | $53,1 \pm 8,5$ | $51,8 \pm 14,3$ |
| Мужчины/ женщины | 13/5 | 10/6 | 9/1 | 6/4 |
| Класс А по Чайльд-Пью, n | 8 | 10 | 7 | 7 |
| Класс В по Чайльд-Пью, n | 9 | 6 | 3 | 3 |
| Класс С по Чайльд-Пью, n | 1 | - | - | - |

Таблица 2

Дискриминантная счетная шкала (ДСШ)

| Параметр | Баллы | | | | | | |
|------------|-------|---------|----------|---------|---------|-------|-----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| МНО | <1.1 | 1.1-1.4 | >1.4 | | | | |
| АЛТ/АСТ | >1.7 | 1.2-1.7 | 0.6-1.19 | <0.6 | | | |
| Тромбоциты | >340 | 280-340 | 220-279 | 160-219 | 100-159 | 40-99 | <40 |

билирубин, общий белок и белковые фракции, холестерин, триглицериды, ГГТ, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин), исследование показателей коагулограммы (ПВ, МНО, ПТИ).

Индекс фиброза оценивали по дискриминантной счетной шкале Боначини (табл. 2).

У всех пациентов оценивались значения МНО, количество тромбоцитов и соотношение АЛТ/АСТ. После чего в зависимости от конкретных значений изучаемых показателей высчитывали общий балл, отражающий степень выраженности фиброза печени [10].

Сопутствующая терапия

Все больные получали ту или иную терапию АЦП, направленную на профилактику осложнений и начатую еще до применения ГП: верошпирон, неселективные β-адреноблокаторы (при наличии кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка в анамнезе), препараты лактулозы; при наличии сопутствующего панкреатита – ферменты и ингибиторы протонной помпы, при наличии язвенных поражений желудочно-кишечного тракта – ингибиторы протонной помпы в поддерживающей дозе. Прием других гепатопротекторов исключался.

Статистический анализ

Результаты исследования были проанализированы с помощью компьютерной программы

SPSS 13 с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$. Данные представлены в формате $M \pm \delta$ (среднее \pm среднее квадратичное отклонение).

Результаты и обсуждение

Оценка гепатопротективного эффекта препаратов в группах

Динамика основных биохимических показателей в группах больных, получавших различные ГП, представлена в табл. 3.

Достоверных различий между исходными показателями в группах не было. После лечения препаратами УДХК и Ропреном в дозе 144 мг в сутки наблюдалось достоверное снижение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Наблюдалась отчетливая тенденция к снижению ГГТ при лечении препаратами УДХК. В других группах достоверных изменений показателей по сравнению с исходным уровнем не наблюдали.

Оценка белково-синтетической функции печени

Динамика основных показателей белково-синтетической функции печени представлена в табл. 4.

Исходные показатели белково-синтетической функции печени в группах не отличались. Какой-либо динамики изучаемых показателей у пациентов, получавших УДХК, не наблюдали. Терапия препаратами ЭФЛ (2-я группа) приводила к достоверному увеличению ПТИ ($p = 0,04$) и уменьшению МНО ($p = 0,018$) после лечения, что свидетельствовало об уменьшении степени гипокоагуляции и улучшении белково-синтетической функции печени. У больных, получавших разные дозы препарата Ропрен, отмечалась тенденция к увеличению уровня альбумина крови и ПТИ.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей в изучаемых группах

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| АЛТ (7–53 ед.) | 28,8 \pm 10,6 | 23,1 \pm 9,6* | 41,1 \pm 21,1 | 39,6 \pm 17,1 | 27,6 \pm 12,4 | 25,7 \pm 6,4 | 62,2 \pm 44,7 | 37,6 \pm 31,9* |
| АСТ (11–37 ед.) | 55,3 \pm 34,6 | 36,7 \pm 14,7* | 43,2 \pm 15,7 | 41,6 \pm 19,2 | 35,1 \pm 16,2 | 29,6 \pm 11,8 | 122,3 \pm 104,4 | 44,4 \pm 29,7* |
| ГГТ (11–50 ед.) | 173,4 \pm 145,0 | 131,2 \pm 102,3 | 109,9 \pm 128,4 | 109,1 \pm 124,9 | 72,7 \pm 45,9 | 91,8 \pm 64,6 | 97,0 \pm 89,5 | 90,4 \pm 90,6 |
| ЩФ (100–290 ед.) | 211,7 \pm 136,1 | 203,6 \pm 134,7 | 159,6 \pm 60,5 | 139,9 \pm 70,7 | 113,7 \pm 52,6 | 130,6 \pm 65,4 | 138,9 \pm 33,6 | 134,2 \pm 49,4 |
| Билирубин (0–22 ммоль/л) | 43,9 \pm 31,2 | 35,7 \pm 25,3 | 25,9 \pm 16,7 | 30,4 \pm 21,7 | 27,7 \pm 16,2 | 20,3 \pm 11,4 | 30,4 \pm 13,5 | 31,2 \pm 23,2 |

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 4

Динамика показателей белково-синтетической функции печени в изучаемых группах

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | |
|----------------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| Альбумин (35–50 г/л) | 35,17±3,9 | 37,4±4,9 | 34,2±5,5 | 34,9±5,5 | 39,9±3,8 | 41,9±3,4 | 35,7±2,9 | 36,2±5,9 |
| ПТИ (70–130%) | 75,6±15,3 | 76,4±23,5 | 70,8±16,1 | 85,9±25,9* | 84,6±16,4 | 83,3±8,6 | 85,1±31,7 | 93,1±39,6 |
| ПВ (9,8–12,7 с) | 14,1±2,0 | 14,3±1,7 | 15,5±2,1 | 14,3±3,1 | 13,2±2,0 | 12,8±1,5 | 13,9±3,6 | 13,4±3,9 |
| МНО (0,85–1,15) | 1,18±0,12 | 1,18±0,18 | 1,3±0,2 | 1,14±0,2* | 1,12±0,16 | 1,11±0,08 | 1,19±0,3 | 1,12±0,3 |

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

Таблица 5

Динамика индекса фиброза по шкале Боначини в изучаемых группах

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | |
|----------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| Индекс фиброза | 5,8±2,1 | 6,3±1,7 | 6,3±2,2 | 6,1±2,1 | 6,0±2,8 | 5,4±2,6 | 6,8±2,1 | 6,4±0,7 |

Оценка индекса фиброза по шкале Боначини (табл. 5)

Достоверных изменений индекса фиброза по сравнению с исходным уровнем не отметили. Наблюдалась тенденция к снижению данного показателя у пациентов, получавших Ропрен (3-я и 4-я группы). Цирроз печени является хроническим прогрессирующим заболеванием, оценка выраженности прогрессии с применением пункционной биопсии печени у этой категории больных малодоступна из-за возможных осложнений. Индекс фиброза, хотя и является суррогатным показателем, тем не менее позволяет в определенной степени представить динамику фиброобразования в печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне пролонгированной терапии ГП достоверного увеличения степени фиброза не наблюдалось, что косвенно подтверждает наличие антифи-

бротического эффекта у них. Вероятно, для получения отчетливого антифибротического эффекта у пациентов на стадии цирроза печени требуются более длительные сроки лечения.

Оценка степени портальной гипертензии

Динамику степени портальной гипертензии оценивали по диаметру селезеночной, воротной вен и площади селезенки до и после лечения. Результаты исследования представлены в табл. 6.

Достоверных различий между исходными показателями в группах не было. В группе пациентов, получавших УДХК, отмечалась незначительная тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены и селезенки. У пациентов, получавших ЭФЛ, отмечалось достоверное уменьшение диаметра селезеночной вены по сравнению с исходным ($p=0,044$), в этой группе также наблюдалась неболь-

Таблица 6

Динамика портальной гипертензии в изучаемых группах

| Показатель | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | | 4-я группа | |
|--|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| Воротная вена (норма до 13 мм) | 12,1±2,4 | 12,4±0,92 | 13,7±1,25 | 13,5±1,26 | 14,0±1,67 | 13,3±1,36 | 12,8±1,7 | 12,2±1,6 |
| Селезеночная вена (норма до 6 мм) | 9,1±3,2 | 8,7±1,7 | 9,1±1,4 | 7,9±2,2* | 8,8±1,09 | 8,6±0,89 | 9,2±2,2 | 8,4±1,6 |
| Селезенка (норма до 50 см ²) | 91,1±31,0 | 89,3±10,2 | 86,5±41,1 | 84,3±38,9 | 88,6±31,5 | 84,4±41,0 | 72,0±7,5 | 71,2±11,0 |

* – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны.

шая тенденция к уменьшению воротной вены и селезенки. В группах пациентов, получавших Ропрен, отмечалась выраженная тенденция к уменьшению диаметра воротной вены, тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены (особенно выраженная в 4-й группе) и селезенки.

Пролонгированная терапия препаратами ЭФЛ приводила к снижению степени портальной гипертензии, определяемой по диаметру селезеночной вены у больных АЦП. Известно, что степень портальной гипертензии зависит от выраженности фиброза печени [22, 31]. Таким образом, снижение степени портальной гипертензии при пролонгированном применении ЭФЛ свидетельствует о снижении выраженности фиброза печени. Тенденция к уменьшению диаметра селезеночной вены (отсутствие увеличения степени портальной гипертензии) и размеров селезенки в других группах также говорит о положительном влиянии изучаемых ГП на фиброобразование.

Кроме того, уменьшение либо отсутствие увеличения степени портальной гипертензии на фоне лечения ГП является основанием к их применению на амбулаторном этапе с целью профилактики развития осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.

Оценка нейропротективного действия препарата Ропрен

Ропрен является препаратом с доказанным нейропротективным действием [13]. Мы оценивали влияние Ропрена в дозировках 54 и 144 мг в сутки на периферическую полинейропатию и качество жизни больных АЦП. В результате применения препарата Ропрен в дозе 144 мг в сутки отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов нейропатии по шкале Нейропатического симптоматического счета (НСС) (D.Ziegler и соавт., 1995). При оценке качества жизни по опроснику SF-36 (32) у больных на фоне лечения препаратом Ропрен в дозе 144 мг в сутки наблюдалось достоверное улучшение по 3 шкалам физического и 2 шкалам психического компонентов здоровья, а также достоверное улучшение суммарных шкал психического и физического здоровья. Отсутствие аналогичных улучшений у пациентов, получавших Ропрен в дозе 54 мг в сутки, говорит о дозозависимости нейропротективного эффекта препарата. Изучению качества жизни больного в последнее время уделяют большое внимание. Улучшение качества жизни признано дополнительной целью лечения при заболеваниях, уменьшающих продолжительность жизни, и дополнительным критерием при оценке эффективности лекарственных средств. Более того, в настоящее время доказано, что параметры качества жизни обладают независимой прогностической значимостью оценки выживаемости больного [16]. Таким образом, пролонгированное применение препара-

та Ропрен в дозе 144 мг в сутки позволяет улучшить качество жизни больных, что является одной из целей амбулаторного этапа лечения АЦП. Больным АЦП с наличием периферической полинейропатии показано назначение Ропрена в дозе 144 мг в сутки.

Изучение пролонгированной терапии ГП больных АЦП нашло отражение в целом ряде клинических испытаний. Так, гепатопротективный эффект УДХК у больных с АЦП продемонстрирован в клиническом испытании J. Plevris и соавт., в котором 11 пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии получали лечение УДХК в течение 4 нед, в результате чего у пациентов отмечалось снижение ГГТ, ЩФ, АЛТ [28]. Снижение трансаминаз объясняют антиоксидантным и мембранотропным эффектами УДХК, показанными в эксперименте на модели алкогольного стеатогепатита [24]. Однако в другом исследовании с участием 226 пациентов с АЦП и желтухой, проходивших лечение УДХК 10–15 мг/кг в течение 6 мес, не наблюдали достоверного снижения АСТ и АЛТ по сравнению с группой плацебо. Тем не менее у пациентов основной группы отмечалось достоверное снижение ЩФ и ГГТ по сравнению с группой плацебо. Результаты испытаний также показали отсутствие влияния препаратов УДХК на белково-синтетическую функцию печени, поскольку протромбиновое время в конце терапии УДХК не отличалось достоверно от аналогичного показателя в группе плацебо [26]. Результаты настоящего исследования показали, что при лечении препаратами УДХК наблюдались достоверное уменьшение уровня трансаминаз, выраженная тенденция к снижению ГГТ, исходный уровень ЩФ был в пределах нормальных значений, улучшения белково-синтетической функции печени не отмечалось.

Эффективность стандартных доз ЭФЛ в течение 6 мес у больных АЦП оценивалась в нескольких клинических испытаниях. В результате терапии было показано достоверное снижение АЛТ, АСТ, общего билирубина и ГГТ [21, 27]. Однако наиболее важным эффектом лечения являлось увеличение альбумина и альбумин-глобулинового соотношения, что интерпретировалось как улучшение белково-синтетической функции печени [27]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что пролонгированная (7,5±4,3 мес) терапия ЭФЛ приводила к достоверному снижению МНО и увеличению ПТИ, что указывает на улучшение белково-синтетической функции печени.

Ропрен – сравнительно новый препарат из класса полипренолов на отечественном рынке. У пациентов, получавших Ропрен в дозе 144 мг в сутки, отметили уменьшение синдрома цитолиза в виде достоверного снижения АСТ и АЛТ. Отсутствие динамики данных показателей при использовании дозы 54 мг в сутки доказывает дозозависимый эффект препарата. В других клинических испытаниях

при применении Ропрена в течение 3 мес в дозе 54 мг в сутки у больных неалкогольным стеатогепатитом также был подтвержден его цитопротективный эффект [5, 7]. Терапия Ропреном сопровождалась тенденцией к улучшению белково-синтетической функции, однако достоверных изменений не зарегистрировано. Это может быть связано и с недостаточной продолжительностью лечения – 4 мес, в то время как препараты ЭФЛ использовались в среднем в течение 7,5 мес.

Антифибротический эффект ГП широко обсуждается в литературе. Такой эффект препаратов УДХК доказан как в эксперименте [33], так и в клинических испытаниях у больных АЦП. Прием препаратов УДХК в течение 6 мес в дозе 10–15 мг/кг приводил к снижению маркера фиброобразования проколлагена-III-пептида [19]. Применение Эссенциале форте Н у 17 больных хроническим гепатитом С в течение 6 мес привело к снижению коллагена I-го и 3-го типов в портальных трактах и пространстве Диссе. При анализе биохимических маркеров коллагенообразования было показано достоверное снижение белоксвязывающего гидроксипролина (маркер коллагенообразования) и увеличение свободного гидроксипролина (маркер разрушения коллагена) [1]. Применение препарата Ропрен в дозе 54 мг в сутки в течение 12 нед у 40 больных неалкогольным стеатогепатитом привело к достоверному снижению индекса фиброза по данным непрямо́й фиброэластометрии, что свидетельствовало об антифибротическом эффекте препарата [7].

Ряд исследований показал, что степень фиброобразования, определенная методом непрямо́й эластографии, коррелирует со степенью портальной гипертензии, оцененной по градиенту печеночного венозного давления, а также с другими признаками цирроза печени (количеством тромбоцитов, уровнем альбуминемии, степенью варикозного расширения вен пищевода) [22, 31]. Таким образом, влияние ГП на фиброз печени может быть также оценено по степени портальной гипертензии. В нашем исследовании антифибротический эффект препаратов выражался в отсутствии увеличения индекса фиброза и степени портальной гипертензии, оцененной по динамике воротной, селезеночной вен и селезенки, за время лечения. В группе пациентов, принимавших препараты ЭФЛ, наблюдали достоверное уменьшение диаметра селезеночной вены. Одной из целей амбулаторного этапа лечения больных с ЦП является профилактика осложнений, в том числе вызванных портальной гипертензией. Снижение или отсутствие увеличения степени портальной гипертензии, показанное в нашем исследовании, подтверждает целесообразность применения изучаемых препаратов на амбулаторном этапе лечения больных АЦП с целью профилактики осложнений цирроза печени.

Нейропротективный эффект препарата Ропрен в дозе 144 мг в сутки выражался в достоверном уменьшении выраженности полинейропатии, определяемой по шкале НСС, а также достоверном улучшении показателей качества жизни, что является целью амбулаторного этапа лечения. Наши результаты совпадают с данными литературы. Так, у больных хроническим алкоголизмом на фоне приема препарата Ропрен в дозе 144 мг наблюдались купирование симптомов периферической полинейропатии, оцененной по шкале НСС, существенная нормализация психосоматического статуса по шкале NADS (A. S. Zigmond и R. P. Snaith, 1983), достоверное улучшение по данным ЭЭГ [13].

Таким образом, наши данные показали, что пролонгированное использование ГП оправдано в долгосрочной терапии АЦП. Помимо коррекции биохимических показателей, пролонгированная терапия ГП замедляет прогрессирование фиброза и цирроза печени, предупреждает развитие его осложнений, улучшает качество жизни больных, т. е. соответствует целям амбулаторного этапа лечения АЦП.

Выводы

1. Пролонгированная терапия ГП больных АЦП целесообразна и оправдана. Продолжительность лечения и выбор ГП определяются стадией цирроза печени, его выраженностью и осложнениями.
2. Пролонгированная терапия препаратами ЭФЛ больных АЦП приводит к улучшению белково-синтетической функции печени (продолжительность лечения не менее 6 мес).
3. На фоне терапии изучаемыми ГП не происходило увеличения степени фиброза, что косвенно подтверждает наличие у них антифибротического эффекта. Вероятно, для получения отчетливого антифибротического эффекта у пациентов на стадии цирроза печени требуются более длительные сроки лечения.
4. Уменьшение степени портальной гипертензии на фоне пролонгированной терапии ЭФЛ и отсутствие ее увеличения на фоне терапии препаратами УДХК и Ропреном являются основанием к применению ГП на амбулаторном этапе с целью профилактики развития осложнений цирроза печени, вызванных нарастанием портальной гипертензии.
5. Пролонгированная терапия препаратами УДХК и Ропреном в дозе 144 мг в сутки у пациентов с АЦП оказывает более выраженное влияние на биохимические показатели цитолиза, чем терапия ЭФЛ.

Литература

1. Бабак О.Я. Первый клинический опыт применения препарата Эссенциале Н на Украине // *Consilium Medicum*. – 2001; Т.3 - № 3. - С.11-14.

2. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологический профиль циррозов печени с благоприятным и неблагоприятным исходами по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010гг.) в многопрофильном госпитале // РЖГГК. – 2011. Т. 21. – № 1. – С. 152.
3. Буеверов О.А. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium medicum*. – 2005; Vol.7 - С. 460-463.
4. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. Заболевания печени и желчевыводительной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
5. Вялов С. С. Влияние полипептидов на воспалительные процессы и фиброз печени // *Материалы Международного конгресса «Печень и иммунология»*. – 2011. – г. Регенсбург, Германия.
6. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова – М.: Миклош, 2009. – 602 с.
7. Голованова Е.В., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А. Эффективность нового растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* - 2010. - № 7. - С. 97-102.
8. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. Под ред. А.А. Баранова, Ю.Н. Беленкова, Н.Н. Володина и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1376 с.
9. Лазебник Л.Б., Фирсова Л.Д. Междисциплинарные стандарты: алкогольная болезнь печени; психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009, №3. – С 1-5.
10. Леонтьев С.И. Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
11. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечение заболеваний печени // *Лечащий врач* – 2002, №6 – с. 55-58.
12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Распространенность циррозов печени у гастроэнтерологических больных // *Материалы XXXIX сессии «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам»*. Сборник тезисов. – 2013. – с. 67.
13. Монахова И.А. Роцин В.И. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Ропрен в лечении алкогольных психозов // *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. Павлова*. - 2012;Т.19. - №1 - С. 87- 90
14. Планы ведения больных. Под ред. О. Ю. Атькова, Е.И. Полубенцевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.
15. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. – М.: Литтерра, 2006. – 552 с.
16. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Новик А.А., Ионова Т.И. – М.: ОЛМА. – 2007 г. – 315 с.
17. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины РАМН от 25.09.2008 // РЖГГК 2009. № 1. С. 87–8.
18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР, 1999 – 924 с.
19. Boyer J.L., Blum H.E. et al. Liver cirrhosis and its development. // *Falk symposium v.115–2011*. – 244 p.
20. Ewing J.A. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. // *J.A.M.A.* - 1984; 252(14) – P.1905-7.
21. Kalab. M., Cervinka J. Essential phospholipids in the treatment of cirrhosis of the liver // *Cas. Lek. ces.* – 1983; 122 – P.266-269.
22. Khokhar A. Farnan R. Macfarlane C. et al. Liver Stiffness and Biomarkers: Correlation with Extent of Fibrosis, Portal Hypertension and Hepatic Synthetic Function // *56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease Nov. 11–15; 2005 – San Francisco, USA*.
23. Kuntz E., Kuntz H. *Hepatology*// Springer; 3rd ed. Edition, 2008. – 937 p.
24. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis.// *Adv. Med. Sci.* - 2006;51 – P.54-9.
25. O'Shea R.S., McCullough A. J. *Alcoholic Liver Disease. ACG Practice guidelines* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010; 105 – P.14–32.
26. Pelletier G., Roulot D. et al, and the URSOMAF Group A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice.// *Hepatology.* – 2003;37 – P.887-892.
27. Petera V., Prokop V. The compensated cirrhosis of the liver. Therapeutic experience with Essentiale-forte // *Therapiewoche.* - 1986; 36 – P.540-544.
28. Plevris J.N. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1991(3). – P. 653–656.
29. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006; 2.
30. Rambaldi A., Jacobs B.P., Iaquinto G et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005;100 – P.2583 – 91.
31. Vizzutti F., Arena U. et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. // *Hepatology.* – 2007; 45(5). – P.1290-7.
32. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. // *Med. Care.* - 1992;30(6) – P.473-83.
33. Zhang L.X., Liang T.J., Tan Y.R. et al. Protective effects of ursodeoxycholic acid against immune-mediated liver fibrosis in rats. // *Hepatogastroenterology.* – 2010; 57(102-103) – P.1196-202.

Билиарный сладж: диагностика, критерии оценки, прогноз

Е.Г. Бурдина, Е.В. Новоженова, С.А. Васильченко, А.И. Мещеряков, А.В. Самолина, О.Н. Минушкин
ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель исследования – разработать алгоритм диагностики и тактику ведения пациентов с билиарным сладжем (БС) в амбулаторных условиях. В исследование включено 115 пациентов, у которых по данным ультразвукового исследования был выявлен БС. Использован собственный методический подход при ультразвуковом сканировании желчного пузыря и трактовке эхографических типов БС: 1-й тип (взвесь эхопозитивных частиц) был установлен у 59,1%, 2-й тип (слабоподвижный уровень замазкообразной эхопозитивной желчи) – у 23,5%, 3-й тип (замазкообразная желчь в виде подвижных и/или фиксированных сгустков) – у 17,4% обследованных. Для лечения БС использовали препараты урсодезоксихолевой кислоты. Суточная доза зависела от типа БС. Для терапии БС 1-го типа требуется не менее 1 мес, 2-го типа – не менее 3 мес. Наиболее резистентным оказался сладж 3-го типа, продолжительность лечения которого составила 6–12 мес и более. Выделение факторов риска формирования БС является основой для формирования групп риска и проведения профилактических мероприятий (в том числе и фармакотерапевтических).

Ключевые слова: билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота.

Purpose – to develop an algorithm for diagnostics and curative tactics in patients with biliary sludge (BS) pathology in out-patient units. 115 patients with BS revealed at the ultrasound examination were included into the study. The researchers used their own approach for gallbladder ultrasound scanning and for defining BS echographic types: type 1 (suspension of echopositive particles) was met in 59.1% ; type 2 (slightly movable level of lute-like echopositive bile) – 23.5%; type 3 (lute-like bile looking like movable and/or fixed clots) – 17.4%. To treat BS the preparations of ursodesoxicholic acid were used. A daily dosage depended on BS type. To treat BS type 1 one needs not less than one month; for type 2 - not less than three months. Type 3 BS turned to be the most resistant to the prescribed therapy, and its treatment lasted for 6-12 months and more. To find risk factors for BS formation is important for defining a risk group in which prophylactic measures (including pharmaceutical ones) are needed.

Key words: biliary sludge, ursodesoxicholic acid.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения, которое выявляется у 10–30% населения, преимущественно трудоспособного возраста, имеет тенденцию к росту и расширению возрастного диапазона в сторону «омоложения» [3, 11, 25].

При этом следует помнить, что ЖКБ – длительный, многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи – предкаменная стадия (или физико-химическая), что открывает широкие перспективы по первичной и вторичной профилактике холелитиаза.

В общей популяции населения частота билиарного сладжа (БС) составляет около 4%. Среди лиц с наличием жалоб со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) БС выявляют у 7,5%, а с наличием жалоб, характерных для диспепсии билиарного типа, частота БС достигает 24–74% [2, 15, 26].

Патогенез билиарного сладжа

В целом схема патогенеза БС представлена на рис. 1.

Перенасыщение желчи холестерином – результат нарушения сложных биохимических процессов, главным из которых является повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы, ведущее к увеличению синтеза холестерина, или снижение активности холестерин-7 α -гидроксилазы, сопровождающееся уменьшением синтеза желчных кислот. Эти два



Рис. 1. Схема патогенеза билиарного сладжа (А.А. Ильченко, О.Н. Минушкин)

фактора являются ключевыми в пусковом механизме формирования холестериновых камней. При сохраненной сократительной активности желчного пузыря агломерировавшиеся частицы эвакуируются в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Гипотония желчного пузыря, как и гипертонус сфинктера Одди (СО), способствуют формированию и прогрессированию БС. Этому же способствует дисфункция СО и желчного пузыря, в основе которой лежат воспалительные процессы в желудке и ДПК, нередко сопровождающиеся дуоденостазом. Имеются данные о прямом воздействии холестерина на сакролемму миоцита, приводящем к снижению сократительной функции желчного пузыря [4, 12, 16].

Важную роль в развитии БС играет нарушение enteroгепатической циркуляции желчных кислот (ЭГЦЖК) – циклическое обращение желчных кислот в органах пищеварения. Желчные кислоты



Рис. 2. Схема образования желчных кислот у человека.

синтезируются гепатоцитами печени (рис. 2), выводятся в составе желчи в ДПК, используются в метаболизме жиров, реабсорбируются в кишечнике, транспортируются кровотоком в печень и повторно используются в секреции желчи [10, 18].

В первых 100 см тонкой кишки при активном участии желчных кислот происходит всасывание целого ряда гидрофобных веществ: холестерина, жирорастворимых витаминов, растительных стероидов и им подобных. Сами желчные кислоты при этом не всасываются, остаются в химусе и всасываются позже, главным образом в подвздошной кишке. В толстой кишке желчные кислоты расщепляются под воздействием ферментов бактерий кишечника. Продукты деградации желчных кислот, примерно 0,3–0,6 г в сутки, выделяются с калом. В сутки основной объем желчных кислот около 7 раз циклически проходит через печень и кишечник [2, 19]. Таким образом, к факторам, приводящим к нарушению ЭГЦЖК, относятся:

- нарушение синтеза желчных кислот в печени;
- снижение сократительной функции желчного пузыря и/или гипертонус СО;
- дуоденостаз на фоне заболеваний ДПК, поджелудочной железы и других органов пищеварения, нарушает градиент давления;
- изменение состава микрофлоры кишечника, выражающееся в увеличении активности анаэробных популяций микроорганизмов, принимающих участие в 7-α-дегидроксилировании желчных кислот;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- гемиколэктомия [14, 15, 21].

Из представленных данных по патогенезу БС видно, что существуют **факторы риска**, способствующие его формированию. К ним относят:

- повышение уровня эстрогенов крови, что приводит к увеличению секреции холестерина, нарушению биохимического состава желчи (беременность, прием гормональных контрацептивов);
- повышение уровня прогестерона, что вызывает релаксацию гладких мышц и гипотонию

желчного пузыря (беременность, прием гормональных контрацептивов);

- повышение внутрибрюшного давления в последнем триместре беременности, приводящее к нарушению градиента давления и пассажа желчи. После родов БС спонтанно исчезает у 60–80% женщин в течение 5–6 мес [23, 27];
- голодание, соблюдение низкокалорийных диет, парентеральное питание способствует снижению моторики желчного пузыря, стазу желчи, повышению тонуса СО. В связи с этим ограничивается поступление желчи в ДПК и нарушается пищеварение (преимущественно переваривание жиров).

После восстановления нормального приема пищи сладж исчезает практически у всех пациентов через 4 нед [5];

- гастрэктомия приводит к нарушению иннервации желчного пузыря и как следствие к снижению его сократительной функции;
- папилосфинктеротомия, правосторонняя гемиколэктомия [1];
- холестероз желчного пузыря, хронический бескаменный холецистит, ведущие к снижению сократительной функции желчного пузыря;
- при хронических гепатитах снижается синтез желчи;
- язвенная болезнь ДПК через дуоденостаз, дисфункцию СО и желчного пузыря [12, 16];
- прием некоторых лекарственных препаратов: оральных контрацептивов, высоких доз цефалоспоринов 3-го поколения, 40% которых выделяются в желчь, соединяясь с кальцием, образуют нерастворимую соль, препаратов кальция [2, 8], фибратов для нормализации уровня липидов крови, вызывающих снижение секреции желчных кислот в результате подавления активности холестерин-7α-гидроксилазы и ацетил-СоА-холестеролтрансферазы печени, что повышает литогенность желчи [2].

Так как БС – понятие, которое появилось в связи с внедрением в клинику ультразвукового метода исследования, выделяют 3 основных типа БС, которые имеют наиболее характерную эхографическую картину [2, 8, 9]:

- 1-й тип (микролитиаз) - взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных смешаемых образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела;
- 2-й тип - замазкообразная желчь с наличием сгустков различной плотности, смешаемых, не дающих акустической тени;
- 3-й тип - сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

Эти типы определяют давность и динамику образования осадка.

Диагностика билиарного сладжа

Основным методом диагностики БС является ультразвуковое исследование (УЗИ) желчного пузыря, в том числе с определением его сократительной функции (СФЖП) и СО. Для оценки СФЖП сначала проводят УЗ-оценку базального объема желчного пузыря, затем через 15 и 30 мин после стандартного пробного завтрака. При сохраненной СФЖП коэффициент опорожнения составляет не менее 50% [4, 9].

По показаниям проводится эндоскопическая ультрасонография для дифференциальной диагностики, например, между фиксированным к стенке желчного пузыря сгустком и пристеночными образованиями, в первую очередь опухолевого генеза.

В последние годы для уточнения характера БС применяется КТ с оценкой денситометрических показателей желчи, что позволяет сократить сроки лечения, вовремя назначив адекватную терапию. Денситометрия является дополняющим УЗИ методом. Для оценки плотности желчи используют шкалу Хаунсфилда (Hounsfield units, или НУ). По данным разных авторов, средняя плотность желчи на разных уровнях желчного пузыря составляет $+4,5 \pm 1,9$ НУ – $+5,9 \pm 1,3$ НУ, сладжа – $+17,5 \pm 4,2$ НУ, а конкрементов – от $+20$ НУ и выше [7, 20].

В ряде случаев используют динамическую гепатобилисцинтиграфию – способ радионуклидной диагностики заболеваний печени и желчных протоков, основанный на использовании меченого ^{99m}Tc радиофармпрепарата, избирательно накапливающегося в гепатоцитах и экскретируемого в желчь.

Данное исследование позволяет получить информацию об анатомии и физиологии желчевыводящей системы, включая двигательную функцию желчного пузыря и желчных протоков.

Терапия билиарного сладжа. Терапия должна быть направлена на патогенетические звенья формирования БС [2, 8, 22, 24]:

- восстановление реологических свойств желчи;
- нормализация моторики желчного пузыря, СО, что восстанавливает градиент давления, а следовательно, ток желчи по билиарному дереву;
- коррекция кишечной микрофлоры, устранение синдрома избыточного бактериального роста;
- лечение симптомов нарушенного пищеварения и всасывания за счет интенсификации ЭГЦЖК.

Диета. Рекомендуются частое дробное питание. При подборе диетического рациона учитывают тип дисфункции желчного пузыря (гиперкинетический или гипокинетический), сопутствующие заболевания органов ЖКТ.

Фармакотерапия билиарного сладжа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является основным препаратом, который используется для лечения и профилактики ЖКБ. Это связано с выравниванием

равновесия холестерина – желчные кислоты, со способностью УДХК тормозить всасывание холестерина в кишечнике, образовывать жидкие кристаллы с холестерином, благодаря чему тормозится процесс камнеобразования. В частности, УДХК, влияя на КоА-редуктазу, уменьшает образование холестерина. Все это приводит к снижению литогенности желчи [6, 17, 18, 24].

Для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и нормализации тем самым градиента давления препаратом выбора является миотропное спазмолитическое средство с преимущественным действием на мускулатуру ЖКТ.

Для купирования спазма СО используется препарат с селективным спазмолитическим действием в отношении желчных протоков и СО. С целью восстановления нормального состава кишечной микрофлоры рекомендован прием пребиотиков.

Цель настоящего исследования – разработка и внедрение алгоритма диагностики и тактики ведения пациентов с БС.

Материалы и методы

В исследование включено 115 пациентов (рис. 4), у которых по данным УЗИ был выявлен БС (женщин – 54,8%, $n=63$, мужчин – 45,2%, $n=52$, в соотношении 1,2:1, средний возраст $51,6 \pm 1,3$ года).

Проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные методы исследования (УЗИ органов брюшной полости с определением сократительной способности желчного пузыря, эндоскопические и/или рентгенологические методы исследования ЖКТ, по показаниям КТ брюшной полости с оценкой денситометрических показателей желчи, МРТ и др.).

При проведении УЗИ органов брюшной полости использовали собственный методический подход, позволяющий интерпретировать полученные данные следующим образом:

- 1-й тип – взвесь мелких экзогенных частиц, перемещающихся при изменении положения тела, не дающих акустической тени;
- 2-й тип – наличие слабоподвижного уровня замазкообразной (эхопозитивной) желчи: расслоение желчи на эхонегативную и эхопозитивную (замазкообразную) фракцию без акустических теней;



Рис. 3. Эхографические типы билиарного сладжа желчного пузыря.

- 3-й тип – замазкообразная желчь в виде подвижных и/или фиксированных сгустков без акустической тени. Данные типы БС представлены на рис. 3.

Результаты и обсуждение

Частота выявления БС среди всех проходящих диспансерное обследование в поликлинике составила в 2012 г. 9,1%.

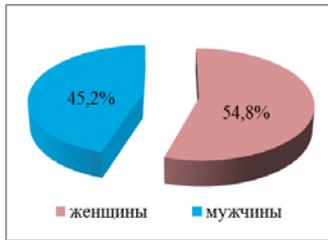


Рис. 4. Частота выявления БС среди мужчин и женщин.

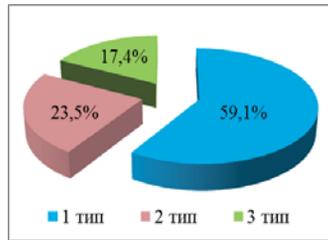


Рис. 5. Частота выявления различных типов БС.

Структура БС по типам распределялась следующим образом (рис. 5):

1-й тип – у 59,1% (n=68), 2-й – у 23,5% (n=27), 3-й – у 17,4% (n=20), что свидетельствует о преобладании 1-го типа.

Наши результаты не противоречат исследованиям Т.В. Вихровой, И.В. Маева и соавт., согласно которым частота распространенности БС 1-го типа составляет 76,1 и 75,5% соответственно [2, 3, 8, 12]. По данным С.Н. Мехтиева и соавт., распространенность БС 1-го типа составила всего 22% [13]. Частота встречаемости БС 2-го типа в нашем исследовании превышает почти в 2 раза результаты, представленные Т.В. Вихровой (12,1%) и И.В. Маевым (11,2%) [2, 3, 8, 12].

Анализ клинических проявлений показал (рис. 6–8), что наиболее характерным симптомом была периодически возникающая боль в области правого подреберья, частота которой возрастала по мере изменения типа БС. Так, при 1-м типе БС боль встречалась у 32%, при 3-м типе – у 62% больных. Та же динамика характерна и для билиарной диспепсии



Рис. 6. Частота клинических проявлений при БС 1-го типа.



Рис. 7. Частота клинических проявлений при БС 2-го типа.



Рис. 8. Частота клинических проявлений при БС 3-го типа.



Рис. 9. УЗИ желчного пузыря. БС 1-го типа. Содержимое пузыря негомогенное за счет подвижной эхопозитивной взвеси.



Рис. 10. УЗИ желчного пузыря. БС 2-го типа. Уровень замазкообразной малоподвижной желчи на фоне взвеси эхопозитивных частиц.



Рис. 11. УЗИ желчного пузыря. БС 3-го типа. Сгусток желчи на фоне взвеси эхопозитивных частиц.

(от 21 до 30%). Во-первых, в отличие от желчных конкрементов, элементы БС могут свободно проходить по всей протоковой системе, раздражая болевые рецепторы слизистой оболочки желчных путей, особенно дистальных сфинктеров. Во-вторых, сократительная функция желчного пузыря при БС страдает меньше, что и формирует клинику болей. Второй причиной формирования боли является спазм СО и в связи с этим билиарная гипертензия [3, 9]. Наши данные не противоречат результатам других исследований, согласно которым абдоминальная боль в области правого подреберья отмечена у 54% больных с БС, сочетание боли и билиарной диспепсии – у 21%, бессимптомное течение выявлено у 21%, только симптомы билиарной диспепсии имелись у 4% [3, 8, 9].

На рис. 9–11 представлены три типа БС, выявленные нами при проведении УЗИ органов брюшной полости.

У пациента А., 33 лет (см. рис.9), визуализируется взвесь эхопозитивных частиц (БС 1-го типа), смещаемая при изменении положения тела.

У пациентки М., 34 лет (см. рис.10), на снимке определяется уровень замазкообразной (эхопозитивной) взвеси, слабоподвижный при изменении положения тела (БС 2-го типа).

БС 3-го типа представлен на снимке желчного пузыря у пациента А., 24 лет (см. рис. 11). В просвете пузыря визуализируется сгусток замазкообразной желчи без акустической тени.

Анализ факторов риска БС показал, что 1-й тип чаще сочетался с кислотозависимыми заболеваниями-

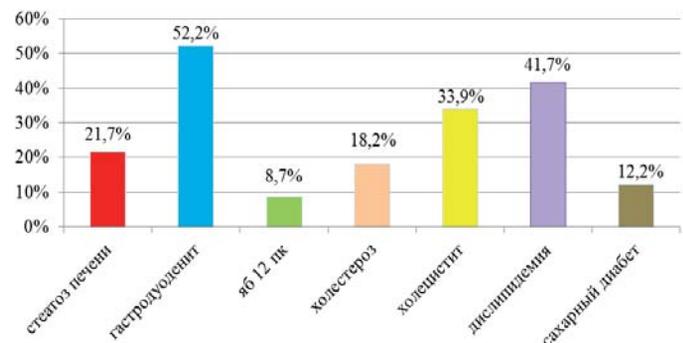


Рис. 12. Факторы риска развития БС.

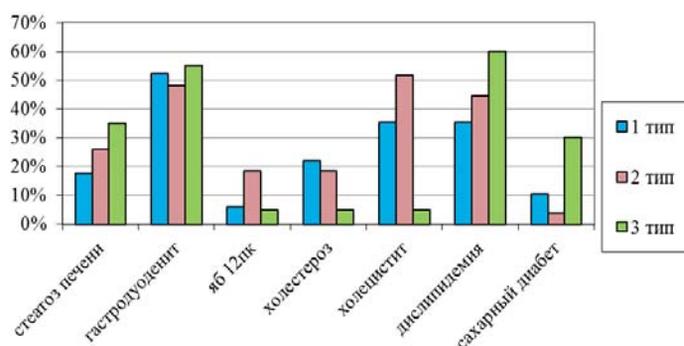


Рис. 13. Факторы риска при различных типах БС.

ми (гастроудоденит, язвенная болезнь), 2-й тип – с заболеваниями печени, желчного пузыря и язвенной болезнью ДПК, 3-й тип – с заболеваниями печени и сахарным диабетом (рис. 12–13).

Лечение. Адекватный режим питания с частыми приемами пищи (5–6-разовое питание) способствовал нормализации давления в ДПК и регуляции опорожнения желчного пузыря и протоковой системы.

Фармакотерапия. Использовались препараты УДХК (Урсосан у 62 больных, производитель Pro. Med. CS Praha, Чехия, Урсофальк у 53 больных, производитель Dr. Falk Pharma, Германия) с однократным приемом через час после ужина, суточная доза зависела от типа БС. При 1-м типе БС доза составила 10 мг/кг, при 2-м – 10–15 мг/кг, при 3-м – 15 мг/кг и более. Срок лечения – от 3 до 12 мес. На фоне терапии оценивали динамику клинических симптомов, а по данным УЗИ – изменение БС. Динамика клинических проявлений представлена на рис. 14. Побочных явлений не отмечено ни в одном случае; при биохимическом исследовании крови отклонений от нормы не зарегистрировано. Для успешной терапии БС 1-го типа требуется не менее 1 мес, 2-го типа – не менее 3 мес. Наиболее резистентным к литолитической терапии оказался БС 3-го типа, что в ряде случаев требовало увеличения дозы УДХК до 20 мг на 1 кг массы тела и удлинения сроков лечения до 6–12 мес (см. рис. 14).

Для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и нормализации тем самым градиента давления у 23 пациентов использовали миотропное спазмолитическое средство с преиму-

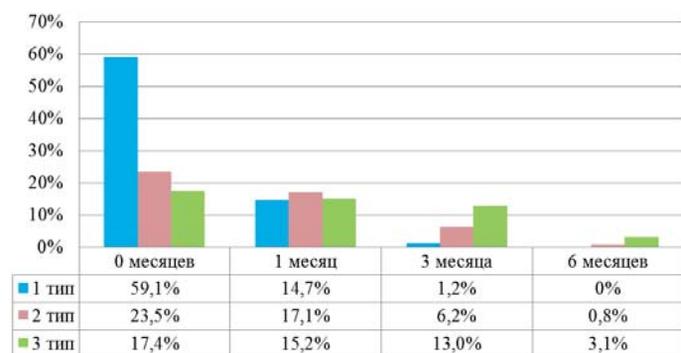


Рис. 14. Динамика БС на фоне лечения УДХК.

ущественным действием на мускулатуру ЖКТ – мебеверин (Дюспаталин®, производитель Solvay Pharma, Франция) 200 мг 2 раза в сутки.

Для купирования спазма СО у 17 пациентов применяли препарат с селективным спазмолитическим действием в отношении желчных протоков и СО – гимекромон (Одестон®, производитель Польфа, Польша) 200 мг 3 раза в день за 30 мин до еды.

При выявлении сопутствующих факторов риска развития БС проводили соответственно коррекцию углеводного и липидного обмена, терапию кислотозависимых заболеваний и др.

Пример успешной терапии УДХК.

П а ц и е н т к а Т., 77 лет, обратилась на при-



Рис. 15. Декабрь 2012 г. УЗ-картина БС 3-го типа: сгусток желчи 1,6 см (показан стрелкой).



Рис. 16. Март 2013 г. УЗ-картина БС 3-го типа: сгусток желчи 0,9 см (показан стрелкой).



Рис. 17. Апрель 2013 г. КТ брюшной полости с оценкой денситометрических показателей желчи. Плотность желчи +8,4 НУ. Сладжа +20,4 НУ (показан стрелкой).

ем с жалобами на периодически возникающие боли в правом подреберье. При проведении УЗИ выявлен БС 3-го типа в виде сгустка размером 1,6 см. Рекомендован прием УДХК в дозе 750 мг в сутки. На фоне лечения купировалась боль в правом подреберье, отмечена динамика макроскопической картины желчного пузыря в виде уменьшения размеров сгустка до 0,9 см (рис. 15–16).

Пациентке проведена КТ брюшной полости (рис. 17) с определением денситометрических показателей желчи. Плотность сгустка желчи по шкале Хаунсфилда +20 НУ, что укладывается в картину БС и подтверждает данные УЗИ (см. рис. 16). Терапия УДХК у данной больной эффективна, пациентка продолжает прием УДХК.

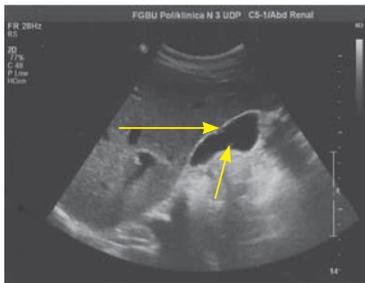


Рис. 18. УЗИ желчного пузыря (БС 1-го типа – показан стрелками).

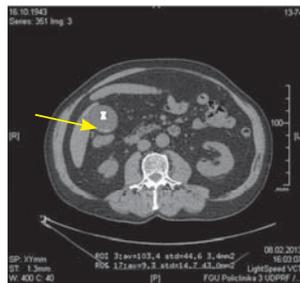


Рис. 19. КТ брюшной полости. Плотность желчи +9,3 HU, конкремента +103,4 HU (показан стрелкой).

Пример неэффективной терапии УДХК.

У пациента Ш., 70 лет, при УЗИ выявлен БС 1-го типа в виде взвеси эхопозитивных частиц. Несмотря на проводимое стандартное лечение БС, сохранялись рецидивирующие боли в правом подреберье и эхографическая картина БС 1-го типа. Для дифференциальной диагностики стадии ЖКБ пациенту проведена КТ брюшной полости с денситометрией желчи. Плотность эхопозитивных частиц, которые по УЗИ расценивались как БС 1-го типа, составила +103 HU, что соответствует конкрементам (рис. 18–19). Пересмотрены доза препарата и продолжительность лечения.

Таким образом, распространенность билиарного сладжа, по данным скринингового УЗИ органов брюшной полости в ФГБУ «Поликлиника №3» в 2012 г., составила 9,1%. Анализ структуры эхографических вариантов БС показал преобладание 1-го типа – 59,1% (взвесь мелких эхогенных частиц, перемещающихся при изменении положения тела, не дающих акустической тени).

Наиболее характерным клиническим проявлением БС была боль с локализацией в правом подреберье, частота которой нарастала по мере перехода БС от 1-го к 3-му типу. Тактика ведения больных определялась эхографическим типом БС и наличием факторов риска.

Средством выбора для лечения БС является урсодезоксихолевая кислота, доза и продолжительность приема которой зависят от типа БС, по показаниям, в комбинации с миотропными селективными спазмолитиками.

Выводы

1. Основным методом диагностики билиарного сладжа (бескаменной стадии желчнокаменной болезни) является ультразвуковое исследование желчного пузыря.

2. Удельный вес различных типов в структуре билиарного сладжа: 1-й тип (взвесь эхопозитивных частиц) – 59,1%, 2-й тип (уровень густой желчи) – 23,5%, 3-й тип (сгустки желчи) – 17,4%.

3. Проведение КТ желчного пузыря с определением плотности желчи по шкале Хаунсфилда позволяет уточнить характер билиарного сладжа,

выбрать оптимальную дозу и продолжительность лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты:

1-й тип – не менее 1 мес (10 мг/кг в сутки),

2-й тип – не менее 3 мес (10–15 мг/кг в сутки),

3-й тип – 3–6 мес и более (15 мг/кг в сутки и более).

4. На этапе первичной медико-санитарной помощи при прохождении диспансерного обследования следует сформировать группы лиц с факторами риска развития билиарного сладжа (хронический гепатит, бескаменный холецистит, холестероз и аномалии желчного пузыря), которые подлежат динамическому УЗИ не реже 1 раза в год.

Литература

- Бурдина Е.Г. Длительное наблюдение за больными с патологией желчного пузыря и другими факторами риска ЖКБ (диагностика, критерии оценки, течение, прогноз) // Дис. ... канд. мед. наук. - М. - 1995.
- Билиарный сладж: от патогенеза к лечению: Методические рекомендации // Центр. Ин-т гастроэнтерологии: Сост.: Ильченко А.А. и др. - М.: Би.и., 2004. - 31 с.
- Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2003. - 28 с.
- Грищенко Е.Б. Дисфункция сфинктера Одди // Газета ЖКТ. - Медиа Медика. - 2012. - №2. - С. 4-5.
- Драпкина О.М. Желчнокаменная болезнь и ожирение: вопросы и ответы // Журнал Эффективная фармакотерапия. - 2011. - №5.
- Звягинцева Т.Ю., Шаргород И.И. Билиарный сладж: состояние проблемы // Лікарські Засоби. Сучасна Гастроентерологія. - 2010. - №4(54).
- Иванченкова Р.А., Атькова Е.Р. Основные вопросы патогенеза, диагностики, лечения хронических заболеваний желчного пузыря. // Практическое руководство для врачей. - М. - 2012. - 32 с.
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum (прил. «Гастроэнтерология»). - 2005. - Т. 7. - № 2. - С. 28-32.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // Рос. мед. журн. - 2010. - Т.18. - №28: Болезни органов пищеварения. - С. 1707-1712.
- Ильченко А.А. Возможна ли эффективная профилактика холелитиаза? // Рос. мед. журн. - 2010. - №18. - С. 1116-1121.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. - М., 2004. - 200 с.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007. - С. 68-72.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. - 2007. - № 6. - С. 24-28.
- Мешалкина Н.Ю., Григорьева Г.А., Иванченкова Р.А. Холелитиаз и холестероз при болезни Крона // Лечащий врач. - 2009. - №9. - С. 59-62.

15. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Биллиарный сладж: возможности диагностики и терапии //Желудочно-кишечный тракт. Газета для терапевтов и гастроэнтерологов. - 2012. - №2. - С. 14.
16. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение расстройств билиарного тракта //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2010 - №2-3. - С. 27-32.
17. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в клинической практике //«Медицинский совет» - 2010. - №1-2. - С. 10-11.
18. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и хроническая билиарная недостаточность (ХБН). Эффективность урсосана в лечении ХБН //«Медицинский совет» - 2010. - №9-10 - С. 23-26.
19. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. Дисбактериоз кишечника (лекция) //Рос. мед. журн. - 1999. - № 3. - С. 40-45.
20. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. и др. Медикаментозный литолиз препаратом Урсофальк: усовершенствованная медицинская технология //Федеральное агентство по здравоохранению и соц. развитию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И.М.Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию. - СПб. - 2010. - 20 с.
21. Семенова Э.Э. Короткоцепочечные жирные кислоты толстокишечной микрофлоры у больных неспецифическим язвенным колитом, их значение в формировании клиники и диагностике //Дис. ... канд. мед. наук. - М., - 2002.
22. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современный взгляд на проблему //Учебное пособие. - М.: ММУ им. И.М. Сеченова. - 2011. - 48 с.
23. Caruso M.G., Giangrande M., Clemente C. et al. Serum lipids and biliary sludge during pregnancy //Minerva Gastroenterol. Dietol. - 1993. - Vol. 39, N 2. - P. 67-70.
24. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and noel clinical applications //Hepatol. Res. - 2008. - Vol. 38, N2. - P. 123-131.
25. Johnson L.R. (ed.) Gastrointestinal physiology. - 5th ed. - New York: Plenum Press - 1996. - 720 p.
26. Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge //Best Pract. Res.Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 20, N 6. - P. 1053-1062.
27. Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J. Incidence, natural history and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy //Hepatology. - 2005. - Vol. 41, N 2. - P. 359-365.

Клинико-инструментальные маркеры хронического стресса у пациентов с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами

Е.А. Романова¹, Д.Ю. Каллистов²

¹ФГБУ «Больница с поликлиникой» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Центр реабилитации» УД Президента РФ

Анализ особенностей психологического статуса, функционального состояния центральной нервной системы и психосоциальных индикаторов рабочего стресса у 37 больных с синдромом раздраженной кишки и 35 сопоставимых по основным клинико-антропометрическим характеристикам больных контрольной группы показал, что у пациентов основной группы выявлялись повышенные значения личностной и реактивной тревожности, с большей частотой выявлялись индикаторы профессионального стресса; на ЭЭГ определялись признаки активации стволовых структур, более высокие средние значения частот ЭЭГ и признаки межполушарной асимметрии с правополушарной активацией.

Полученные данные дают основание рассматривать выявленные в подгруппе больных с синдромом раздраженной кишки изменения в качестве дополнительных инструментальных маркеров этого заболевания.

Ключевые слова: психологический статус, функциональное состояние центральной нервной системы, психосоциальные индикаторы, хронический стресс, функциональные гастроэнтерологические расстройства.

In the study there were two groups of patients comparable by basic clinical and antropometric parameters : studied group – 37 patients with a syndrome of irritated bowel and control group – 35 patients. When analyzing peculiarities of psychological status , functional state of the central nervous system and psychosocial indicators of working stress it was found out that in patients from the studied group there were increased values of personal and reactive anxiety as well as more frequent indicators of professional stress. EEG examinations showed signs of stem cell activation, higher average values of EEG frequency and signs of interhemisphere asymmetry with right hemisphere activation.

The obtained data prove that changes revealed in the subgroup of patients with the syndrome of irritated bowel may be regarded as additional markers of this disease.

Key words: psychological status, functional state of the central nervous system, psychosocial indicators, chronic stress, functional gastroenterologic disorders.

Результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о высокой распространенности хронического профессионального стресса в различных контингентах лиц трудоспособного возраста (до 55% работников с высокими уровнями напряженности труда) [4–7]. Негативные воздействия нервно-психического напряжения и стресса на показатели здоровья людей в настоящее время не вызывают сомнений. Повышенное нервно-психическое напряжение и хронический стресс, по данным Международной организации труда, являются наиболее серьезным фактором, влияющим на здоровье работающих [3].

За последние годы было проведено значительное число исследований, посвященных влиянию хронического стресса на возникновение ряда соматических (психосоматических) заболеваний [8]. Важное место в структуре психосоматических расстройств занимают функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ). По данным зарубежных авторов, ФРЖКТ являются причиной более 40% обращений пациентов к гастроэнтерологам, при этом 83% больных не требуют стационарного лечения и получают помощь амбулаторно [11, 18]. Согласно критериям 3-й редакции Римского многонационального консенсуса, ФРЖКТ представляют собой «вариабельные сочетания хронических или рекуррентных гастроинтестинальных симпто-

мов, которые не могут быть объяснены наличием структурных или биохимических нарушений» [14]. Весьма распространенным примером ФРЖКТ является синдром раздраженной кишки (СРК), от которого страдают от 5 до 20% населения [17, 19, 22, 27]. Ежегодно в разных странах диагностируют от 196 до 260 случаев СРК на 100 тыс. населения [28]. Прямые и косвенные затраты, связанные с диагностикой и лечением этого заболевания, составляют более 34 млрд долларов ежегодно в 7 ведущих западных экономиках [13, 30]. К настоящему времени нет достаточно эффективных методов полного излечения СРК, что приводит к хронизации симптомов, усугублению негативных изменений в психологическом статусе больных. Поэтому требует совершенствования система ранней диагностики и профилактики СРК в наиболее уязвимых профессиональных, возрастных и социальных контингентах. Все вышеизложенное обуславливает актуальность продолжения исследований по данной тематике.

Цель настоящего исследования заключалась в проведении сравнительного анализа особенностей психологического статуса, функционального состояния центральной нервной системы, а также выраженности психосоциальных индикаторов рабочего стресса у больных с СРК и сопоставимых по основным клинико-антропометрическим характеристикам больных контрольной группы.

Пациенты и методы

Проведено обследование 37 пациентов трудоспособного возраста с СРК, составивших основную группу, и 35 пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной зоны, составивших контрольную группу. Диагноз СРК устанавливался в соответствии с Римской классификацией функциональных расстройств органов пищеварения III пересмотра [14]. Пациентов с онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами и эпилепсией, а также перенесших хирургические вмешательства в течение ближайшего года в исследование не включали. Оценка личностной и реактивной тревожности проведена с использованием теста Спилбергера–Ханина. Психосоциальные характеристики трудового процесса оценивали с использованием модулей «Опросного листа по содержанию работы» (Job Content Questionnaire) [20]; оценка выраженности связанного с работой стресса предусматривала оценку психофизиологических характеристик труда с использованием 2 моделей рабочего стресса – модели рабочего напряжения «требование–контроль» [20] и модели дисбаланса «усилия–вознаграждения» [29, 31]. Последняя определяет хроническую стрессогенную ситуацию на работе в понятиях дисбаланса между большим затрачиваемым усилием и низким уровнем получаемого вознаграждения. В соответствии с рекомендации авторов методики [29] уровень дисбаланса > 1 соответствует высоким значениям рабочего стресса, уровень < 1 – низким значениям. В качестве инструментального метода оценки функционального состояния ЦНС проводилось электроэнцефалографическое исследование с использованием системы Nicolet (США). Для обработки данных использовалась программа SPSS 11.5 для Windows. Оценка достоверности различий средних и относительных величин проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Оценка статистической взаимосвязи показателей осуществлялась с применением методов корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Основные клинико-демографические характеристики пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Группы существенно не различались по возрастному-половому составу, преобладающим клиническим вариантом СРК был вариант с диарейным синдромом.

Результаты экспериментального психологического исследования (табл. 2) свидетельствуют о более высоких уровнях личностной и реактивной тревожности в подгруппах пациентов с СРК.

Изучение психосоциальных характеристик труда показало высокую распространенность профессионального стресса среди пациентов основной

Таблица 1
Основные характеристики пациентов основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Число пациентов | 37 | 35 |
| Пол, м/ж | 18/19 | 17/18 |
| Возраст, годы | 52,6+ _{-6,2} | 53,1+ _{-7,2} |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,3+ _{-2,3} | 26,5+ _{-3,1} |
| Профессиональный стаж, годы | 28,7+ _{-5,1} | 28,5+ _{-4,2} |
| Количество сопутствующих заболеваний | 4,3+ _{-1,3} | 3,5+ _{-1,2} |
| Длительность анамнеза СРК, годы | 14,5+4,2 | - |
| Преобладающая симптоматика (тип СРК): | | |
| с диареей | 21 (57%) | |
| с запором | 7 (19%) | |
| альтернирующая симптоматика | 9 (24%) | |

Таблица 2
Основные психологические характеристики пациентов основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа (СРК) | Контрольная группа |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Личностная тревожность, баллы | 47,7+ _{-6,1} | 34,3+ _{-5,2} |
| Реактивная тревожность, баллы | 48,3+5,0 | 36,2+5,7 |

Таблица 3
Распространенность психосоциальных индикаторов профессионального стресса в основной и контрольной группах

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа |
|--|-----------------|--------------------|
| Баланс «усилие–вознаграждение» > 1 | 19 | 8 |
| Сочетание характеристик «высокое требование – низкий контроль» | 21 | 13 |

группы. В табл. 3 представлены результаты исследования пациентов основной и контрольной групп с использованием моделей стресса «усилие–вознаграждение» и «требование–контроль».

У пациентов основной группы установлена статистическая взаимосвязь между величиной баланса «усилие–вознаграждение» и субъективно оцениваемой с использованием аналоговой визуальной шкалы интенсивностью болевых ощущений ($r=0,4$).

Обобщенные результаты ЭЭГ-исследования в состоянии расслабленного бодрствования пациентов основной и контрольной групп представлены в табл. 4.

ЭЭГ-исследование показало большую частоту выявления неспецифических признаков активации

Таблица 4

Особенности ЭЭГ в состоянии расслабленного бодрствования пациентов основной и контрольной групп

| Показатель | Основная группа (n = 37) | Контрольная группа (n=35) |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Снижение амплитуды и индекса альфа-ритма | 15 (40,5%) | 10 (28,5%) |
| Низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ | 6 (16,2%) | 3 (8,5%) |
| Доминирование «вспышек» высокоамплитудной полиморфной активности, включая альфа- и тета-ритм | 4 (10,8%) | 2 (5,7%) |
| Нарушение регулярности, равномерности и зонального распределения основного коркового ритма | 13 (35%) | 8 (22,8%) |
| Расширение диапазона реакции усвоения ритма при фотостимуляции | 7 (19%) | 7 (20%) |

стволовых структур у лиц основной группы. ЭЭГ-исследование, выполненное по стандартной методике, не выявило патологической пароксизмальной эпилептиформной активности у пациентов с нервно-психическим напряжением и у лиц контрольной группы. При этом у 16% пациентов основной и у 8% контрольной группы выявлены изменения ЭЭГ покоя, характеризующиеся неспецифической активацией стволовых структур мозга с преобладанием высокочастотной активности. У обследованных лиц основной группы, подверженных стрессу, были выявлены следующие неспецифические изменения: недостаточно регулярный, слабомодулированный, периодически дезорганизованный, со сглаженными зональными различиями основной (корковый) ритм покоя. Данные изменения были более яркими в правых затылочно-теменных отведениях. Регистрировались частые билатерально-синхронные, заостренные, высокоамплитудные тета-волны, с акцентом или на затылочно-теменные, или на центрально-лобные отведения полушарий, вероятно, стволового генеза, усиливающиеся во время проведения функциональных проб (трехминутная гипервентиляция и световая стимуляция). Также выявлялись высокий индекс низкоамплитудной высокочастотной нерегулярной бета-активности и единичные редуцированные комплексы «острая волна — медленная волна» в теменно-центрально-лобных отведениях, преимущественно левого полушария. Следует отметить, что у 5% обследуемых основной группы регистрировалась низкоамплитудная ЭЭГ на фоне невыраженного основного ритма покоя, вероятно, за счет устойчивого десинхронизирующего влияния восходящих неспецифических структур мозга, структур верхних отделов ствола мозга, лимбической системы, ассоциативных зон коры головного мозга. В результате этого дисбаланса развивается так называемая вегетативная буря,

одним из проявлений которой, вероятно, является «плоский» тип ЭЭГ-кривой [2].

При проведении ЭЭГ-исследования у лиц контрольной группы характеристика биопотенциалов соответствовала возрастным критериям: были достаточно регулярны, с частотой 9–11 Гц, амплитудой до 100 мкВ, модулированы, зональные различия были сохранены. В этой группе также отмечались периодические двусторонние заостренные тета-волны, с акцентом на задние отведения, несколько усиливающиеся во время проведения функциональных нагрузок, скорее всего стволового происхождения. Можно предположить наличие вертебробазиллярной недостаточности. Частота выявленной тета-активности в контрольной группе была значительно ниже, чем в основной группе. Повышенный индекс низкоамплитудной высокочастотной бета-активности тоже служит показателем повышенной умственной и психомоторной активности. Выявленная межполушарная, функциональная асимметрия служит важным нейрофизиологическим показателем нарушения адаптационных возможностей головного мозга в результате повышенного эмоционального напряжения. Известно, что с деятельностью правого полушария в большей степени связаны отрицательные эмоции, развивающиеся во время стресса. В обеих группах не регистрировалась типичная параксизмальная активность.

У пациентов основной группы также выявлялись более высокие значения частот ЭЭГ в основных регистрируемых отведениях (хотя с учетом размера выборки уровень $0.1 > p > 0.05$).

Таким образом, у пациентов основной группы выявлялись повышенные значения личностной и реактивной тревожности, с большей частотой выявлялись индикаторы профессионального стресса; на ЭЭГ определялись признаки активации стволовых структур, более высокие средние значения частот ЭЭГ и признаки межполушарной асимметрии с правополушарной активацией. Полученные ранее авторами данные [6] дают основание рассматривать выявленные в подгруппе больных с СРК особенности ЭЭГ покоя в качестве дополнительных инструментальных маркеров повышенного нервно-психического напряжения и стресса.

Результаты исследования в целом соответствуют современным представлениям о механизмах формирования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Так, факторами, влияющими на формирование висцеральной гиперчувствительности, по данным литературы [15], могут являться периферическая сенситизация, центральная сенситизация, аберрантная центральная обработка информации, генетические и психологические факторы, а также изменения механизмов реализации стрессовых реакций.

В рамках концепции нарушения центральных механизмов обработки сигналов от внутренних органов интерес представляют данные Е.А. Mayer и соавт. [23] о том, что у пациентов с СРК при экспериментальном исследовании отмечалась, по данным функционального МРТ-исследования, неадекватная активации подкорковых структур мозга, участвующих в аффективно-эмоциональных аспектах восприятия боли, таких как лимбическая система и область таламуса. Аномальная активность также была зарегистрирована в амигдале и стволовых структурах, что дало авторам основание прийти к выводу о том, что аберрантная висцеральная ноцицепция у этих больных отчасти может быть обусловлена изменениями центральных механизмов [9, 10].

Высокая распространенность клинических (дисбаланс «усилие – вознаграждение», паттерн «высокое требование – низкий контроль») и инструментальных маркеров хронического стресса у обследованных подтверждает роль связанных со стрессом механизмов в формировании психосоматических заболеваний. Наиболее часто в литературе стресс рассматривается в качестве состояния организма, сопровождающегося активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и определяемого по повышению уровней адренкортикотропного гормона [1, 16]. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось оказывает существенное влияние на двигательную активность желудочно-кишечного тракта, болевую чувствительность и иммунную функцию [12, 25]. По данным М. Mazur [24], повышенная симпатическая стимуляция, обусловленная стрессом, может отвечать за нарушения моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. К настоящему времени накапливается все больше данных о том, что симпатическая нервная система сама по себе является про-ноцицептивной [21]. Взаимосвязь между стрессовыми реакциями и клиническими проявлениями СРК может носить двусторонний характер и приводить к формированию своего рода порочного круга. С одной стороны, болевые ощущения, усиленная перистальтика и дискомфорт, связанные с СРК, могут приводить к усилению нервно-психического напряжения и стресса. С другой стороны, стрессовые реакции и связанные с ними изменения вегетативной регуляции могут приводить к нарушениям центральных механизмов обработки афферентной информации, что может стать одним из элементов патогенеза хронических болевых синдромов [26].

Диагностика хронического стресса связана с определенными трудностями. В настоящее время разработан целый ряд клинико-анамнестических и психосоциальных моделей рабочего стресса, позволяющих оценивать выраженность нервно-психического напряжения в отдельных профессиональных группах. Вместе с тем актуальной

является задача объективной индивидуальной инструментальной оценки клинически и прогностически значимых физиологических последствий нервно-психического напряжения с целью раннего выявления уязвимых лиц и разработки для них системы профилактических мероприятий. Поэтому сочетание клинических и инструментальных методик, выявление и сопоставление маркеров стресса с клинической симптоматикой функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта позволят усовершенствовать систему прогноза течения заболевания.

Литература

1. Александров Ю.И. Психофизиология. Учебник для вузов 3-е изд. – СПб.: Изд-во Питер. 2010. 464 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. – М.: МЕДпресс-информ. – 2002. – 368 с.
3. Измеров Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России. // Медицина труда и промышленная экология. 2005. – №11. – С. 3–9.
4. Каллистов Д.Ю. Гигиенические основы реабилитации пациентов с расстройствами сна и заболеваниями внутренних органов и нервной системы. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, М., 2004.
5. Лапина Т.Н. Психофизиологическая диагностика эмоций человека по показателям ЭЭГ. Автореф. дис. ... канд. психол. наук, М., 2007.
6. Романова Е.А. Гигиеническое обоснование системы профилактики расстройств сна у трудоспособного населения. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, 2008.
7. Сипко Г.В. Гигиенические принципы профилактики психосоматической патологии у работников административно-управленческого аппарата. // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
8. Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация. Тер. архив. – 1997. – Т. 69. – №1. – С. 70-74.
9. Chang L., Berman S., Mayer E.A. et al. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1354-61.
10. Coen S.J., Aziz Q., Yaguez L. et al. Effects of attention on visceral stimulus intensity encoding in the male human brain. *Gastroenterology.* 2008; 135: 2065-74, 74 e1.
11. Corazzari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18: 613-31.
12. Drossman D.A. What does the future hold for irritable bowel syndrome and the functional gastrointestinal disorders? *Journ. of clinic. gastroenterol.* 2005; 39: S251-6.
13. Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E. et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1569-80.
14. Drossman D.A. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. McLean, Va.: Degnon Associates, 2006.

15. Farmer A.D., Aziz Q. Gut pain & visceral hypersensitivity. *Brit. Journ. of Pain*, 2013; 7: 39
16. Fernandez-Lopez J.A., Siegrist J., Rodel A., Hernandez-Mejia R. Stress at work: a new risk factor. What do we know and what can we do? // *Aten Primaria*. - 2003. - Vol. 31. - P. 524-6.
17. Hungin A.P., Chang L., Locke G.R. et al. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 1365-75.
18. Hungin A.P., Whorwell P.J., Tack J. et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-50.
19. Jones R. and Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Brit. med. j.* 1992; 304: 87-90.
20. Karasek R., Brisson C., Kawakami N., Houtman I., Bongers P., Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J. Occup Health. Psychol.* - 1998. - Vol. 3. - P. 322-55.
21. Larauche M., Bradesi S., Million M. et al. Corticotropin-releasing factor type 1 receptors mediate the visceral hyperalgesia induced by repeated psychological stress in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2008; 294: G1033-40.
22. Locke G.R. 3rd, Yawn B.P., Wollan P.C. et al. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 1025-3.
23. Mayer E.A. Spinal and supraspinal modulation of visceral sensation. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: iv69-72; discussion iv6.
24. Mazur M., Furgala A., Jablonski K. et al. Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. *J. Physiol. Pharmacol*. 2007; 58 Suppl 3: 131-9.
25. Ohman L. and Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig. Liver. Dis*. 2007; 39: 201-15.
26. Pincus D., Magitsky L. Anatomy, physiology, and elementary pharmacology of the autonomic nervous system. *Int. Anaesthesiol. Clin.*- 1989.- Vol.27.- P. 219-233.
27. Saito Y.A., Talley N.J., L J.M. et al. The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003; 15: 687-94.
28. Sandler R.S., Drossman D.A., Nathan H.P. et al. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterology*. 1984; 87: 314-8.
29. Siegrist J., Starke D., Chandola T. et al. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc. Sci. Med.* - 2004. - Vol. 58. - P. 1483-99.
30. Talley N.J., Gabriel S.E., Harmsen W.S. et al. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1736-41.
31. Vrijkotte T.G.M., van Doornen L.G.P., de Geus E.J.C. Work Stress and Metabolic and Hemostatic Risk Factors. *Psychosom. Med.* - 1999. - Vol. 61. - P. 796-805.

Интеграл факторов риска как предиктор развития венозных тромбоэмболических осложнений

В.Е. Баринов^{1,3}, В.В. Бояринцев¹, Е.И. Брехов², К.В. Лобастов^{1,3}, И.В. Счастливцев^{1,3}, С.Н. Цаплин^{1,3}

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ³ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Цель настоящего исследования – выявить суммарную роль предикторов развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов из группы высокого риска на фоне реализации стандартных профилактических протоколов. В исследование было включено 140 пациентов с общехирургической (67 случаев) или нейрохирургической (73 случая) патологией. Всем пациентам выполнялось «большое» оперативное вмешательство продолжительностью от 1 до 8 ч. На фоне стандартных профилактических мероприятий «свежий» венозный тромбоз был зарегистрирован у 39 (27,9%) пациентов. Наиболее значимым предиктором развития послеоперационных венозных тромбозов оказалось суммарное количество традиционных для венозных тромбоэмболических осложнений факторов риска. При анализе обнаружено, что у пациентов с наличием не более 2 факторов риска венозные тромбозы развились лишь в 3,3% случаев, а при наличии 3 и более факторов частота их обнаружения достоверно повышалась в 10 раз – до 34,5%.

Ключевые слова: предикторы развития, факторы риска, послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения, венозный тромбоз.

The aim of the present study was to define a summarized role of predictors for postoperative venous thrombosis in patients from the high risk group so as to apply standard prophylactic protocols.

140 patients were taken into the study: 67 with general surgical pathology and 73 with neurosurgical pathology. All patients had a "large" surgical intervention for 1-8 hours.

Under the standard prophylactic measures a "fresh" venous thrombosis was revealed in 39 (27.9%) patients. The most valuable predictor for postoperative venous thrombosis was a summarized number of traditional risk factors for thromboembolytic complications. The analysis performed has revealed that in patients with 2 and less factors the venous thrombosis was met only in 3.3% of cases, while in patients with 3 and more factors it was met much more often up to 10 folds - 34.5%.

Key words: predictors, risk factors, postoperative thromboembolytic complications, venous thrombosis

В настоящее время проблема профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включая венозные тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), является крайне актуальной, частота их развития неуклонно увеличивается [12]. Это может быть связано как с недостаточной практической реализацией профилактических подходов, так и с ростом числа пациентов из группы высокого риска развития ВТЭО, у которых традиционные превентивные методики оказываются недостаточно эффективными [1, 4]. В связи с чем изучение суммарной роли предикторов ВТЭО представляется важной задачей.

Цель исследования – изучить суммарную роль предикторов развития послеоперационных ВТЭО у пациентов из группы высокого риска на фоне реализации стандартных профилактических протоколов.

Материалы и методы

Для достижения указанной цели было проведено проспективное обсервационное клиническое исследование. Критерии включения: возраст старше 40 лет, перенесенное «большое» хирургическое вмешательство, высокий риск ВТЭО в послеоперационном периоде. Критерии исключения: необхо-

димость применения лечебных доз прямых антикоагулянтов, постоянный дооперационный прием антикоагулянтов, коагулопатия, тромбоцитопения, геморрагический синдром (не связанные с ДВС-синдромом), перенесенная парциальная окклюзия нижней полой вены, инфекции мягких тканей нижних конечностей, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9 или более 1,3, летальный исход в течение первых 5 сут наблюдения. Риск ВТЭО стратифицировали в соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями...» [3], а под «большим» хирургическим вмешательством понимали оперативное пособие продолжительностью более 60 мин под эндотрахеальным наркозом.

В исследование было включено 140 пациентов: 68 мужчин и 72 женщины в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст – $62,9 \pm 12,2$ года) с общехирургической (67 случаев) или нейрохирургической (73 случая) патологией (табл. 1). Всем пациентам выполнялось «большое» оперативное вмешательство продолжительностью от 1 до 8 ч (в среднем $3,0 \pm 1,5$ ч), что представлено в табл. 2.

Перед включением в исследование всем пациентам проводили клинико-инструментальное и лабораторное обследование, ориентированное на активное выявление факторов риска ВТЭО, включая

Таблица 1

Распределение пациентов по характеру основного заболевания

| Характер основной патологии | n |
|--|-----|
| Опухоль головного мозга и мозговых оболочек | 7 |
| Паренхиматозное внутричерепное кровоизлияние | 24 |
| Нетравматическое субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние | 23 |
| Травматическое внутричерепное кровоизлияние | 19 |
| Гангрена тонкой кишки различной этиологии | 12 |
| Разлитой фибринозно-гнойный перитонит различной этиологии | 13 |
| Злокачественные новообразования пищеварительного тракта | 38 |
| Проникающие ранения органов грудной и брюшной полости | 4 |
| Всего ... | 140 |

Таблица 2

Характеристика выполненных оперативных вмешательств

| Характер перенесенного оперативного вмешательства | n |
|---|-----|
| Костно-пластическая трепанация, удаление внутричерепной опухоли | 7 |
| Костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы | 22 |
| Костно-пластическая или фрезевая трепанация, удаление гематомы | 34 |
| Наружное вентрикулярное дренирование | 10 |
| Лапаротомия с резекцией отделов пищеварительного тракта | 44 |
| Лапаротомия с удалением воспаленного органа | 9 |
| Лапаротомия с наложением дигестивного анастомоза | 10 |
| Лапаротомия и/или торакотомия, восстановление целостности паренхиматозных органов | 4 |
| Всего ... | 140 |

дуплексное ангиосканирование с цветовым картированием кровотока в первые 12 ч после оперативного вмешательства.

При целенаправленном обследовании пациентов была выявлена представленная в табл. 3 распространенность традиционных факторов риска ВТЭО. Всего у больных, помимо перенесенного «большого» оперативного вмешательства, обнаруживали от 1 до 6 дополнительных факторов риска (в среднем $3,4 \pm 1,1$).

У большинства наблюдаемых пациентов имелось сочетание сразу нескольких предрасполагающих к венозному тромбозу факторов, при этом 3 фактора и более отмечалось у 78,6% больных.

Всем пациентам проводили комплексную профилактику ВТЭО, которая включала в себя использование прямых антикоагулянтов и эластичную компрессию. Эластичную компрессию нижних конечностей проводили с использованием госпи-

Таблица 3

Распространенность факторов риска ВТЭО у наблюдаемых пациентов

| Фактор риска | Всего | |
|--|-------|------|
| | n | % |
| Возраст старше 60 лет | 87 | 62,1 |
| Избыточная масса тела и ожирение | 35 | 25,0 |
| Хронические заболевания вен | 34 | 24,3 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 17 | 12,1 |
| Постельный режим более 3 сут | 125 | 89,3 |
| Сепсис | 50 | 35,7 |
| Перенесенные ВТЭО | 3 | 2,1 |
| Онкопатология | 44 | 31,4 |
| Парезы и параличи | 61 | 43,6 |
| Катетеризация общей бедренной вены | 16 | 11,4 |
| Одновременное наличие 3 и более факторов риска | 110 | 78,6 |

тального противоэмболического трикотажа с давлением 18–21 мм рт.ст. на уровне лодыжки в 45,7% случаев, а у оставшихся 54,3% пациентов применяли компрессионный бандаж из бинтов длиной растяжимости.

Прямые антикоагулянты в стандартных профилактических дозах [гепарин 5000 ЕД п/к 3 раза в день, эноксапарин 40 мг (4000 ЕД) п/к 1 раз в день, надропарин 0,6 мл (5700 ЕД) п/к 1 раз в день] начинали вводить либо с 1-х суток послеоперационного периода (через 6 ч после операции для или в течение 12–24 ч для низкомолекулярного гепарина) в 49,3% случаев (у пациентов преимущественно общехирургического профиля). У 31,4% пациентов первую инъекцию препарата производили на 2–5-е сутки послеоперационного периода в связи с нестабильностью гемостаза в зоне оперативного вмешательства. В отдельных случаях (19,3%) у пациентов имелся крайне высокий риск геморрагических осложнений, что требовало отказа от введения гепаринов на протяжении всего срока наблюдения. Отсроченное введение антикоагулянтов и отсутствие фармакопрофилактики были характерны преимущественно для нейрохирургических больных. В большинстве случаев использовали мини-дозы нефракционированного гепарина (74,3%), реже применяли низкомолекулярный гепарин (25,7%). Следует отметить, что все пациенты были оперированы в экстренном порядке, что препятствовало использованию фармакопрофилактики в предоперационном периоде.

Конечным результатом исследования было наличие или отсутствие эпизода ВТЭО на стационарном этапе лечения. Положительным ре-

результатом считали отсутствие признаков «свежего» венозного тромбоза при ультразвуковом ангиосканировании, отсутствие признаков ТЭЛА при эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии легких, отсутствие признаков ВТЭО при аутопсии у погибших пациентов. Под «свежим» тромбозом понимали поражение новых венозных сегментов у пациентов с выявленным при первичном обследовании тромботическим процессом и любую тромботическую окклюзию у пациентов, не имевших таковой при первичном обследовании.

Результаты и обсуждение

Острый венозный тромбоз при первичном ангиосканировании был обнаружен у 45 пациентов, из которых в 15 случаях были назначены лечебные дозы прямых антикоагулянтов, а в 5 случаях выявлены противопоказания к фармакотерапии, которые сочетались с высокой опасностью легочной эмболии, что потребовало имплантации кава-фильтра. Эти 20 больных не были включены в исследование в соответствии с критериями исключения. В оставшихся 25 случаях пациенты имели высокий риск геморрагических осложнений и низкий риск легочной эмболии, поэтому были включены в исследование. Им назначали стандартные профилактические дозы гепаринов в сочетании с эластичной компрессией и активным ультразвуковым скринингом.

На фоне проведенных стандартных профилактических мероприятий «свежий» венозный тромбоз был зарегистрирован у 39 пациентов, что составило 27,9% (95% ДИ 20,5–35,3%). Проксимальная тромботическая окклюзия наблюдалась у 12 больных (8,6%; 95% ДИ 3,9–13,2%), а легочная эмболия – в 13 случаях (9,3%; 95% ДИ 4,5–14,1%).

Дистальная тромботическая окклюзия наблюдалась в 77,8% (95% ДИ 66,7–88,9%) случаев. При этом более чем в половине наблюдений регистрировали изолированный тромбоз мышечных вен икры (вен и синусов икроножной и камбаловидной мышц), частота которого составила 55,6% с 95% ДИ 42,3–68,9%. Общая вовлеченность мышечных вен икры в патологический процесс составила 85,1% (95% ДИ 75,6–94,6%).

Проксимальный венозный тромбоз наблюдали у 12 пациентов: в 9 случаях он являлся продолжением тромботического процесса вен голени и в 2 случаях локализовался исключительно в илеофemorальном сегменте. При этом у 8 пациентов он носил окклюзивный характер, у 4 – неокклюзивный, причем в 3 случаях обнаруживалась флотирующая головка тромба протяженностью более 4 см, что потребовало имплантации кава-фильтра в двух случаях и перевязки поверхностной бедренной вены у 1 больного. У 1 пациента «свежий» проксимальный тромбоз был представлен варикотромбофлебитом

ствола БПВ, что потребовало выполнения кроссэктомии.

Из 25 пациентов с первично выявленным до начала наблюдения венозным тромбозом, в 10 случаях (40%; 95% ДИ 20,8–59,2%) отмечено появление признаков свежей тромботической окклюзии. У 6 пациентов наблюдали поражение новых, не связанных с первичной локализацией, венозных сегментов (в том числе контралатеральной конечности), у 2 пациентов отметили рост тромбоза в проксимальном направлении, а в 2 случаях наблюдали сочетание нарастания уровня тромбоза с поражением вен противоположной конечности.

Общая летальность в исследуемой группе составила 30,7% (95% ДИ 23,1–38,3%), при этом ТЭЛА-ассоциированная летальность оказалась равна 9,3% (95% ДИ 4,5%–14,1%), а ТЭЛА-неассоциированная – 21,4% (95% ДИ 14,6–28,2%).

Проведен анализ предикторов ВТЭО. Влияние каждого фактора риска на вероятность развития послеоперационного венозного тромбоза, оцененное методом логистического регрессионного анализа, приведено в табл. 4 в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом и его статистической значимостью. Для предикторов, имеющих нулевое или стопроцентное значение частоты ВТ, отношение шансов рассчитывали с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 .

Таким образом, наиболее значимыми предикторами развития послеоперационного венозного тромбоза у указанной категории пациентов явились: суммарное количество дополнительных факторов риска, наличие парезов и параличей, сепсиса, хронической сердечной недостаточности, длительность нахождения в реанимационном отделении, принадлежность к мужскому полу, длительный постельный режим, наличие анамнестических указаний на перенесенные венозные тромбозы, нейрохирургический профиль пациентов и катетеризация бедренной вены. Было выявлено, что наличие активного онкологического процесса снижает риск развития венозного тромбоза на фоне проводимой профилактики. В то же время сроки и характер использования стандартных фармакологических средств профилактики и эластичной компрессии не оказали ожидаемого эффекта.

С использованием всех указанных ранее (табл. 4) предикторов развития послеоперационных ВТЭО методом бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором наиболее значимых факторов риска была сформирована модель прогнозирования развития венозного тромбоза у исследуемых пациентов с предсказательной способностью 80,7% (85,1% позитивного и 69,2% негативного предсказания). Для модели были автоматически определены следующие предикторы: суммарное количество факторов риска, реанимационный койко-день,

Таблица 4

Значимость предикторов развития послеоперационного венозного тромбоза

| Предиктор | <i>p</i> | ОШ | 95% ДИ |
|--|----------|-------|--------------|
| Суммарное количество дополнительных факторов риска | <0,0001 | 2,899 | 1,869-4,495 |
| Парезы и параличи | <0,0001 | 7,527 | 3,196-17,726 |
| Сепсис | <0,0001 | 4,615 | 2,107-10,112 |
| Онкопатология | 0,001 | 0,076 | 0,017-0,033 |
| Реанимационный койко-день | 0,001 | 1,069 | 1,029-1,111 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 0,001 | 6,220 | 2,112-18,232 |
| Мужской пол | 0,003 | 3,293 | 1,498-7,237 |
| Постельный режим более 3 сут | 0,011 | 1,453 | 1,292-1,636 |
| Анамнез ВТЭО* | 0,020 | 1,083 | 0,989-1,186 |
| Нейрохирургический профиль | 0,035 | 2,298 | 1,062-4,973 |
| Катетер в центральной вене нижней конечности | 0,042 | 3,000 | 1,038-8,667 |
| Хронические заболевания вен | 0,124 | 1,905 | 0,838-4,329 |
| Характер эластичной компрессии | 0,286 | 0,663 | 0,312-1,410 |
| Исходная тяжесть состояния, баллы по шкале SAPS | 0,293 | 1,014 | 0,988-1,040 |
| Исходный тромбоз глубоких вен | 0,319 | 1,594 | 0,637-3,986 |
| Возраст | 0,329 | 1,016 | 0,985-1,047 |
| Избыточная масса тела и ожирение | 0,447 | 0,707 | 0,289-1,728 |
| Характер используемых антикоагулянтов | 0,447 | 0,796 | 0,442-1,432 |
| Длительность операции | 0,770 | 0,963 | 0,747-1,241 |
| Наличие фармакопрофилактики | 0,943 | 1,019 | 0,602-1,726 |

Примечание. * ОШ рассчитано методом таблиц сопряженности, *p* оценено по критерию χ^2 .

мужской пол и наличие активного онкологического процесса. Характеристика переменных представлена в табл. 5.

Из результатов регрессионного анализа следует, что принадлежность к мужскому полу повышает ве-

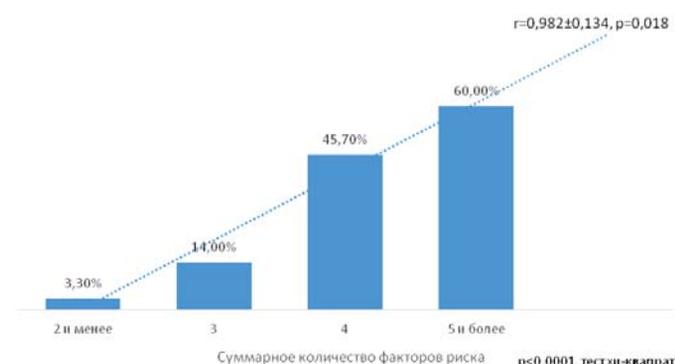


Рис. 1. Взаимосвязь между частотой выявления послеоперационных венозных тромбозов и суммарным количеством факторов риска.

роятность развития венозного тромбоза примерно в 6 раз, каждый дополнительный день, проведенный в ОРИТ, увеличивает риск ВТ примерно в 1,03 раза, а каждое дополнительное предрасполагающее к тромбозу состояние повышает вероятность его развития примерно в 4 раза. В то же время наличие активного онкологического процесса снижает риск развития послеоперационного венозного тромбоза примерно в 8 раз. Между тем следует иметь в виду, что указанные предикторы имеют отношение лишь к данной выборке – стационарным пациентам с высоким риском развития послеоперационных ВТЭО, которым проводится стандартная комплексная профилактика, поэтому они в определенной степени отличаются от традиционных эпидемиологических и популяционных данных.

На основании полученных результатов был проведен более подробный анализ наиболее значимых предикторов венозного тромбоза.

Наиболее значимым предиктором развития послеоперационных венозных тромбозов ($p < 0,0001$) у исследуемой группы пациентов оказалось суммарное количество традиционных для ВТЭО факторов риска. Подробная характеристика взаимосвязи между количеством факторов риска и выявлением венозного тромбоза представлена на рисунке. При анализе всей выборки обнаружено, что у пациентов, имевших 2 фактора риска и менее, венозные тромбозы развились лишь в 3,3% (95% ДИ 1,37–7,7%) случаев, а при наличии 3 и более факторов частота их обнаружения достоверно повышалась в 10 раз – до 34,5% (95% ДИ 27,1–42,7%, $p < 0,001$).

Таблица 5

Характеристика переменных уравнения логистической регрессии, описывающего вероятность развития ТГВ у хирургических пациентов из категории высокого риска

| Предиктор | <i>B</i> | Стандартная ошибка | <i>p</i> | ОШ | 95% ДИ |
|-------------------------------------|----------|--------------------|----------|-------|--------------|
| Мужской пол | 1,835 | 0,578 | 0,002 | 6,267 | 2,017-79,473 |
| Реанимационный койко-день | 0,032 | 0,018 | 0,072 | 1,033 | 0,997-1,069 |
| Суммарное количество факторов риска | 1,359 | 0,295 | <0,0001 | 3,894 | 2,182-6,949 |
| Онкопатология | -2,063 | 0,876 | 0,018 | 0,127 | 0,023-0,707 |

Как видно на рисунке, каждый дополнительный фактор риска прогрессивно увеличивает частоту выявления венозных тромбозов. Наличие 3 факторов увеличивает частоту венозных тромбозов примерно в 4,2 раза, 4 факторов – в 13,8 раза, а 5 и более – в 18 раз. При анализе взаимосвязи была обнаружена очень сильная прямая достоверная корреляция между суммарным количеством факторов риска и частотой развития тромбоза ($r=0,982\pm 0,134$, $p=0,018$) и слабая достоверная прямая корреляция между суммарным количеством факторов риска и общим числом развившихся венозных тромбозов ($\tau=0,466\pm 0,073$, $p<0,0001$).

По данным литературы, пациенты с высоким и крайне высоким риском венозных тромбоемболий составляют до 41% популяции хирургического стационара [6]. Между тем категория высокого риска весьма неоднородная. В соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями...» [3] к этой группе относятся все пациенты старше 60 лет, перенесшие большое хирургическое вмешательство, а также пациенты в возрасте 40–60 лет с дополнительными факторами риска после аналогичной операции. Между тем риск венозных тромбоемболий у пациента 61 года после открытой холецистэктомии продолжительностью 65 мин и пациента 78 лет с внутримозжечковым кровоизлиянием, перенесшего интракраниальное вмешательство длительностью более 5 ч, находящегося 5 дней в отделении реанимации в бессознательном состоянии на аппарате ИВЛ и имеющего паралич нижних конечностей, в реальности не может быть одинаковым. Именно поэтому вопрос индивидуальной стратификации риска развития ВТЭО на протяжении многих лет остается актуальной проблемой.

Учет интеграла факторов риска у конкретного пациента является краеугольным камнем индивидуальной модели оценки вероятности развития венозного тромбоза. В нашей работе выявлен кумулятивный эффект нескольких предрасполагающих состояний, увеличивающих частоту выявления венозных тромбозов, что совпадает с ранее опубликованными исследованиями [5, 7, 8, 10, 11, 13]. По нашим данным, каждый дополнительный фактор риска прогрессивно увеличивает частоту выявления венозных тромбозов. Результаты проведенного исследования показали четкую корреляцию между суммарным количеством факторов риска и частотой (абсолютным количеством) венозных тромбозов.

Известно, что венозный тромбоз в послеоперационном периоде имеет яркие клинические проявления лишь в 10% случаев, а в большинстве случаев течет бессимптомно [2]. Это диктует необходимость применения инструментальных методов его верификации, в том числе в порядке

скрининга. Между тем проведенные исследования показывают, что при относительно небольшой частоте развития ВТЭО на фоне проведения профилактических мероприятий рутинное применение трудоемкого и дорогостоящего ангиосканирования нецелесообразно в связи с отсутствием экономических преимуществ [9]. Это обуславливает необходимость четкого выделения подгрупп пациентов, наиболее склонных к развитию ВТЭО, для проведения активного мониторинга состояния венозной системы. Из результатов выполненного исследования следует вывод, что активный инструментальный скрининг показан для подгруппы пациентов с крайне высоким риском развития послеоперационных ВТЭО, который верифицируется внутри группы высокого риска при наличии 3 и более индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний, в течение первых 2 нед после операции, особенно в период проведения интенсивной терапии в ОРИТ.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного обсервационного исследования была выявлена частота развития послеоперационных ВТЭО среди группы высокого риска, которая достоверно коррелировала с суммарным количеством индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний.

У пациентов из группы высокого риска, получающих стандартную профилактику, риск ВТЭО значительно повышается при наличии 3 и более индивидуальных факторов риска.

Литература

1. Баешко А.А., Шорох Г.П., Сысов А.В. Риск и профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей в абдоминальной хирургии. *Вест. хирургии им. Грекова*, 1996, 155:3, 34–39.
2. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоемболизм: лечение и профилактика. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2005. Т. 7. № 1.
3. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология* 2010; 1:2: 5–6.
4. Стойко Ю.М., Замятин М.Н. Современные возможности профилактики тромбоемболических осложнений у пациентов с высоким и очень высоким риском. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2007, №2. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/surgery/article/6899>.
5. Abdel-Razeq H., Albadainah F., Hijjawi S., Mansour A., Treish I. Venous thromboembolism (VTE) in hospitalized cancer patients: prophylaxis failure or failure to prophylax. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31(1): 107–12.
6. Anderson F.A. Jr., Zayaruzny M., Heit J.A., Fidan D., Cohen A.T. Estimated annual numbers of US acute-care

hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(9): 777-82.

7. Flordal P.A., Bergqvist D., Burmark U.S., Ljungström K.G., Törngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur. J. Surg.* 1996; 162(10): 783-9.

8. Hanson S.J., Punzalan R.C., Greenup R.A., Liu H., Sato T.T., Havens P.L. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *J. Trauma.* 2010; 68(1): 52-6.

9. Harris L.M., Curl G.R., Booth F.V. et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26: 764-769.

10. Mommertz G., Sigala F., Glowka T.R. et al. Differences of venous thromboembolic risks in vascular general and trauma surgery patients. *J. Cardiovasc. Surg.* 2007; 48: 727-733.

11. Nicolaides A.N., Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides A., editor. *Thromboembolism Etiology. Advances in Prevention and Management.* Baltimore, MD: University Park Press; 1975: 193-204.

12. Stein P.D., Matta F., Dalen J.E. Is the campaign to prevent VTE in hospitalized patients working? *Chest.* 2011; 139(6): 1317-21.

13. Wheeler H.B., Anderson F.A. Jr., Cardullo P.A. et al. Suspected deep vein thrombosis. Management by impedance plethysmography. *Arch Surg.* 1982; 117: 1206-1209.

Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам

В.А. Божедомов^{1,2,3}, И.М. Рохликов⁴, А.А. Третьяков⁵

¹ФБГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, ²ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», ³ФПКМР ГБОУ ВПО «РУДН»; ⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №68» и ⁵ГБУЗ «Городская поликлиника №3» Департамента здравоохранения города Москвы

Статья посвящена клиническим и организационно-методическим аспектам ведения бездетных пар с предполагаемым мужским фактором. Предложена трехуровневая система обеспечения лечебно-диагностического процесса. Отражены современные требования к оснащению андрологических лабораторий и методам оценки качества спермы. Обосновано выделение трех этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции у мужчин.

Ключевые слова: бездетный брак, мужское бесплодие, лечение бесплодия, сперма, простатит, варикоцеле, фрагментация ДНК, оксидативный стресс, вспомогательные репродуктивные технологии.

The article is devoted to clinical and organizational aspects in helping childless couples with the supposed male factor. A three-stage system for curative-diagnostic process is proposed by the authors. Modern demands to the equipment of andrologic laboratories and to the techniques of sperm quality evaluation are described. The authors have backgrounded their idea to have a three-stage complex prophylactics of reproductive function disorders in males.

Key words: childless couple, male infertility, infertility treatment, sperm, prostatitis, varicocele, DNA fragmentation, oxidative stress, additional reproductive technologies

По данным Всемирной организации здравоохранения, 10–20% супружеских пар репродуктивного возраста страдают от отсутствия детей и в половине случаев причиной бесплодия является та или иная патология у мужчины [28]. Учитывая неблагоприятную демографическую ситуацию в России, эта проблема требует особого внимания всех ответственных специалистов, занимающихся вопросами репродукции: урологов-андрологов, гинекологов, эмбриологов, эндокринологов. Статья посвящена рассмотрению основных вопросов этиопатогенеза, диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции мужчин на основе междисциплинарного подхода с учетом организационно-методических аспектов.

Этиопатогенез. Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Собственный опыт и данные литературы обобщены нами в табл. 1 и 2.

Из представленных данных видно, что в недавнем прошлом в России существенно чаще, чем в странах Европы и Америки, причиной снижения качества спермы мужчин были инфекционно-воспалительные и аутоиммунные процессы в репродуктивной системе, вредные факторы внешней среды и образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем и др.).

Важно, что одни и те же факторы риска в зависимости от генетических особенностей мужчин

могут либо снижать фертильность, либо нет. Например, в качестве предрасполагающих факторов бесплодия при варикоцеле описаны мутации некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, Ваk, р53 и ряда других факторов, противостоящих оксидативному стрессу и нарушающих соотношение пролиферация/апоптоз, аутоиммунные реакции против сперматозоидов [3, 12, 16, 18]. Факто-

Таблица 1

Этиология и распространенность различных форм мужского бесплодия, %

| Причины бесплодия | WHO, 2000 (n=7053) | Е. Nieschlag, H.M. Behre (Eds.), 2010 (n=12945) | В.А. Божедомов и соавт., 2004 (n=2800) |
|--|--------------------|---|--|
| Сексуальные дисфункции | 1,7 | 2,4 | 0,5 |
| Урогенитальные инфекции | 6,6 | 9,3 | 32,0 |
| Врожденные аномалии развития (гермафродитизм, крипторхизм и др.) | 2,1 | 11,2 | 7,2 |
| Действие неблагоприятных внешних факторов | 2,6 | - | 7,0 |
| Варикоцеле | 12,3 | 14,8 | 27,4 |
| Эндокринные нарушения | 0,6 | 10,1 | 2,5 |
| Иммунологический фактор | 3,1 | 3,9 | 17,5 |
| Другие нарушения | 3,0 | 8,5 | 5,0 |
| Идиопатические нарушения | 75,1 | 30,0 | 38,0 |

Таблица 2

Причины снижения мужской репродуктивной функции

| | |
|--|---|
| Нарушения эякуляции | <ul style="list-style-type: none"> • анэякуляция • ретроградная эякуляция • сексуальная дисфункция |
| Воздействия окружающей среды | <ul style="list-style-type: none"> • перегревание • психологические стрессы • вибрация • неионизирующее электромагнитное излучение (СВЧ, мобильные телефоны) • вредные привычки <ul style="list-style-type: none"> - курение - злоупотребление алкоголем - ожирение - сидячий образ жизни - опиаты (героин, морфин, метадон) • химическое загрязнение <ul style="list-style-type: none"> - тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть) - синтетические эстрагены (диэтилстильбестрол, пероральные контрацептивы) - эфиры гликолевой кислоты, входящие в состав лаков и красок (2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол) - пестициды (дибромхлорпропан, этилендибромид) - растворители (дисульфид углерода) - хлорорганические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны) • ятрогенные (вызванные различными методами лечения) <ul style="list-style-type: none"> - химиотерапия (цитостатики) - ионизирующее облучение - лекарственные средства (циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, нитрофурантоин, нирадозол, колхицин) - экзогенные гормоны (кортикостероиды, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, анаболические стероиды, гестагены) - антиандрогены (бикалутамид, финастерид и др.) • хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия) |
| Приобретенные | <ul style="list-style-type: none"> • тестикулярные травмы • инфекции • простатит • эпидидимит • орхит • рак яичка • системные заболевания (диабет, ХПН) • гипотиреоз • аутоиммунные реакции против сперматозоидов • злокачественные новообразования • возраст (старше 40 лет) |
| Анатомические | <ul style="list-style-type: none"> • варикоцеле • обструктивная азооспермия • недоразвитие семявыносящего протока • недостаточность придатка яичка |
| Аномалии развития и строения | <ul style="list-style-type: none"> • специфические генетические синдромы <ul style="list-style-type: none"> - синдром Клайнфельтера - муковисцидоз - микроделеции Y хромосомы - транслокации хромосом • крипторхизм • недостаточность половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм) • синдром клеток Сертоли • нарушение транспорта спермы (парез семявыносящих путей) |
| Нарушения качества спермы | <ul style="list-style-type: none"> • гипосперматогенез (арест сперматогенеза) • аномалии строения сперматозоидов |
| Гормональные причины и нечувствительность к андрогенам | <ul style="list-style-type: none"> • гипогонадотропный гипогонадизм • гиперпролактинемия • синдром нечувствительности к андрогенам |
| Идиопатические причины | <ul style="list-style-type: none"> • полиморфизм генов и точечные мутации? (ubiquitin protease 26 gene, polymorphisms in the oestrogen receptor gene, polymorphisms of the gonadotrophin-regulated testicular helicase gene, UTP14c, SPAG16L, BGR-like gene, SPO11, EIF5A2, ACT, N322 H variant of the BRCA2 gene, heat shock transcription factor in AZFb, Cys-189-Thr и др.) |

рами риска развития бесплодия при хроническом простатите является присутствие в сперме Anaegococcus, нарушение равновесия активация/апоптоз спермальных лейкоцитов, степень гиперпродукции активных форм кислорода, сочетание с синдромом раздражения толстой кишки и др. [4, 10, 19].

В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов – причина не только отсутствия беременности, но также нарушений развития зародыша, врожденных аномалий и даже рака у детей [11, 20, 21, 24]. В основе этого – нарушения структуры хроматина сперматозоидов [2, 21, 24]. Вероятность оплодотворения *in vivo* и при внутриматочной инсеминации близка к нулю, если количество сперматозоидов с повреждением (фрагментацией) ДНК превышает 25–30%; до 40% выкидышей может быть предсказано с помощью оценки целостности спермальной ДНК. Между фрагментацией ДНК и процентом патологических форм имеется положительная корреляция, с подвижностью – отрицательная, но повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при «нормозооспермии» [2, 21, 22, 24, 26].

Различные функциональные характеристики сперматозоидов, нарушение которых приводит к снижению фертильности и аномалиям развития зародыша, отражены на рисунке.

Обследование мужчин из вынужденно бездетных пар

Стандартизированный подход к обследованию пациентов, четкие принципы и алгоритм диагностики причин, лежащих в основе бесплодия, описаны в руководстве ВОЗ [28], уточнены и дополнены в последующих руководствах и монографиях [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Причины в большинстве случаев (в 60–70%) удается выявить при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, проведении анализа спермы, специальных гормональных, генетических, микробиологических и других исследований. В частности, в соответствии с совре-

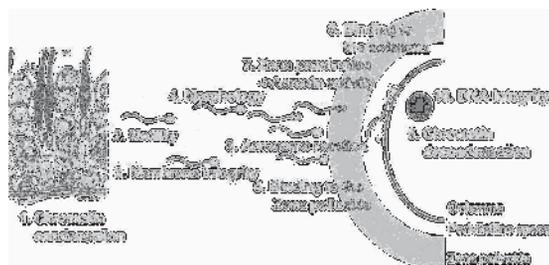


Рисунок. Показатели функции сперматозоидов, характеризующие фертильность мужчин.

менными требованиями, андрологическая лаборатория должна выполнять анализ спермы, включающий оценку жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, активные формы кислорода), антиоксидантной активности эякулята, повреждений ДНК сперматозоидов, антиспермальных антител (АСАТ), делать анализ постэякуляторной мочи, оценивать взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью и другие функциональные тесты [23, 27].

Естественно, объем обследования и методическая оснащенность лабораторий должны отличаться в различных ЛПУ. По нашему мнению, с позиций организации здравоохранения можно выделить три уровня обследования и, соответственно, оснащения.

Первый является обязательным для всех ЛПУ, имеющих в своем составе кабинет уролога. Он включает:

- первичное обследование мужчины, обратившегося к урологу поликлиники в связи с отсутствием желаемой беременности у постоянной половой партнерши (жалобы, анамнез, физикальное обследование);
- выполнение минимального лабораторного обследования мужчины, планирующего отцовство (анализы крови на ВИЧ с согласия пациента, вирусные гепатиты В и С, сифилис, мазок из уретры);
- УЗИ органов мошонки, предстательной железы и семенных пузырьков.

Второй является обязательным для всех ЛПУ, в той или иной форме занимающихся проблемой бесплодного брака – андрологических кабинетов окружных (кустовых, районных и т.п.) урологических амбулаторно-поликлинических отделений, в том числе системы УД Президента РФ, консультаций «Брак и семья», центров планирования семьи и репродукции. Он включает:

- стандартную спермограмму, в том числе окраску сперматозоидов специальными красителями и «строгую» оценку морфологии;
- определение АСАТ на подвижных сперматозоидах (MAR- или ИВТ-тест);
- выявление инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта (лейкоциты в сперме и секрете простаты, при необходимости –

микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование на инфекции);

- гормональные (определение фолликулостимулирующего гормона, пролактина, ингибина В, тестостерона, андрогенсвязывающего глобулина и др.).

Это позволяет выделить группу мужчин с нарушениями качества спермы и направить их для более углубленного обследования в специализированные клиники третьего уровня, где должны быть проведены дополнительные исследования:

- генетические (кариотипирование, диагностика микроделеций и точечных мутаций AZF, муковисцидоза, полиморфизма рецепторов андрогенов и др.);
- биохимические исследования эякулята (фруктоза, цитрат, цинк, альфа-гликозидаза, акрозин и др.);
- оценка взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью *in vivo* и *in vitro*;
- гипоосмотический тест;
- оценка акросомой реакции (иммунофлюоресценция, проточная цитометрия);
- измерение продукции активных форм кислорода (хемилюминесценция);
- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);
- оценка нарушений упаковки и конденсации хроматина (СМАЗ, АВ, АО);
- комплексное исследование «отмытых» в градиенте Перкола сперматозоидов.

Урологи-андрологи кабинетов второго и третьего уровней должны владеть специальными теоретическими знаниями и практическими навыками, позволяющими целенаправленно выявлять патологические состояния, приводящие к снижению фертильности мужчины, назначать соответствующую терапию, при необходимости выполнять оперативные пособия, а также проводить отбор пациентов для применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость.

Сохранение и восстановление репродуктивной функции мужчин

Рекомендации по лечению мужчин из бездетных пар представлены во многих руководствах, монографиях и статьях [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Но имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы и недостаточно надежны с точки зрения доказательной медицины. Стандарты помощи бездетным парам с мужским фактором не существуют ни в одной стране мира.

По нашему мнению, ведение мужчин из бездетных пар следует рассматривать в виде трех взаимос-

взаимных этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

I этап: первичная профилактика - устранение потенциально вредных факторов окружающей среды, работы и образа жизни (см. табл. 2). При некоторых аномалиях, например крипторхизме, травмах, инфекциях, действии токсических веществ и лекарственных препаратов, бесплодие можно предотвратить.

Для восстановления фертильности мужчин необходимо:

- наладить нормальный ритм труда и отдыха, полноценное питание, лечение сопутствующих заболеваний, ритм половой жизни;
- исключить перегревание, снизить физические нагрузки при занятиях экстремальными видами спорта;
- устранить факторы, вызывающие депрессию, состояние страха, неврозы.

Выполнение этих условий во многих случаях способствует улучшению показателей спермограммы.

II этап: вторичная профилактика – адекватное обследование и патогенетическое лечение.

Методы обследования, необходимые для постановки обоснованного диагноза, описаны выше.

В ряде случаев возможно **этиотропное лечение**: при инфекционно-воспалительных заболеваниях, варикоцеле, непроходимости семявыносящего тракта, гиперпролактинемии при опухолях гипофиза и др. [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21].

Во многих случаях возможно **патогенетическое лечение**: при гипогонадотропном гипогонадизме, оксидативном стрессе, секреторной недостаточности дополнительных половых желез, сексуальной и эякуляторной дисфункции и др. [1, 5, 6, 8, 11, 17, 20, 21].

Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин неясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют так называемую эмпирическую терапию: карнитины, витамины А, В и С, калликреин, инозин, альфа-адренергические агонисты (клонидин), альфа-блокаторы (буназозин) и др. [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена, но опыт показывает, что эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если удается понять реальный патогенез ухудшения качества спермы. Например, антиоксиданты при оксидативном стрессе; антиэстрогены – при сниженном уровне гонадотропинов и наличии ответа гипофиза; карнитины, фруктоза, лимонная кислота – при функциональной недостаточности придатка яичек, семенных пузырьков и простаты.

В ряде случаев этиопатогенетическое лечение кажется невозможным: при врожденном отсут-

ствии семявыносящего протока, после лечения онкологических заболеваний цитостатиками, при микроделеции в локусе AZFc и других генетических нарушениях, приводящих к гипосперматогенезу. В этом случае рекомендованы методы ВРТ, в первую очередь интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

В последние годы появились биомедицинские клеточные технологии, которые позволяют снять блок сперматогенеза – так называемый арест сперматогенеза – и на некоторое время обеспечить его завершение до образования зрелых сперматозоидов [8]. Однако первопричина – генетические нарушения – при этом не устраняется и сперматозоиды могут передать потомству дефектный ген.

Продолжительность этиопатогенетического и эмпирического лечения не должна быть больше 1–2 лет. В случаях, когда этиопатогенетическое лечение оказалось неэффективным (или невозможным), используют **симптоматическое лечение**. Применительно к лечению мужского бесплодия это методы ВРТ, в первую очередь экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с помощью ИКСИ [7]. За 20 лет технология ЭКО ИКСИ доказала свою эффективность – при мужском факторе бесплодия после 3–4 циклов дети рождаются у половины пар [8, 9, 11, 20, 21].

В ряде случаев лечение невозможно: при нечувствительности к андрогенам, микроделециях в локусах AZFa и b, других генетических дефектах, приводящих к синдрому «только клетки Сертоли». В этом случае паре должны быть предложены альтернативные способы достижения социального отцовства: инсеминация донорской спермой или усыновление.

III этап: третичная профилактика – уменьшение осложнений симптоматического лечения.

При ВРТ возможны осложнения: в 15–20% вследствие стимуляции супероуляции, в 3–5% – после пункции [8, 9, 11, 21]. Самый сложный вопрос – здоровье детей после ИКСИ. «...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных aberrаций *de novo* (в три раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. ЭКО было сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных нарушений и детского церебрального паралича...» – отмечают эксперты Европейской урологической ассоциации [17] со ссылкой на несколько опубликованных работ [13, 14, 25]. Пока не ясно, является это следствием ВРТ или отражает особенности популяции включенных в ВРТ лиц [15].

Следует иметь в виду, что методы ВРТ – способ преодоления бесплодия, который не устраняет факторов, приводящих к привычному спонтанному

аборту на ранних сроках, в том числе обусловленному плохим качеством сперматозоидов. Использование методов ВРТ не исключает, а дополняет применение патогенетического лечения, которое, по возможности, должно проводиться в течение осуществления всей программы ВРТ.

Заключение

Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость. Реализация предлагаемого алгоритма ведения мужчин из бездетных пар подразумевает совершенствование работы системы ЛПУ, в том числе системы УД Президента РФ, создание специальных подразделений уро-андрологического, гинекологического, клинико-лабораторного профиля, тесно взаимодействующих между собой, и их соответствующее оснащение. Необходима программа последипломного повышения квалификации урологов по андрологии для усвоения необходимых знаний, в том числе из смежных дисциплин: эндокринологии, дерматовенерологии, сексологии, гинекологии, эмбриологии, иммунологии, генетики. «Мужской фактор» следует рассматривать не только в качестве частой причины бесплодного брака, но и как фактор риска невынашивания беременности, т.е. вынужденно бездетного брака.

Литература

1. Божедомов В.А. Мужское бесплодие / Андрология. Клинические рекомендации / Под ред. П.А.Щеплева, 2012: 30-58.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спорши Е.А., и соавт. // Андрология и генитальная хирургия. - 2012. - №3. - С. 83-91.
3. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И. В. и соавт. // Акушерство и гинекология. - 2012. - №8/2. - С. 64-69.
4. Божедомов В.А., Семенов А.В., Сотникова Н.Ю. и соавт. // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №2. - С. 85-86.
5. Божедомов В.А., Ушакова И. В., Торопцева М. В. и соавт. // Урология. - 2009. - №2. - С. 51-56.
6. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие // Репродуктивная медицина и хирургия / Под ред. Т.Фальконе, В.Херд, 2013: 616-631.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
8. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. Практическое руководство для урологов и гинекологов, М.: Эксмо, 2009; 240 с ил. — Медицинская практика.
9. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В. - М, 2000, 781.
10. Alshahrani S, McGill J, Agarwal A. // J. Reprod. Immunol. - 2013. - №9.
11. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd. E.Nieschlag., H.M.Behre, S.Nieschlag (Ed.), 2010; 629.
12. Chang F.W., Sun G.H., Cheng Y.Y. et al. // Andrologia. - 2010. - V. 42, №4. — P. 225-230.
13. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. // N. Engl. J. Med. - 2012. - V. 366. - P. 1803-1813.
14. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. Hum Reprod Update. 2007; 13(6): 515-26.
15. Feuer S.K., Camarano L., Rinaudo P.F. // Mol Hum Reprod. — 2013. — V. 19, №4. — P. 189-204.
16. Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T. // Andrologia. — 2013. - V. 20.
17. Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle et al. (Ed.) © European Association of Urology 2013; 60.
18. Guo S.J., Sun Z.J., Li W. // Med Hypotheses. — 2012. — V. 78, №4. - P. 536-538.
19. Hou D., Zhou X., Zhong X. et al. // Fertil Steril. — 2013. — V. 29.
20. Infertility in the male. Fourth ed. / L.I.Lipshultz, S.S.Howards, C.S.Niederberger (Ed.), 2009; 677.
21. Male infertility / S.J.Parekattil, A.Agarwal (Ed.), 2012, Springer; 518.
22. Robinson L. et al. // Hum. Reprod. - 2012. — V.27, №10. — P. 2908-2917.
23. Snow-Lisy D., Sabanegh E. Jr. // Front Biosci (Elite Ed). - 2013. — V.1, №5. — P. 289-304.
24. Sperm chromatin: biological and clinical application in male infertility and assisted reproduction / A.Zini, A.Agarwal (Ed.), 2011, Springer, 512.
25. Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P. et al. // Hum. Reprod. Update. - 2002. - V.8, №2. — P. 111-116.
26. Varshini J., Srinag B.S., Kalthur G. et al. // Andrologia. - 2012. — V. 44. — P. 642-649.
27. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth ed., WHO, 2010; 271.
28. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000; 91.

Инновационная активность медицинской деятельности подведомственных лечебно-профилактических учреждений

И.А. Егорова¹, В.П. Коровкин¹, П.С. Турзин²

¹Главное медицинское управление УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

С использованием разработанной Методики оценки эффективности инновационной деятельности лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений был проведен анализ динамики количественных значений инновационной активности и инновационных потенциалов медицинских учреждений, подведомственных Управлению делами Президента Российской Федерации, за 2009–2011 гг.

Полученные результаты показали, что для подавляющего большинства подведомственных поликлиник и стационаров количественные показатели инновационной деятельности достаточно высоки и характеризуются положительной динамикой.

Ключевые слова: инновационный потенциал, инновационная активность, медицинское учреждение.

The analysis of dynamics of quantitative parameters of innovation activity and innovation potentials in medical institutions subordinate to the Affair Management Department of the President of Russian Federation during 2009-2011 was performed according to the adopted document "A Method for the Effectiveness Evaluation of Innovative Activity in Curative-Prophylactic and Sanatorium Institutions".

The results obtained have shown that in the vast majority of subordinate out-patient units and hospitals quantitative parameters of innovative activity are rather high and have a positive dynamics.

Key words: innovative potential, innovative activity, medical institution

Проводимая в стране модернизация всех сфер деятельности общества повышает приоритетность и значимость внедряемых в практику инновационных достижений.

Роль инновационной деятельности как важнейшей составляющей общественного процесса впервые была отражена в «Концепции инновационной политики Российской Федерации на 1998–2000 годы», одобренной Постановлением Правительства РФ от 24.06.1998 № 832.

Известно, что инновационная деятельность — это вид деятельности, связанный с трансформацией идей (обычно результатов научных исследований и разработок либо иных научно-технических достижений) в технологически новые или усовершенствованные продукты или услуги, внедренные на рынке; в новые или усовершенствованные технологические процессы или способы производства (передачи) услуг, использованные в практической деятельности. Инновационная деятельность предполагает целый комплекс научных, технологических, организационных, финансовых и коммерческих мероприятий, которые в совокупности приводят к инновациям.

В связи с этим инновация является конечным результатом творческой деятельности, получившим воплощение в виде нового или усовершенствованного продукта (товара, работы, услуги), производственного процесса, нового маркетингового метода

или организационного метода в ведении бизнеса, организации рабочих мест или организации внешних связей.

В настоящее время для оптимизации процесса прогнозирования и управления инновационным процессом оказания медицинской помощи в подведомственных медицинских учреждениях необходимы стандартизованные учет и контроль результатов как плановых, так и инициативных творческих решений, воплощенных в клиническую практику.

Правила статистического наблюдения эффективности действия «Концепции инновационной политики Российской Федерации на 1998–2000 годы» детально представлены в совместном приказе Министерства экономического развития Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики (Росстат) №305 от 06.09.2010. «Об утверждении статистического инструментария для организации федерального статистического наблюдения за занятостью населения и деятельностью, осуществляемой в сфере образования, науки и инноваций».

В российской медицинской научной среде в последнее время медицинская инновация трактуется достаточно широко и подразумевает любой новый результат интеллектуальной деятельности, который целесообразно было бы использовать в клинической практике.

Целесообразно активно проводить статистическое наблюдение и оценку, как отдельной инновации, так и уровня постановки инновационной деятельности медицинских учреждений в целом — уровень инновационного потенциала и инновационной активности.

С этой целью был разработан новый подход к оценке значимости медицинской инновации, ориентируемый не на получаемый в денежном выражении экономический эффект, а рассматривающий объект инновации как совокупность признаков, отражающих его полезность, объем использования, степень сложности решенной медико-технической задачи, наличие существенных отличий от имеющихся аналогов и более полный охват объектов, имеющих инновационные характеристики.

Для реализации данного подхода разработана Методика оценки эффективности инновационной деятельности лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений [1, 2].

В методике изложены правила получения исходных данных, статистической обработки и анализа результатов наблюдений; формирования интегральной оценки и представления отчетных данных.

Настоящая методика устанавливает единый принцип определения значимости инноваций в области медицины, не создающих экономии, экономический эффект от внедрения которых не подлежит достоверному расчету или если экономия не отражает всей значимости инновации.

При этом создается иной позитивный эффект: повышается качество диагностики, эффективность лечения, реабилитации и восстановления, улучшаются качество жизни пациента и состояние его здоровья, достигаются другие положительные медицинские и субъективные результаты, улучшаются условия труда медицинского и обеспечивающего персонала, техники безопасности и т.п.

По каждому инновационному решению производится отдельное и единственное начисление коэффициентов.

Методика применяется в случае:

а) разработки и использования инновации в медицинском (лечебно-профилактическом или санаторно-курортном) учреждении, оформленной документально (приказом руководителя учреждения);

б) переданной данным медицинским учреждением или принятой им от другого медицинского учреждения (или физического лица) и внедренной с документальным оформлением в клиническую практику работы медицинского учреждения;

в) полученной из литературных и иных источников и внедренной с документальным оформлением в клиническую практику работы медицинского учреждения (приказом руководителя учреждения).

Количественное определение значимости внедренной инновации осуществляется путем исполь-

зования коэффициентов, учитывающих достигнутый положительный эффект, объем использования, сложность решенной медико-технической задачи и существенные отличия.

Изложенный подход дает возможность количественно оценивать не только значимость отдельных инноваций, но и в целом инновационный потенциал медицинского (лечебно-профилактического и санаторно-курортного) учреждения и даже всего ведомства, а также динамику его изменения с течением времени, т.е. инновационную активность.

Если принять, руководствуясь многолетним предыдущим опытом, период, в течение которого сохраняется новизна разработки, за 4 года для инноваций на уровне изобретений и 2 года на уровне рационализаторских предложений, то инновационный потенциал медицинского учреждения может быть рассчитан следующим образом:

$$ИП = \sum_{i=1}^n 3ni,$$

где:

— ИП — инновационный потенциал медицинского учреждения;

— $3ni$ — численное выражение значимости i -ой инновации;

— n — количество инноваций, внедренных за последний отчетный период (4 и 2 года).

Инновационная активность медицинского учреждения за отчетный год (другой отчетный период) может быть оценена по следующей формуле:

$$ИА_{отч.} = (ИП_{отч.} - ИП_{пред.}) / ИП_{пред.} \times 100\%,$$

где:

— $ИА_{отч.}$ — инновационная активность медицинского учреждения за отчетный период;

— $ИП_{отч.}$ — инновационный потенциал медицинского учреждения в отчетном периоде;

— $ИП_{пред.}$ — инновационный потенциал медицинского учреждения в предыдущем периоде.

Данная методика была успешно апробирована на всех уровнях оказания медицинской помощи: (поликлиника, больница и санаторий) и с учетом полученных предложений оптимизирована.

Инновации классифицировали на диагностические, лечебные, реабилитационные, профилактические и компьютерные.

Анализ инновационной активности проводили за период с 2009 по 2011 г. в 7 поликлиниках и 6 больницах, подведомственных Управлению делами Президента Российской Федерации.

Также проведен анализ динамики инновационного потенциала подведомственных лечебно-профилактических учреждений за 2009–2011 гг.

1. Поликлиники.

Как видно из табл. 1, количество разработанных и внедренных поликлиниками инноваций в

Число внедренных в поликлиниках инноваций (по годам)

| № п/п | Медицинское учреждение | Число внедренных инноваций (всего, в том числе) | | |
|-------|----------------------------------|---|--|---|
| | | 2009 г. | 2010 г. | 2011 г. |
| 1 | ФГБУ «Поликлиника №1» | Всего – 23 Диагностика – 14 Лечение – 9 | Всего – 10 Диагностика – 3 Лечение – 7 | Всего – 17 Диагностика – 10 Лечение – 7 |
| 2 | ФГБУ «Поликлиника №2» | Всего – 10 Диагностика – 4 Лечение – 6 | Всего – 11 Диагностика – 5 Лечение – 6 | Всего – 22 Диагностика – 11 Лечение – 9 Компьютерные технологии – 2 |
| 3 | ФГБУ «Поликлиника №3» | Всего – 11 Диагностика – 8 Лечение – 3 | Всего – 7 Диагностика – 4 Лечение – 3 | Всего – 10 Диагностика – 9 Лечение – 1 |
| 4 | ФГБУ «Поликлиника №4» | Всего – 19 Лечение – 19 | Всего – 6 Лечение – 6 | Всего – 9 Лечение – 9 |
| 5 | ФГБУ «Поликлиника №5» | Всего – 13 Диагностика – 4 Лечение – 8 Профилактика – 1 | Всего – 9 Диагностика – 3 Лечение – 5 Профилактика – 1 | Всего – 8 Диагностика – 2 Лечение – 6 |
| 6 | ФГБУ «Детский медицинский центр» | Всего – 7 Диагностика – 3 Лечение – 4 | Всего – 18 Диагностика – 10 Лечение – 8 | Всего – 14 Диагностика – 12 Лечение – 2 |
| 7 | ФГБУ «Поликлиника детская» | Всего – 9 Диагностика – 4 Лечение – 5 | Всего – 1 Диагностика – 1 | Всего – 1 Диагностика – 1 |

Таблица 2

Значения инновационного потенциала поликлиник (по годам)

| № п/п | Медицинское учреждение | Значения инновационного потенциала (общий, в том числе) | | |
|-------|----------------------------------|---|--|---|
| | | 2009 г. | 2010 г. | 2011 г. |
| 1 | ФГБУ «Поликлиника №1» | Общий – 470 Диагностика – 318 Лечение – 152 | Общий – 348 Диагностика – 142 Лечение – 206 | Общий – 638 Диагностика – 378 Лечение – 260 |
| 2 | ФГБУ «Поликлиника №2» | Общий – 741,5 Диагностика – 497,5 Лечение – 244 | Общий – 903 Диагностика – 600 Лечение – 303 | Общий – 3399 Диагностика – 2128 Лечение – 571 Компьютерные технологии – 700 |
| 3 | ФГБУ «Поликлиника №3» | Общий – 2011,5 Диагностика – 1815,5 Лечение – 196 | Общий – 1926 Диагностика – 685 Лечение – 1241 | Общий – 2645 Диагностика – 2635 Лечение – 10 |
| 4 | ФГБУ «Поликлиника №4» | Общий – 352 Лечение – 352 | Общий – 376 Лечение – 376 | Общий – 487 Лечение – 487 |
| 5 | ФГБУ «Поликлиника №5» | Общий – 832,5 Диагностика – 267,5 Лечение – 535 Профилактика – 30 | Общий – 1144 Диагностика – 145 Лечение – 939 Профилактика – 60 | Общий – 1292,5 Диагностика – 275 Лечение – 1017,5 |
| 6 | ФГБУ «Детский медицинский центр» | Общий – 739 Диагностика – 228 Лечение – 511 | Общий – 946,5 Диагностика – 685,5 Лечение – 261 | Общий – 1261,5 Диагностика – 1114,5 Лечение – 147 |
| 7 | ФГБУ «Поликлиника детская» | Общий – 160 Диагностика – 16 Лечение – 144 | Общий – 30 Диагностика – 30 | Общий – 105 Диагностика – 105 |

анализируемый период для различных учреждений существенно отличается. Так, в 2009 г. наибольшее количество инноваций разработано и внедрено в ФГБУ «Поликлиника № 1» (всего 29, в том числе 14 в области диагностики и 9 в области лечения), ФГБУ «Поликлиника № 4» (всего 19, все в области лечения), ФГБУ «Поликлиника № 5» (всего 13, в

том числе 4 в области диагностики, 8 в области лечения и 1 по профилактике). Меньше всего инноваций разработано и внедрено в ФГБУ «Детский медицинский центр» (всего 7, в том числе 3 в области диагностики и 4 в области лечения).

В 2010 г. максимальное число инноваций разработано и внедрено в ФГБУ «Детский медицин-

Таблица 3

Число внедренных в стационарах инноваций (по годам)

| № п/п | Медицинское учреждение | Число внедренных инноваций (всего, в том числе) | | |
|-------|--|--|--|---|
| | | 2009 г. | 2010 г. | 2011 г. |
| 1 | ФГБУ «Больница с поликлиникой» | Всего – 3 Диагностика – 3 | Всего – 4 Диагностика – 4 | Всего – 13 Диагностика – 13 |
| 2 | ФГБУ «Клиническая больница» | Всего – 51 Диагностика – 13 Лечение – 38 | Всего – 45 Диагностика – 5 Лечение – 40 | Всего – 58 Диагностика – 3 Лечение – 55 |
| 3 | ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» | Всего – 33 Диагностика – 17 Лечение – 16 | Всего – 67 Диагностика – 47 Лечение – 20 | Всего – 31 Диагностика – 8 Лечение – 23 |
| 4 | ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» | Всего – 25 Диагностика – 16 Лечение – 9 | Всего – 15 Диагностика – 9 Лечение – 6 | Всего – 22 Диагностика – 12 Лечение – 10 |
| 5 | ФГБУ «Клиническая больница №1» | Всего – 66 Диагностика – 10 Лечение – 56 | Всего – 82 Диагностика – 26 Лечение – 56 | Всего – 89 Диагностика – 27 Лечение – 62 |
| 6 | ФГБУ «Центр реабилитации» | Всего – 59 Диагностика – 49 Диагностика, лечение и реабилитация – 5 Лечение и реабилитация – 2 Лечение – 3 | Всего – 14 Диагностика – 9 Диагностика, лечение и реабилитация – 3 Лечение и реабилитация – 2 | Всего – 28 Диагностика – 4 Диагностика, лечение и реабилитация – 6 Лечение и реабилитация – 1 Лечение – 7 |

ский центр» (всего 18, в том числе 10 в области диагностики, 8 в области лечения), ФГБУ «Поликлиника № 2» (всего 11, в том числе 5 в области диагностики, 6 в области лечения), ФГБУ «Поликлиника № 1» (всего 10, в том числе 3 в области диагностики, 7 в области лечения). Меньше всего инноваций в ФГБУ «Поликлиника детская» (всего 1 в области диагностики).

В 2011 г. в лидерах ФГБУ «Поликлиника № 2» (всего 22, в том числе 11 в области диагностики, 9 в области лечения и 2 компьютерные технологии), ФГБУ «Поликлиника № 1» (всего 17, в том числе 10 в области диагностики и 7 в области лечения), ФГБУ «Детский медицинский центр» (всего 14, в том числе 12 в области диагностики и 2 в области лечения). Меньше всего инноваций было разработано и внедрено в ФГБУ «Поликлиника детская» (всего 1 в области диагностики).

С учетом значимости каждой инновации рассчитали значение инновационного потенциала поликлиник в каждом году. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из данной таблицы, максимальное значение инновационного потенциала в 2009 г. отмечено у ФГБУ «Поликлиника №3» (всего 2011,5, в том числе в области диагностики 1815,5 и в области лечения 196,0), а минимальное – у ФГБУ «Поликлиника детская» (всего 160,0, в том числе в области диагностики 16,0 и в области лечения 144,0).

В 2010 г. картина мало изменилась – максимальным значением инновационного потенциала характеризуется ФГБУ «Поликлиника №3» (всего 1926, в том числе в области диагностики 685 и

в области лечения 1241), а минимальным – ФГБУ «Поликлиника детская» (всего 30,0 в области диагностики).

В 2011 г. в лидеры вышла ФГБУ «Поликлиника №2» (всего 3399, в том числе 2128 в области диагностики, 571 в области лечения и 700 в области компьютерных технологий), а замкнула таблицу по-прежнему ФГБУ «Поликлиника детская» (всего 105,0 в области диагностики).

В целом оказалось, что инновационный потенциал поликлиник в 2011 г. несколько возрос относительно как 2009 г., так и 2010 г. (2009 г. – 5604, 2010 г. – 5673,5, 2011 г. – 9827,5).

II. Стационары.

Что касается стационаров, то, как показывают результаты, представленные в табл. 3, в течение всего анализируемого периода наибольшим числом разработанных и внедренных инноваций характеризуется ФГБУ «Клиническая больница №1», а наименьшим – ФГБУ «Больница с поликлиникой».

При этом у лидера в существенной степени преобладают инновации в области лечения по отношению к диагностике.

Вместе с тем, как следует из табл. 4, с учетом значимости каждой инновации, максимальным значением инновационного потенциала в 2009 г. характеризуется ФГБУ «Клиническая больница» (всего 14 347,5, в том числе в области диагностики 2021 и в области лечения 12 326,5), а минимальным – ФГБУ «Больница с поликлиникой» (всего 304 в области диагностики).

В 2010 г. лидировала ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» (всего 45 563, в том

Значения инновационного потенциала стационаров (по годам)

| № п/п | Медицинское учреждение | Значения инновационного потенциала (общий, в том числе) | | |
|-------|--|--|---|---|
| | | 2009 г. | 2010 г. | 2011 г. |
| 1 | ФГБУ «Больница с поликлиникой» | Общий – 304 Диагностика – 304 | Общий – 254 Диагностика – 254 | Общий – 1648 Диагностика – 1648 |
| 2 | ФГБУ «Клиническая больница» | Общий – 14 347,5 Диагностика – 2021 Лечение – 12 326,5 | Общий – 11 650,5 Диагностика – 217 Лечение – 11 433,5 | Общий – 12 260 Диагностика – 28 Лечение – 12 232 |
| 3 | ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» | Общий – 9562,5 Диагностика – 6287 Лечение – 3275,5 | Общий – 45563 Диагностика – 41 895 Лечение – 3668 | Общий – 2972 Диагностика – 2888 Лечение – 84 |
| 4 | ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» | Общий – 5317 Диагностика – 4442 Лечение – 75 | Общий – 4296,5 Диагностика – 3552,5 Лечение – 744 | Общий – 5827,5 Диагностика – 4040 Лечение – 1787,5 |
| 5 | ФГБУ «Клиническая больница №1» | Общий – 9260 Диагностика – 840 Лечение – 8420 | Общий – 9871,5 Диагностика – 2240 Лечение – 7631,5 | Общий – 10391 Диагностика – 2310 Лечение – 8621 |
| 6 | ФГБУ «Центр реабилитации» | Общий – 3693,5 Диагностика – 2730 Диагностика, лечение и реабилитация – 392 Лечение и реабилитация – 288 Лечение – 283,5 | Общий – 1539,5 Диагностика – 1123,5 Диагностика, лечение и реабилитация – 224 Лечение и реабилитация – 192 | Общий – 2634 Диагностика – 50,4 Диагностика, лечение и реабилитация – 1261,51 Лечение и реабилитация – 96 Лечение – 772,5 |

числе в области диагностики 41 895 и в области лечения 3668), в 2011 г. – снова ФГБУ «Клиническая больница» (всего 12 260, в том числе в области диагностики 28 и в области лечения 12 232). Эти годы в аутсайдерах по-прежнему была ФГБУ «Больница с поликлиникой».

Суммарный инновационный потенциал стационаров все годы оставался стабильно высоким (2009 г. – 42 484,5, 2010 г. – 73 174,5, 2011 г. – 35 988,9).

Анализ обобщенных данных показал, что общее количество инноваций, разработанных и внедренных в стационарах, и в целом инновационный потенциал значительно превышают аналогичные показатели для поликлиник за весь анализируемый период времени.

III. Инновационная активность.

Результаты проведенных расчетов показывают, что инновационная деятельность в учреждениях обоих типов характеризуется в целом высокой активностью. При этом, по естественным причинам, творческий и многофакторный процесс создания и внедрения новых разработок не может протекать равномерно, что и подтверждается реальными цифрами.

Как видно из табл. 5, наибольшая инновационная активность за период 2009–2010 гг. наблюдалась у ФГБУ «Поликлиника №5» – 37,4%, ФГБУ «Детский медицинский центр» – 28%, ФГБУ «Поликлиника №2» – 21,8 %, а за период 2010–2011 гг. – у ФГБУ «Поликлиника №2» – 276,4%, ФГБУ «Поликлиника детская» – 250%, ФГБУ «Поликлиника №1» – 83,3%. Наименьшая же инновацион-

ная активность за период 2009–2010 гг. отмечена у ФГБУ «Поликлиника детская» – 81,2%, а за период 2010–2011 гг. – у ФГБУ «Поликлиника №5» – 13%.

Таблица 5

Значения инновационной активности поликлиник и стационаров (по периодам)

| № п/п | Медицинское учреждение | Значения инновационной активности, % | |
|-------|--|--------------------------------------|---------------|
| | | 2009–2010 гг. | 2010–2011 гг. |
| 1 | ФГБУ «Поликлиника №1» | -25,9 | 83,3 |
| 2 | ФГБУ «Поликлиника №2» | 21,8 | 276,4 |
| 3 | ФГБУ «Поликлиника №3» | 12,5 | 28,8 |
| 4 | ФГБУ «Поликлиника №4» | 6,8 | 29,5 |
| 5 | ФГБУ «Поликлиника №5» | 37,4 | 13 |
| 6 | ФГБУ «Детский медицинский центр» | 28 | 33,3 |
| 7 | ФГБУ «Поликлиника детская» | -81,2 | 250 |
| 8 | ФГБУ «Больница с поликлиникой» | -16,4 | 548,8 |
| 9 | ФГБУ «Клиническая больница» | -18,8 | 5,2 |
| 10 | ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» | 376,5 | -93,5 |
| 11 | ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» | -19,2 | 35,6 |
| 12 | ФГБУ «Клиническая больница №1» | 6,6 | 10,7 |
| 13 | ФГБУ «Центр реабилитации» | -58,3 | 71,1 |

У лидеров-стационаров максимальная инновационная активность за период 2009–2010 гг. наблюдалась у ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» – 376,5%, ФГБУ «Клиническая больница №1» – 6,6%, а за период 2010–2011 гг. – у ФГБУ «Больница с поликлиникой» – 548,8%, ФГБУ «Центр реабилитации» – 71,1%, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» – 35,6%. У аутсайдеров инновационная активность за период 2009–2010 гг. у ФГБУ «Центр реабилитации» составила 58,3%, а за период 2010–2011 гг. у ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» – 93,5%.

Следует отметить, что за период 2009–2010 гг. у двух поликлиник (ФГБУ «Поликлиника №1», ФГБУ «Поликлиника детская») и четырех больниц (ФГБУ «Больница с поликлиникой», ФГБУ «Клиническая больница», ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», ФГБУ «Центр реабилитации») наблюдалась отрицательная динамика инновационной активности, а за период 2010–2011 гг. лишь у одного учреждения – ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой».

В целом инновационная активность за указанный период была достаточно высокой.

В итоге оказалось, что совокупная инновационная активность всех поликлиник в период 2010–2009 гг. составляла 106,5%, а в период 2011–2010 гг. – 714,3, что в среднем составило 410,4% (условно к одной поликлинике 58,6 %).

Значения данного показателя для стационаров за период 2009–2010 гг. составили 407%, а за период 2010–2011 гг. – 636,4%, что в среднем составило 512,7% (условно к одному стационару 86,9%) .

IV. Примеры инноваций.

В качестве примеров инноваций можно привести данные, представленные ФГБУ «Поликлиника №2» за 2011 г.:

- новый метод диагностики «Оптическая когерентная томография глаза» (значимость инновации – 350);

- новый метод лечения «Внедрение в лечение больных с сахарным диабетом 2-го типа ингибитора ДПП-4 – вилтаглиптина (галвус)» (значимость инновации – 175);

- новая компьютерная технология «Система архивирования и передачи медицинских диагностических изображений PACS «Synapse».

По итогам работы подведомственных медицинских учреждений в 2012 г. также видно, что их инновационная деятельность получила свое дальнейшее

развитие. Только ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» в 2012 г. внедрила 76 инноваций в области диагностики и лечения.

Выводы

1. Практическая апробация разработанной методики оценки эффективности инновационной деятельности медицинских учреждений, подведомственных Управлению делами Президента Российской Федерации, по данным за 2009–2011 гг. показала ее работоспособность и высокую информативность.

2. Проведенные на ее основе расчеты позволили количественно оценить инновационный потенциал и инновационную активность эффективно функционирующих подведомственных лечебно-профилактических учреждений (поликлиник и стационаров), выявить уровень постановки данной работы для каждой организации в определенный период времени.

3. Полученные результаты показали, что по уровню инновационного потенциала и инновационной активности подведомственные лечебно-профилактические учреждения существенно разнятся, при этом для подавляющего большинства поликлиник и стационаров количественные показатели инновационной деятельности достаточно высоки и характеризуются положительной динамикой.

4. Мониторинг представленных количественных показателей позволяет проводить детальный анализ различных аспектов инновационной деятельности подведомственных медицинских учреждений и принимать обоснованные управленческие решения, как на уровне их руководителей, так и на уровне центрального аппарата Управления делами Президента Российской Федерации.

Литература

1. Егорова И.А., Коровкин В.П., Турзин П.С. *Определение значимости инноваций в области медицины // Менеджер здравоохранения. – 2012. - №3. – С. 2-19.*

2. Заявка на изобретение. Регистрационный № 2011119530, вх. ФИПС от 16.05.2011 г. № 028781. *Способ выполнения экспертизы и оценки инновационной деятельности лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений. Авторы: Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Коровкин В.П., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н.*

Генетические детерминанты ишемического инсульта

М.У. Шибилева

ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

В статье представлены данные литературы об ассоциации медицинской генетики с неврологией и другими фундаментальными дисциплинами. Представлены генетические детерминанты формирования ишемического инсульта и современные лечебно-диагностические технологии медицинской генетики.

Ключевые слова: медицинская генетика, генодиагностика, ишемический инсульт, генетическая предрасположенность, генотерапия.

The article presents literature data on association of medical genetics with neurology and other fundamental subjects. Genetic determinants for the formation of ischemic stroke and modern curative-diagnostic technologies of medical genetics are discussed as well.

Key words: medical genetics, genodiagnostics, ischemic stroke, genetic predisposition, genotherapy.

На протяжении всего XX века медицина и генетика развивались в теснейшем взаимодействии [7]. Генетика официально признана мировым сообществом «наукой нового тысячелетия». Ее современный этап развития называют молекулярным, поскольку основная его задача — изучение молекулярного уровня организации человека. Генетика человека своими успехами в значительной мере обязана медицинской генетике — науке, изучающей роль наследственности в заболеваниях человека. Знание основ медицинской генетики позволяет врачам понимать механизмы индивидуального течения болезни и выбирать соответствующие методы лечения.

Основной раздел медицинской генетики составляет клиническая генетика, которая включает в себя нейрогенетику, дерматогенетику, изучающую наследственные заболевания кожи (генодерматозы), офтальмогенетику, фармакогенетику, изучающую наследственно обусловленные реакции организма на лекарственные средства, цитогенетику. Открытия в области цитогенетики и биохимической генетики позволили обнаружить новые наследственные аномалии. Как правило, выявляется, что та или иная известная ранее наследственная болезнь представляет группу клинически сходных, но генетически разных состояний (явление генетической гетерогенности).

Появилась новая наука — биоинформатика, полем деятельности которой являются сбор, хранение, анализ и последующее моделирование всех данных, касающихся исследования ДНК и изучения последовательности ее генов. Планируется создание специального каталога всех изученных генных патологий, что позволит людям, входящим в группу риска, подготовиться к ожидающим их заболеваниям [3, 7]. Число вновь выявленных форм наследственных болезней увеличивается с каждым годом. Растет количество впервые описанных наследственных заболеваний.

В два последних десятилетия наблюдался значительный прогресс в изучении прежде всего молеку-

лярных основ генетики человека в связи с разработкой разнообразных и эффективных методов геномной инженерии. Его апогеем стали разработка и реализация международного проекта «Геном человека» [3], одного из крупнейших международных научных проектов современности, который должен составить основу всей медицины XXI века. К настоящему времени удалось выделить половину всей совокупности человеческих генов. Целью проекта является полная расшифровка человеческой наследственности, что дало бы ключ к лечению любых заболеваний и, более того, к пониманию самой биологической природы человека. Известно несколько тысяч генетических заболеваний, которые почти на 100% зависят от генотипа особи. Кроме того, существуют так называемые мультифакториальные заболевания, в развитии которых существенную роль играют не только генотип, но и образ жизни и внешняя среда: ишемическая болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, ревматоидные заболевания, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, шизофрения и др.

Наследственные болезни и пороки развития, весомую долю которых составляют семейные формы патологии, ложатся тяжким бременем на семью и общество. Все это говорит о том, что диагностика, лечение и профилактика наследственных и врожденных заболеваний и пороков — одна из самых актуальных задач медицинской генетики. Многообразие форм наследственных болезней (а их уже известно более 4 тыс.), изменчивость их клинических проявлений и часто отсутствие радикального лечения делают особенно актуальной разработку точных методов ранней диагностики этих болезней.

Прежде всего ДНК-диагностика, молекулярная цитогенетика, тонкая биохимическая и иммунодиагностика, компьютерный информационный анализ. Технологии генодиагностики включают разработку приемов точной локализации генов в геноме человека, ответственных за наследственные и соматические

заболевания, методологии пренатальной и доклинической диагностики. Важной составляющей является сравнительный анализ структуры генома в норме и при патологии.

Нейрогенетика. Из всех разделов медицины наибольшее внимание к генетике проявляли неврологи, а наследственные болезни нервной системы были постоянно в фокусе генетики. Многие общегенетические закономерности были открыты при изучении именно этой группы болезней [3]. Изучение геномных основ неврологической патологии имеет особую актуальность в связи с ее высокой распространенностью в популяции, тяжелым течением и глубокой инвалидизацией больных, прогрессирующей психической и физической дезадаптацией [4]. Термин «нейрогенетика» давно вошел в широкую медицинскую лексику. Успехи молекулярной генетики человека привели к идентификации генов, мутации в которых вызывают болезни нервной системы, их клонированию, расшифровке первичных продуктов нормальных и мутантных аллелей [3].

Наследственные неврологические заболевания занимают заметное место среди всей наследственной патологии человека, в том числе среди моногенных заболеваний. По данным N. Lopez-Bigas и соавт. (2005), основанным на анализе 1260 клонированных генов, мутации в которых вызывают наследственные неврологические заболевания. В настоящее время в геноме человека известна последовательность примерно 7000 генов, мутации в которых являются причиной наследственных болезней, около 900 — это гены наследственных неврологических заболеваний [4].

Среди неврологических заболеваний церебральный инсульт является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [5, 6, 15, 19]. Высокий уровень летальности и инвалидизации перенесших инсульт людей выводит проблему далеко за рамки чисто медицинских вопросов, делает ее социально значимой в национальном масштабе, усугубляющей сложившуюся в силу различных причин демографическую ситуацию в стране. В последние десятилетия было проведено большое количество исследований, посвященных молекулярно-генетическому анализу ишемического инсульта в различных популяциях [10–13, 17, 18, 20, 21, 34]. Эти же исследования показали, что в абсолютном большинстве случаев (около 90%) ишемический инсульт — это мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвуют в разнообразных и сложных комбинациях особенности образа жизни, факторы окружающей среды и индивидуальные генетические особенности. При этом очевидно, что нельзя говорить о доминирующей роли какого-либо одного гена. Вероятнее всего, речь идет о множестве самых разных генов, совокупное действие которых участвует в формировании так называемой полигенной предрасположенности [8].

Генетическая детерминированность ишемического инсульта. Гены, предрасполагающие к ишемическому инсульту, подразделяются на категории:

- 1) увеличивающие развитие и проявления факторов риска инсульта;
- 2) влияющие на сосудистую реактивность, устойчивость к ишемии и гипоксии.

Необходимо отметить, что эти категории не являются взаимоисключающими [21].

При изучении генетической детерминированности ишемического инсульта определены гены-кандидаты, экспрессия которых в виде ферментов, гормонов, структурных или транспортных белков способствует развитию болезни (Dzau, 1999), гены-кандидаты представлены в таблице.

Группой исследователей [14] проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов 10 функционально значимых однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGA, FGB, APOE, LPL, ACE и SMA1 в группе русских больных ишемическим инсультом и в контрольной группе лиц той же этнической принадлежности, сходной по полу и возрасту. Не обнаружено значимых различий в частотах отдельных аллелей и генотипов всех рассматриваемых полиморфных участков при сравнении группы больных и контрольной группы. Однако комплексный анализ генетической предрасположенности с использованием алгоритма APSampler показал, что носительство аллеля (–491A) APOE является фактором предрасположенности к ишемическому инсульту ($p = 0,044$, ОШ 3,8, 95% ДИ 1,0–15,1). Соответственно, носительство генотипа (–491Т/Т) APOE связано с устойчивостью к ишемическому инсульту ($p = 0,044$, ОШ 0,26, 95% ДИ 0,07–1,0). Добавление носительства аллеля –249С FGB к этому генотипу улучшает протективные свойства сочетания, снижая значение p в 2 раза (ОШ 0,17, 95% ДИ 0,04–0,8). Выявлены еще два протективных сочетания: биаллельное (–427С) APOE + (1595G) LPL и триаллельное (–491С) APOE + (1595G) LPL + + (–1903G)

Таблица
Гены-кандидаты — предикторы ишемического инсульта

| | Функциональные системы | Гены-кандидаты |
|---|-------------------------------|--|
| 1 | Ренин-ангиотензиновая система | Ангиотензинпревращающего фермента — ACE и ангиотензиногена |
| 2 | Липидный обмен | Аполипопротеина Е — ApoE; липопротеинлипазы — LPL; пароксоназы |
| 3 | Обмен гомоцистеина | Метилентетрагидрофолатредуктазы |
| 4 | Системы гемостаза | Факторов свертываемости V, VII, XIII; протромбина; фибриногена; рецепторов тромбоцитов; фибринолиза - tPA, PAI-1 |
| 5 | Эндотелиальная система | Кодирующий эндотелиальную NO-синтазу |

СМА1 (в обоих случаях $p = 0,0052$, ОШ 0,18, 95% ДИ 0,05–0,66). В целом, в формирование риска развития ишемического инсульта у русских пациентов вовлечены четыре гена – АРОЕ, FGB, LPL и СМА1, причем у гена АРОЕ – аллели двух полиморфных участков –491Т и –427С. Результаты анализа сцепления позволяют предполагать, что эти участки вносят вклад в невосприимчивость к ишемическому инсульту независимо друг от друга [14].

Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к различным заболеваниям человека открывают новые возможности в выявлении риска и выборе оптимальной терапии для каждого пациента [2]. Выявление генетической детерминированности ишемического инсульта позволяет превентивно определить факторы риска ишемического инсульта [9].

Генотерапия. Наиболее перспективной технологией фундаментальной и прикладной биомедицины, направленной на лечение и профилактику наследственных, мультифакториальных и наследственных (инфекционных) заболеваний, является генотерапия. Генотерапия – совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний. Это новая и бурно развивающаяся область, ориентированная на исправление дефектов, вызванных мутациями (изменениями) в структуре ДНК, или придание клеткам новых функций. Важнейшей технологической задачей генотерапии является разработка системы переноса или адресной доставки корректирующего генетического материала к клеткам-мишеням в организме больного, несущего в своем геноме дефектный ген. Генотерапия может использоваться не только для лечения, но и для профилактики наследственных и приобретенных заболеваний. Решающим условием успешной генотерапии является обеспечение эффективной доставки, т.е. трансфекции (в широком смысле) или трансдукции (при использовании вирусных векторов) чужеродного гена в клетки-мишени, обеспечение длительного функционирования его в этих клетках и создание условий для полноценной работы гена (его экспрессии). Однако для успешного использования генной терапии у человека еще придется решить ряд принципиальных вопросов, связанных с обеспечением генетической безопасности. Существенная роль в борьбе с наследственными болезнями принадлежит профилактике, которая осуществляется в двух направлениях: предупреждение появления новых мутаций и распространения мутаций, унаследованных от предыдущих поколений [4].

Заключение

Современному врачу-неврологу и научному сотруднику необходимо знать генетические основы наследственных болезней нервной системы не в меньшей мере, чем морфологические и физиологические

закономерности [2]. Дальнейшие исследования в области медицинской генетики, неврологии и других фундаментальных дисциплин необходимы и лягут в основу качественного прорыва в области биомедицины.

Литература

1. Бочков Н.П. *Клиническая генетика*. 2002. С. 23.
2. Гайфуллина Р.Ф., Кравцова О.А., Ризванова Ф.Ф. и др. // *Педиатрия. Практическая медицина*. 06 ноября 2010. С. 3-5.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика*. 2003. С. 3.
4. Гинтер Е.К., Иллариошкин С.Н. // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. N 8. С. 14-20.
5. Гусев Е.И. // *Инсульт*. 2003. Вып.9. С.3-7.
6. Гусев Е.И. *Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь*. М.: 1992. 36 с.
7. Иллариошкин С.Н. *ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии*. 2002. С. 7.
8. Иллариошкин С.Н. *Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии*. // Под ред. З.А. Суслиной М.: *Атмосфера*, 2005. С.341.
9. Зорилова И.В. *Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. 2006. С. 4.
10. Кольцова Е.А. *Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и р53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга: Дис. ... канд. мед. наук*. М.: 2002. 124 с.
11. Кольцова К.В. *Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, FAS И КАСПАЗЫ-8), в патогенезе ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М.: 2007. 27 с.
12. Корнильева И.В. и др. // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 09. № 5.
13. Николаева Т.Я. *Ишемический инсульт в Восточно-Сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук*. М.: 2006. 45 с.
14. М. Г. Парфенов, Б. В. Титов, М. А. Судомоина и др. // *Молекулярная биология*. 2009, Т. 43, N 5. С. 937-945.
15. Яхно Н.Н. // *Невролог, журн*. 1999. №4. С. 44-45.
16. Bogousslavsky J., Kaste M., Olsen T. S. et al. // *Cerebrovasc Dis*. 2000. Vol. 10. №3. P. 12-21.
17. Ferrucci L et al. // *Stroke*. 1997. N 12. P. 2410- 2416.
18. Guan G. D. et al. // *Xhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2006. N 5. P. 519 -522.
19. Hassan A., Hugh S. Markus. *Genetics and ischaemic stroke*. *Brain* 2000. 123:1784 – 1796.
20. Hou L. et al. // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 490 -494.
21. Munshi A. et al. // *J Neurol Sci*. 2008. Vol. 272, N 1-2. P. 132- 135.

Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии

А.Ю. Захарова, Н.О. Симонова, З.Ю. Мутовина, И.В. Пожаров, Ю.А. Ускова, А.В. Гордеев

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся болью и скованностью мышц плечевого и тазового пояса. РПМ развивается, как правило, у лиц в возрасте старше 50 лет и является одним из самых частых воспалительных ревматологических заболеваний. Несмотря на интенсивное исследование возможностей различных визуализирующих методик диагностики РПМ, наиболее актуальной задачей представляется разработка стандартизованных классификационных и диагностических критериев. Лишь использование унифицированного подхода к диагностике дает возможность сопоставлять результаты таких исследований, а в перспективе позволит более детально изучить молекулярные основы заболевания и оптимизировать лечение пациентов, улучшить качество их жизни, сократить частоту развития побочных эффектов терапии.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, диагностические критерии, ревматоидный артрит, МРТ, УЗИ, ревматоидный фактор.

Rheumatic polymyalgia (RPM) is an inflammatory disease of unknown etiology which is characterized with pain and muscular stiffness in the shoulder and pelvic girdles. RPM is usually seen in people > 50 years old and is one of the most widespread inflammatory rheumatic diseases. Though nowadays one can see an intensive research on visual diagnostic techniques for RPM, the most actual task is still the development of standardized classification and diagnostic criteria. It is only a unified approach to the diagnostics that gives possibilities to compare results of such researches and in future it might allow to have more detailed researches on molecular factors of the disease and thus, to optimize treatment, to improve patients' quality of life, to reduce the rate of side-effects of the prescribed therapy.

Key words: rheumatic polymyalgia, diagnostic criteria, rheumatoid arthritis, MRI, ultrasound, rheumatoid factor

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся болью и скованностью мышц плечевого и тазового пояса. РПМ развивается, как правило, у лиц в возрасте старше 50 лет и является одним из самых частых воспалительных ревматологических заболеваний (12,7–68,3 случая на 100 000 населения среди лиц старше 50 лет) [12]. Впервые РПМ описана William Bruce в 1888 г. [6], который проанализировал клиническую картину у 5 пациентов с выраженными миалгиями и назвал новую болезнь сенильной подагрой. Автор подчеркивал отличие РПМ от всех ранее известных ревматологических заболеваний. В 1957 г. H.S. Varber предложил использование термина «ревматическая полимиалгия», ставшего общепринятым. С момента первого описания болезни прошло более 100 лет, однако до сих пор диагноз заболевания в основном устанавливается на основании яркой клинической картины.

Ключевые симптомы РПМ – боль и скованность в проксимальной группе мышц с активным острофазовым ответом – знакомы большинству врачей. Тем не менее клиническая картина РПМ весьма разнообразна и трактовка некоторых проявлений может приводить к диагностическим ошибкам: 1) боль и скованность в проксимальных отделах конечностей могут отмечаться и у пациентов с другими заболеваниями; 2) у трети пациентов имеются общие симптомы, такие как лихорадка, анорексия и потеря массы тела; 3) у ряда пациентов (15–30%) возможны и дистальные скелетно-мышечные проявления, такие как артриты, отек

кистей, синдром запястного канала; 4) в отсутствие проведения детального онкопоиска могут ошибочно диагностироваться как РПМ различные гематологические заболевания (такие как множественная миелома, В- и Т-клеточные лимфомы, лейкопения), карцинома почки, аденокарцинома желудка, рак предстательной железы, матки, яичников и другие онкологические заболевания [24].

Симптомами РПМ могут проявляться различные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), гигантоклеточный артериит [23], серонегативные спондилоартропатии [17], саркоидоз, опухоли различной локализации (в рамках паранеопластического синдрома) [9], полимиозит [1] и др. Нередко РПМ является первым и единственным проявлением этих болезней. В большинстве случаев окончательный диагноз определяется только в процессе длительного наблюдения. С целью усовершенствования диагностики РПМ продолжают исследования возможностей использования современных инструментальных методик, поиск лабораторных, в том числе генетических, маркеров. Тем не менее основой установления диагноза РПМ в настоящее время остается тщательный сбор анамнеза, детальное уточнение жалоб и осмотр пациента.

В повседневной клинической практике наибольшие затруднения вызывает дифференциальная диагностика РПМ и ревматоидного артрита. Важность разграничения этих состояний обусловлена различными прогнозами и стратегиями назначения патогенетической терапии. Общепринято, что для лечения РПМ необходимо назначение

средних доз глюкокортикостероидов (ГКС). Назначение тех же доз ГКС пациентам с «полимиалгическим» вариантом дебюта РА лишь маскирует симптомы заболевания, увеличивая период субклинического течения заболевания от момента дебюта заболевания, и отдаляет врача от постановки диагноза. Согласно клиническим исследованиям, продолжительное использование ГКС (более 3 мес) у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте не только не влияет на частоту развития ремиссии, но и не останавливает деструктивных изменений суставов [16, 25].

Сложности проведения дифференциальной диагностики РПМ и РА с дебютом в пожилом возрасте (elderly onset) обусловлены сходными клиническими симптомами и отсутствием специфических лабораторных тестов [8, 14]. Особенно сложно установить диагноз у пациентов с умеренными суставными проявлениями, хорошо отвечающими на лечение ГКС. Периферический артрит – главный симптом, ассоциирующийся с РА, согласно различным исследованиям, встречается у 21–40% пациентов с РПМ [3, 4, 20]. Обнаружение ревматоидного фактора (РФ) не помогает в установлении диагноза. С возрастом частота выявления РФ увеличивается до 10–30% среди здоровых лиц [2]. И согласно исследованию R. Caporali [8], РФ одинаково часто выявляется у больных как РПМ, так и РА. Также вероятен вариант перекреста РПМ и РА, когда симптомы обоих заболеваний настолько выражены, что диагноз каждого из заболеваний не вызывает сомнений.

Активно изучается эффективность различных визуализирующих методик в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с РПМ. Еще в 1964 г. J. Gordon и соавт. [13], проведя биопсию различных тканей плечевых суставов у 6 пациентов с РПМ, отметили изменение капсулы, поддельтовидной сумки, глубокой межмышечной фасции и сухожилий дельтовидной мышцы. На выявлении изменений в области этих структур основана диагностика РПМ с помощью сцинтиграфии скелета, МРТ, УЗИ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-дезоксоглюкозой.

УЗИ как наиболее доступная, неинвазивная, просто выполняемая методика рассматривается в качестве удобного инструмента диагностики и мониторинга РПМ [22]. У 60–80% пациентов с РПМ в отсутствие приема ГКС по данным УЗИ выявляются такие изменения, как теносиновит длинной головки бицепса, синовит плечевого и тазобедренного суставов. Согласно исследованию F. Cantini и соавт. [7], у больных РПМ с нормальной, немного повышенной и резко увеличенной СОЭ обнаруживаются сходные УЗ-признаки воспаления. Таким образом, обнаружение признаков двустороннего бурсита плечевых суставов при УЗИ может помочь в диагностике РПМ у пациентов с нормаль-

ной СОЭ, а также быть признаком недостаточного клинического ответа на фоне приема ГКС.

Обладая специфичностью и чувствительностью более 90% [7, 21], ультразвуковая диагностика и МРТ сопоставимы по эффективности выявления субacroмиально-субдельтовидного бурсита и бурсита большого вертела бедренной кости. МРТ суставов кистей – один из методов ранней диагностики РА. H. Marzo-Ortega и соавт. [18] исследовали различие результатов МРТ (с подавлением сигнала от жировой ткани и контрастным усилением) метакарпальных суставов кистей пациентов с полиартритом, отеком кистей и диагнозом РА и РПМ. Среди пациентов обеих групп не выявлено значимых различий в толщине синовиальной оболочки метакарпальных суставов, выраженности теносиновита и выявлении костных эрозий. В то же время отек костного мозга отмечался у 60% больных с РА и 20% с РПМ, а экстракапсулярные проявления обнаружены у 20 и 80% пациентов с РА и РПМ соответственно. По мнению F.M. McQueen [19], одновременное выявление синовита, теносиновита и отека костного мозга является маркером выраженного воспаления суставов и предиктором деструкции, что предопределяет более агрессивный подход к терапии согласно современной концепции лечения РА до достижения цели (treat to target) [26].

ПЭТ и МРТ, как правило, применяются при необходимости дифференциальной диагностики с РА, гигантоклеточным артериитом и опухолями. Имеются отдельные описания специфической ПЭТ-картины у пациентов с РПМ, у которых исследование выполнено с целью исключения гигантоклеточного артериита [21].

Различные клинические симптомы и лабораторные параметры рассматривались в роли ключевых при дифференциальной диагностике между РПМ и РА с дебютом в пожилом возрасте. Помимо рутинных лабораторных тестов, оценивались накопление радиоактивного препарата в области плечевого пояса при сцинтиграфии, уровень цитидиндезаминазы сыворотки, наличие антител к ламину В2-белку, типирование HLA, уровень интерлейкинов и стероидных гормонов. Например, исследование, посвященное изучению различий секреции цитокинов, выявило значительное увеличение уровня секреции интерлейкина-6 у пациентов с симптомами РПМ (группы РПМ и РПМ/РА) ($p < 0,001$) [10]. Данный фактор не позволяет разграничить РПМ и РА с полимиалгическим синдромом, но может учитываться при выборе вида биологической терапии у таких пациентов.

Отсутствие специфических уникальных признаков обуславливает необходимость разработки диагностических критериев. Использование критериев позволяет избежать ошибок и тем самым повышает точность диагностики. Существует несколько различных вариантов диагностических

Таблица 1
Диагностические критерии РПМ Bird/Wood (1979)

| Симптом | Чувствительность, % |
|--|---------------------|
| Двусторонняя боль/скованность мышц плечевого пояса | 90,8 |
| Длительность заболевания <2/52 нед | 75,5 |
| СОЭ выше 40 мм/ч | 95,7 |
| Утренняя скованность >1 ч | 84,9 |
| Возраст старше 65 лет | 80,2 |
| Депрессия и/или снижение массы тела | 40,0 |
| Двусторонняя чувствительность верхних конечностей | 75,5 |
| Диагноз: 3 и более симптомов | 99,5% |

Таблица 2
Диагностические критерии РПМ Jones/Hazleman (1981)

| Симптом | Чувствительность, % |
|--|---------------------|
| Боль в мышцах плечевого и тазового пояса | 90,8 |
| Длительность заболевания >2/12 нед | Не известна |
| СОЭ >30 мм/ч или С-реактивный белок >6 мг/мл | 98,1 Не известна |
| Утренняя скованность >1 ч | 84,9 |
| Отсутствие РА | 100,0 |
| Отсутствие заболевания мышц | 100,0 |
| Диагноз достоверен при наличии всех критериев, чувствительность не более 84,9% | |

Таблица 3
Диагностические критерии РПМ Hunder (1982)

| Симптом | Чувствительность, % |
|---|---------------------|
| Возраст старше 50 лет | 100 |
| Двусторонняя болезненность мышц в течение месяца и более: - шеи или туловища - плечевого пояса - бедер | 93,3 |
| Исключение других заболеваний | 100,0 |
| Диагноз достоверен при наличии всех критериев, чувствительность 93,3% | |

критериев РПМ [5, 15] (табл. 1–4). Согласно национальному руководству, в нашей стране к использованию рекомендованы диагностические критерии Н. Bird 1978 г. [2] (см. табл. 1).

В настоящее время по инициативе Европейской противоревматической лиги и Американского колледжа ревматологов группой специалистов из разных стран ведется разработка новых классификационных критериев. В 2012 г. опубликованы предварительные критерии РПМ: 1) утренняя скованность более 45 мин (2 балла); 2) боли в области бедер или ограничение объема движений (1 балл);

Таблица 4
Диагностические критерии РПМ Nobunaga (1989)

| Симптом | Чувствительность, % |
|---|--|
| Двусторонняя боль/скованность мышц более 2 нед в области: - шеи - надплечий - плеч - ягодиц и тазового пояса - бедер | 92,3 43,7 90,8 50,2 38,5 64,8 |
| Нормальные показатели «мышечных» ферментов | 100 |
| СОЭ выше 40 мм/ч | 95,7 |
| Утренняя скованность >1 ч | 84,9 |
| Отсутствие отека кистей | 85,1 |
| Для диагноза РПМ необходимо наличие всех четырех критериев, чувствительность 67,8% | |

3) отсутствие РФ или АСРА (2 балла); 4) отсутствие периферических артритов (1 балл), более 4 баллов предполагает определенный диагноз РПМ [11].

Заключение

РПМ остается заболеванием, причины, механизмы развития и патогенез которого, все еще не ясны. Несмотря на интенсивное изучение возможностей различных визуализирующих методик диагностики РПМ, наиболее актуальной задачей представляется разработка стандартизованных классификационных и диагностических критериев. Лишь использование унифицированного подхода к диагностике дает возможность сопоставлять результаты таких исследований, а в перспективе позволит более детально изучить молекулярные основы заболевания и оптимизировать лечение пациентов, улучшить качество их жизни, сократить частоту развития побочных эффектов терапии.

Литература

1. Бунчук Н.В.: Ревматические заболевания пожилых (избранные). М.: МЕДпресс-информ, 2010. - 272 с.
2. Ревматология: национальное руководство: Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008.
3. Al-Hussaini A.S., Swanell A.J. Peripheral Joint involvement in polymyalgia rheumatica: a clinical study of 56 cases. *Br. J. Rheumatol.* 1985; 24: 27–30.
4. Bahlas S., Ramos-Remus C., Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 99–104.
5. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1979, 38: 434–439.
6. Bruce W. Senile rheumatic gout. *Br. Med. J.*, 1888.
7. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case-control study. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1049–55.

8. Caporali R., Montecucco C., Epis O. et al. Presenting features of polymyalgia rheumatic (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann. Rheum. Dis* 2001; 60: 1021–1024.
9. Cocquempot K., Defuentes G., Duron-Martineau S. et al. Polymyalgia rheumatica revealing a lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* 2013 Jan; 30(1): 67–70.
10. Cutolo M., Montecucco C.M., Cavagna L. et al. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1438–1443.
11. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatic: a European League Against rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 484–492.
12. Doran M.F., Crowson C.S., O’Fallon W.M. et al. Trends in the incidence of polymyalgia rheumatica over a 30 year period in Olmsted County, Minnesota, USA. *J. Rheumatol.* 2002, 29: 1694–1697.
13. Gordon J., Rennie A., Branwood A.W. Polymyalgia rheumatic, biopsy study. *Ann. rheum. Dis.* 1964; 23: P. 447.
14. Hantzschel H., Bird H.A., Seidel W. et al. Polymyalgia rheumatic and rheumatoid arthritis of the elderly: a clinical, laboratory and scintigraphic comparison *Ann. Rheum. Dis.* 1991; 50: 619–622.
15. Healey L.A. Polymyalgia rheumatica and the American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983, 26: 1417–1418.
16. Heijde Van der DMFM, Reil van PLCM, Leeuwen van M.A. et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1991; 18: 1285–9.
17. Kouassi Djaha J.M., Jenvrin C., Dupont M.P. et al. Late onset spondyloarthropathy misdiagnosed as polymyalgia rheumatica /*Rev Med Interne.* 2013 Feb 6. pii: S0248-8663(13)00023-4. doi: 10.1016/j.revmed.2013.01.002.
18. Marzo-Ortega H., Rhodes L.A., Tan A.L. Evidence for a different anatomical basis for joint disease localization in polymyalgia rheumatic in comparison with rheumatoid arthritis/*Arthr. Rheum.* 2003; 48:1207–13.
19. McQueen F. M. Comment on: The use of MRI in early RA: reply/*Rheumatology* 2009;48:451 doi:10.1093/rheumatology/ken478.
20. Salvarani C., Cantini F., Macchioni P. et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthr. Rheum.* 1998; 41: 1221–6.
21. Salvarani C., Cantini F., Hude G. G.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234–45.
22. Scheel A.K., Matteson E.L., Dasgupta B., et al.: Reliability exercise for the polymyalgia rheumatic classification criteria study: the orajewoud ultrasound substudy / *Int Journ of Rheu, Vol* 2009/738931.
23. Smeeth L., Cook C., Hall A.J.: Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990–2001/*Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1093–1098.
24. Soubrier M., Dubost J.-J., Ristori J.-M.: Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 73 (2006) 599–605.
25. Villa-Blanco J. I., Calvo-Ale J.: Elderly Onset Rheumatoid Arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs. Aging.* 2009; 26 (9): 739–750.
26. Wit M. P.T., Smolen J. S., Gossec L., Heijde D.M.F. van der: Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 891–895.

Роль методов экстракорпоральной детоксикации в лечении печеночной энцефалопатии

В.В. Бояринцев¹, Д.Е. Кутепов¹, И.Н. Пасечник², Н.В. Гибадулин¹, С.В. Стеблецов¹, Э.Ю. Коцелапова¹

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ,

²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Цель обзора – обобщить данные о применении экстракорпоральных методов детоксикации в терапии печеночной недостаточности.

В работе представлен обзор литературы, посвященный истории применения экстракорпоральных методов детоксикации и их эффективности по отношению к регрессу печеночной энцефалопатии.

Данные литературы свидетельствуют о том, что на современном этапе наиболее эффективным является метод экстракорпоральной детоксикации – «Молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система».

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, экстракорпоральные методы детоксикации.

Purpose: To summarize literature data on extracorporeal detoxication for treating hepatic insufficiency.

This work is a review of literature data on the history of extracorporeal detoxication and their effectiveness as to the regress of hepatic encephalopathy.

Conclusion: The analyzed literature data indicate that currently the most effective technique for extracorporeal detoxication is "Molecular adsorbing recirculating system".

Key words: hepatic encephalopathy, techniques for extracorporeal detoxication

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является серьезным осложнением, развивающимся у пациентов с заболеваниями печени. ПЭ может возникать в результате острой печеночной недостаточности, портосистемного шунтирования или цирроза печени (ЦП) и портальной гипертензии. Симптомы ПЭ встречаются примерно у 30–45% пациентов с ЦП и у 10–50% после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования [9]. По данным литературы, начальные проявления ПЭ можно обнаружить только при проведении психометрических тестов и регистрируются у 30–84% пациентов с печеночной недостаточностью [11]. К факторам, предрасполагающим к развитию ПЭ, относят алкогольные эксцессы, кровотечения, дегидратацию, хирургические вмешательства, инфекцию, потребление большого количества пищевых белков и др. [6, 9, 11].

Патогенез ПЭ в настоящее время полностью не изучен. Среди теорий о причинах развития ПЭ наибольшее распространение получили теории, основанные на оценке дисфункции нейромедиаторных систем: токсическая, теория ложных нейротрансмиттеров, теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных бензодиазепинов. В основе патогенеза ПЭ лежат те или иные метаболические нарушения, подразумевающие обратимость энцефалопатии даже при выраженных ее проявлениях. Очевидно, развитие ПЭ связано как с наличием нескольких механизмов возникновения интоксикации (снижение клиренса токсических веществ, портосистемное шунтирование), так и с существованием большого количества нейротоксинов и нейромедиаторов [6, 9].

На протяжении длительного времени аммиак рассматривался как основной нейротоксин, который принимает участие в формировании ПЭ [7].

J.O. Clemmensen и соавт. (1999) продемонстрировали зависимость между концентрацией аммиака в артериальной крови и летальностью у пациентов с печеночной недостаточностью (ПН). В ряде исследований было установлено, что уровень аммиака повышен у 90% пациентов с наличием признаков ПЭ [11]. При возникновении ПН скорость метаболизма аммиака значительно снижается. В связи с этим часть аммиака через портальные анастомозы вновь возвращается в системный кровоток и проникает через гематоэнцефалический барьер. Из поступающего в головной мозг аммиака и глутамата под действием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Истощение глутамата и накопление глутамина обуславливают процесс развития отека и повреждения астроцитов [7]. Кроме того, аммиак способствует проникновению нейротоксических ароматических кислот, коротко- и среднецепочечных жирных кислот, меркаптана в центральную нервную систему. Эти соединения являются продуктами бактериального метаболизма жиров и серосодержащих аминокислот в кишечнике. По имеющимся данным, они оказывают неблагоприятное воздействие на постсинаптические структуры мозга. Прогрессирование ПЭ может сопровождаться возникновением отека мозга и повышением внутричерепного давления с последующим вклинением ствола головного мозга. Патогенез отека сложен. Ведущими считаются сосудистый и цитотоксический механизмы. Сосудистый механизм связан с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера, а цитотоксический – с изменением проницаемости клеточных мембран [3, 11].

В связи с тем что при ПЭ повреждаются все отделы головного мозга, клиническая картина представляет собой комплекс синдромов, таких как расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

Эти симптомы могут сохраняться в течение длительного времени или прогрессировать за короткий промежуток, приводя к развитию комы и смерти пациента [6].

Терапия ПЭ включает в себя устранение факторов, способствующих развитию энцефалопатии, и снижение образования и абсорбции аммиака и других токсических веществ, образующихся в толстой кишке.

Изучение патофизиологии ПЭ привело к пониманию того, что в крови пациентов с ПН циркулируют как низкомолекулярные (водорастворимые), так и высокомолекулярные (альбуминсвязанные) токсины (АСТ). Таким образом, потенциально эффективными методами терапии ПН можно считать экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ). На протяжении более чем 50 лет ЭМЛ применяются в комплексной терапии ПН. В частности, ЭМЛ применяются для снижения степени ПЭ и отека головного мозга. На ранних этапах применение ЭМЛ сопровождалось частыми осложнениями, например коагулопатиями, тромбоцитопениями и нарушениями гемодинамики. В настоящее время создание биосовместимых мембран, уменьшение объема экстракорпорального контура позволили снизить частоту осложнений. Таким образом, основной целью экстракорпоральных методов является уменьшение степени ПЭ при неэффективности стандартной медикаментозной терапии [10, 12].

Существующие методы экстракорпоральной поддержки условно можно разделить на две группы: «небиологические» и «биологические» [10].

Вначале были предложены «небиологические» методы детоксикации. Первые попытки очищения крови вне организма относятся к 1913–1914 гг. В 1913 г. В.А. Юревич и Н.К. Розенберг провели первый в мире успешный плазмаферез у лабораторных животных. Однако считается, что лишь исследования, проведенные J. Abel и соавт. на собаках в Медицинской школе в Балтиморе примерно в это же время, заложили основу экстракорпоральной детоксикации [2].

В 1943–1946 гг. W. Kolff провел гемодиализ (ГД) пациентам с почечной недостаточностью, создав тем самым предпосылки успешного лечения крайне тяжелых и ранее считавшихся безнадежными пациентов. Первое применение ГД в терапии ПН относится к 1956 г. J. Kiley и соавт. (1956) отметили, что после процедуры ГД происходило снижение аммиака в крови, что приводило к уменьшению степени энцефалопатии у 4 из 5 пациентов. Однако выживаемость пациентов при этом не повышалась [10]. Это было связано, по-видимому, с тем, что при ГД удаляются только водорастворимые токсины с малой молекулярной массой. Это приводит к уменьшению проявления ПЭ, но не сопровождается снижением смертности от ПН [10, 12]. Кроме того, при-

менение ГД у пациентов с тяжелым течением ПН может сопровождаться значительным количеством осложнений, основным из которых являются нарушения гемодинамики. Возникающая гипотония плохо поддается коррекции и часто ограничивает применение ГД у данной группы пациентов.

В течение последующих 20 лет предпринимались попытки оптимизации ГД. С целью повышения эффективности ГД были предложены высокопроницаемые полиакрилонитриловые мембраны, позволяющие удалять высокомолекулярные субстанции размером 5000 Д. В последующем метод, основанный на конвекционном переносе воды, низко- и среднемолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану с внутривенным замещением сбалансированным кровозаменяющим раствором, получил название «гемаферез» (ГФ). В проведенном исследовании использование ГФ позволило вывести из коматозного состояния 54% пациентов с ПН [12, 13].

В связи с тем что целью терапии является удаление АСТ, в последующие годы предпринимались попытки применения гемосорбции (ГС) у пациентов с печеночной дисфункцией. Впервые ГС использована Н. Yatzidis в 1964 г. для лечения пациентов с ПН [12]. Однако более поздние исследования, проведенные в 70-е и 80-е годы, не выявили стойких положительных результатов применения ГС у пациентов с ПН по сравнению с контрольными группами, которым проводили медикаментозную терапию. В дальнейшем в контролируемых исследованиях была показана неэффективность ГС [1]. Кроме того, были выявлены побочные эффекты ГС: травма форменных элементов крови, особенно тромбоцитов. Количество тромбоцитов во время процедуры ГС может снижаться на 15–50% от исходного уровня, что создает опасность развития тяжелых осложнений и может привести к «тромбозу» сорбента [10, 12].

Плазмообмен (ПО) – это метод, позволяющий отделить плазму от форменных элементов крови. В качестве замещения используется свежемороженая плазма и альбумин. Бесспорно, ПО является более эффективным методом по сравнению с ГД, так как позволяет удалять широкий спектр токсических веществ, включая АСТ. Исследования показали, что ПО уменьшает проявления интоксикации, снижает степень ПЭ [10, 12, 13]. Однако ПО является неселективным методом, так как при нем происходит удаление всего спектра веществ, содержащихся в плазме, включая фактор роста гепатоцитов. Кроме изложенного, проведение ПО требует значительного количества донорской плазмы, что может способствовать проявлению иммунологических реакций и повышает риск инфицирования пациента вирусами гепатитов В и С, вирусом иммунодефицита человека, цитомегаловирусом и/или вирусом герпеса [13].

На рубеже веков появились новые методы экстракорпоральной детоксикации: молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС), сепарация и адсорбция фракционированной плазмы (FPSA или Prometheus). Данные методы обладают способностью удалять широкий спектр токсических веществ: начиная от низкомолекулярных водорастворимых токсинов и заканчивая АСТ.

МАРС была создана в 1993 г. в Германии и в 1996 г. впервые использована в терапии пациентов с ПН. В основе метода лежит концепция диализа с использованием специфической мембраны (диализатор с размером пор 50 кД, коэффициент просеивания для альбумина 0,1) и альбумина в качестве диализата. Альбумин выступает в качестве специфического переносчика токсинов. Многочисленные нерандомизированные и контролируемые рандомизированные многоцентровые исследования подтвердили преимущества МАРС перед стандартной медикаментозной терапией или методами заместительной почечной терапии и продемонстрировали высокую эффективность МАРС в терапии ПЭ [8, 14, 15].

В 2001 г. система Prometheus впервые использована для лечения пациентов с ПН. Prometheus состоит из двух экстракорпоральных контуров: контура циркуляции крови и контура циркуляции плазмы. Сепарация плазмы происходит с помощью высокопроницаемого фильтра. Мембрана проницаема для молекул с массой 250 кД, т.е. для альбумина (коэффициент просеивания 0,6). При клиническом использовании системы Prometheus доказано, что после процедуры в плазме значительно снижался уровень билирубина, желчных кислот, креатинина, мочевины и аммиака [10, 12]. Пилотное исследование, проведенное Медицинским университетом г. Ганновер (Германия), продемонстрировало снижение степени ПЭ у пациентов с обострением хронической ПН [5].

Концепция «искусственная печень» была предложена F. Sorrentino в 1956 г. За последние 50 лет было использовано большое количество «биологических» систем поддержки печени. «Биологические» системы создавались с целью частично заменить синтетическую функцию печени наряду с протезированием дезинтоксикационной. Данные системы используют клетки печени как биологический компонент, позволяющий выполнять возложенные на них задачи. В зависимости от вида используемых клеток все системы можно разделить на три группы: системы с использованием гепатоцитов человека, свиньи и клеток гепатомы человека [4, 10, 12, 13]. С целью органозамещения используют взвесь живых гепатоцитов массой от 150 до 450 г, т.е. примерно от 10 до 30% массы печени [4, 10].

Гепатоциты свиньи исторически первыми использовались в «биологических» системах. Одной

из них является HapatAssist (Arbios Systems Inc, Allendale, NJ). С помощью HapatAssist было пролечено около 200 пациентов. «Биореактор» заполняется гепатоцитами свиньи, которые отделены от крови с помощью биомембраны [3, 13]. Другой системой является AMC-BAL система (Академический медицинский центр – AMC, Амстердам, Нидерланды). M.P. Van de Kerkhove и соавт. (2002) описал успешное применение данной системы у пациентов с острой ПН [16].

Кроме перечисленных выше «биологических» систем, в литературе можно найти упоминания об экстракорпоральном модуле поддержки печени (Modular Extracorporeal Liver Support – MELS) и биоискусственной поддерживающей системе печени (Bioartificial Liver Support System – BLSS). Обе системы показали свою безопасность, однако количество пациентов, в лечении которых использовались данные системы, незначительно [4, 10].

Новым направлением развития «биологических» систем является использование клеточной линии, полученной из гепатобластомы, – клеток гепатомы человека (С3А). Во время процедуры клетки помещаются в модифицированную диализную колонку. Мембрана колонки способна пропускать вещества с молекулярной массой до 70 кД. Данная система получила название «экстракорпоральная поддержка печени» (Extracorporeal Liver Assist Device – ELAD). В ELAD кровь отделяется от ультрафильтра и циркулирует через 4 катриджа, заполненных клетками гепатомы линии С3А. В каждом катридже содержится 110 г клеток. Исследования показали, что клетки С3А способны синтезировать альбумин, трансферрин, С3-комplement, факторы V и VII. Первое клиническое применение ELAD относится к 1992 г. Первое рандомизированное исследование продемонстрировало снижение уровня билирубина, аммиака и регресс энцефалопатии [10]. Большое рандомизированное исследование ELAD было выполнено в Китае. Данная система была использована в лечении 60 пациентов с декомпенсацией хронической ПН. Авторы отметили, что выживаемость в изучаемой группе была выше по сравнению с контрольной (80 против 50%) [17].

«Биологические» методы имеют ряд недостатков, к которым следует отнести необходимость получения стерильной взвеси гепатоцитов и потребность в громоздком оборудовании. Кроме того, при использовании гепатоцитов, фиксируемых на сорбенте, необходимо включение оксигенатора в экстракорпоральный контур. Другая проблема, возникающая при использовании «биологических» систем, связана с возникновением иммунологических реакций пациентов на чужеродные антигены, а также существует вероятность инфицирования пациента [4].

Рассматривать вопросы терапии ПЭ необходимо с учетом патофизиологических механизмов, в основе которых лежит массивное повреждение ге-

паточитов, приводящее к угнетению функций печени, в первую очередь синтетической и детоксикационной. Данное состояние вызывает нарушение баланса между физиологическими потребностями и функциональными возможностями поврежденной печени, что ведет к развитию отека головного мозга и комы.

Имеющиеся к настоящему времени сведения о патофизиологических механизмах развития ПЭ и результаты ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики терапии. Для поддержания функции печени при ее декомпенсации были предложены и внедрены в практику различные экстракорпоральные методы детоксикации: ГД, гемоперфузия, ПО, ГФ и их комбинации. Опыт, накопленный в последние десятилетия, свидетельствует о том, что использование отдельных экстракорпоральных методов в терапии ПЭ не всегда эффективно, кроме того, они обладают рядом недостатков, связанных либо с удалением только узкого спектра токсических веществ, либо с неселективностью метода. Развитие медицины в области экстракорпоральной детоксикации предоставляет возможность для успешного лечения крайне тяжелого контингента подобных больных. В результате временной поддержки нарушенной функции органа появляется возможность его восстановления с последующей в некоторых случаях полной реабилитацией пациента. Одними из новых методов являются разработанные технологии замещения детоксикационной функции печени под названием МАРС и система Prometheus. МАРС в настоящее время является наиболее перспективным методом воздействия на ПЭ. Однако необходимо дальнейшее проведение многоцентровых, рандомизированных исследований, чтобы выработать правильную тактику лечения ПЭ.

Литература

1. Гуревич К.Я., Соколов А.А., Шведов А.К. и др. // «Актуален». Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1992. №3. – С. 379 – 384.
2. Соколов А.А. // Эфферент. тер. – 2003. – Т.9, №1. – С. 3 – 15.
3. Brusilow S.W., Koehler R.C., Traystman R.J., Cooper A.J.L. // *Neurotherapeutics*. – 2010. – Vol.7. – P. 452 – 470.
4. Chamuleau R.A., Deurholt T., Hoekstra R. // *Metab. Brain Dis.* – 2005. – Vol.20. – P. 327 – 335.
5. Dethloff T., Tofteng F., Frederiksen H-J. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14. – P. 2065 – 2071.
6. Dhiman R.K., Saraswat V.A., Sharma B.K. et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol.25. – P. 1029 – 1041.
7. Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. // *Metabol. Brain Dis.* – 2012. – Vol.27. – P. 51 – 58.
8. Hassanein T.I., Toften F., Brown R.S. et al. // *Hepatol.* – 2007. – Vol.46. – P. 11853 – 11862.
9. Hussinger D. // *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* – 2010. – Vol.73. – P. 457 – 464.
10. Kramer L., Kodras K. // *Liver Internat.* – 2011. – Vol.31. – P. 1 – 4.
11. Montgomery J.Y., Bajaj S.J. // *Cur. Gastroenterol. Reports.* – 2011. – Vol.13. – P. 26 – 33.
12. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – Vol.156. – P. 396 – 404.
13. Santoro A., Mancini E., Buttiglieri S. et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2004. – Vol.27. – P. 176 – 185.
14. Sen S., Davies N.A., Mookerjee R.P. et al. // *Liver Transplant.* – 2004. – Vol.10. – P. 1109 – 1119.
15. Stange J., Hassanein T.I., Mehta R. et al. // *Artif. Organs.* – 2002. – Vol.26. – P. 103 – 110.
16. Van de Kerkhove M.P., Di Florio E., Scuderi V. et al. // *Int. J. Artif. Organs.* – 2002. – Vol.25. – P. 950 – 959.
17. Zhong-Ping Duan J.Z., Xin X., Chen J.M. et al. // *Hepatol.* – 2007. – Vol.46. – P. 274.

Современные антибиотики производства «АБОЛмед» – выбор профессионалов

А.А. Муконин

Научно-информационный центр фармацевтической компании «АБОЛмед»

Современные стандарты оказания медицинской помощи немислимы без качественных и доступных лекарственных препаратов. Для оптимизации фармакоэкономических показателей и обеспечения доступности лекарственной терапии все большее значение приобретают воспроизведенные лекарственные средства, или дженерики.

Врачи, назначающие дженерики, особенно для лечения тяжелых и угрожающих жизни инфекций, должны быть уверены, что эффект от их действия будет таким же, как и при назначении оригинальных препаратов. Но клинический опыт и результаты сравнительных исследований доказывают, что не все дженерики являются взаимозаменяемыми, при этом значимые отличия в свойствах препаратов с одним международным непатентованным наименованием отражены в инструкциях по их медицинскому применению.

В статье показано, что лишь немногие воспроизведенные лекарственные средства могут рассматриваться как эквивалентные оригинальным препаратам. Гарантией фармацевтической и терапевтической эквивалентности является надлежащее качество продукции. Фармацевтическая компания «АБОЛмед» – российский производитель широкого спектра парентеральных антимикробных химиопрепаратов различных групп в соответствии со стандартами GMP. Продукция «АБОЛмед» имеет наиболее оптимальное соотношение «эффективность–безопасность–стоимость». Именно такие лекарственные препараты обеспечивают эффективность лечения и профилактики многих инфекционно-воспалительных заболеваний, эквивалентную брендам ведущих западных производителей.

Ключевые слова: антибиотики, дженерики, взаимозаменяемость, эквивалентность, GMP, фармацевтическое производство, АБОЛмед, соотношение «цена–качество», импортозамещение.

Modern standards of medical help are impossible without available preparations of good quality. To optimize pharmaroeconomic parameters and to provide the availability of pharmaceutical preparations the licensed pharmaceutical preparations or generics are becoming more and more popular.

Physicians who prescribe generics, especially for treating severe and life-threatening infections, must be sure that their effect will be similar to that of original preparations. However, clinical experience and findings of comparative studies have shown that not all generics are interchangeable. Important differences in preparations with the same international non-licensed name are shown in their leaflets for application.

The authors state that only few licensed pharmaceutical preparations maybe considered as equivalents to their original preparations. The good quality product is a guarantee of pharmaceutical and therapeutic equivalent. Pharmaceutical firm "ABOLmed" is a Russian manufacturer of a wide range of parenteral antimicrobial chemiopreparations of various groups according to GMP standards. Preparations manufactured at "ABOLmed" have an optimal ratio of "effectiveness–safety–price". It is just such preparations which provide a therapeutic and prophylactic effectiveness in treating many infective-inflammatory diseases which is equivalent to the brands of leading Western manufacturers.

Key words: antibiotics, generics, interchangeable preparations, equivalent, GMP, pharmaceutical manufacture, "ABOLmed", ratio "price-quality", import-replacing process

Уже более 15 лет «АБОЛмед» – ведущая российская фармацевтическая компания, специализирующаяся на разработке, производстве и продвижении лекарственных препаратов, – обеспечивает здравоохранение России и стран СНГ качественными и эффективными парентеральными антиинфекционными средствами.

В настоящее время Компания производит 25 наименований лекарственных средств для ключевого терапевтического направления – лечения и профилактики инфекций, причем перечень госпитальных препаратов постоянно расширяется. Диверсифицированный портфель «АБОЛмед», составляющий более 15 проектов, находящихся на различных стадиях исследований, включает оригинальные препараты с иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами (препа-

рат Вилим® и его производные), оригинальные комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, а также модифицированные с применением запатентованных нанотехнологий антибиотики [4]. Следует отметить, что за рубежом к оригинальным разработкам «АБОЛмед» был проявлен интерес и сейчас идет активное обсуждение возможности их регистрации и дистрибьюции в Евросоюзе.

Продукцию «АБОЛмед» отличают надлежащее качество, сбалансированная стоимость, высокая степень защиты от подделок. Для снижения рисков фальсификации «АБОЛмед» реализовало уникальную и самую эффективную защиту выпускаемых препаратов от подделки, основанную на технологии радиочастотной идентификации – RFID.



АБОЛМЕД

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ НАДЛЕЖАЩЕГО КАЧЕСТВА



В ПРАВИЛЬНОСТИ ВЫБОРА УВЕРЕНЫ НА 100%

СОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИЧНО РАЗВИВАЮЩАЯСЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ:

- РАБОТАЮЩАЯ ПО ЕВРОПЕЙСКИМ СТАНДАРТАМ (EU GMP)
- ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ВАЖНЕЙШИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ
- РЕАЛИЗОВАВШАЯ ПОЛНОМАСШТАБНУЮ ПРОГРАММУ ЗАЩИТЫ ПРОДУКЦИИ ОТ ФАЛЬСИФИКАТА



Фармацевтическая компания «АБОЛмед»

Россия, 630096, Новосибирск, ул. Дукача, д. 4

тел./факс: (383) 334-0980

www.abolmed.ru

e-mail: abolmed-nsk@abolmed.ru

Лицензия № 11624-ЛС-П на деятельность по производству лекарственных средств

Преимущества дженериков производства «АБОЛмед»: только объективные сведения

Антибактериальная терапия, назначаемая по строгим показаниям, является важной частью оказания квалифицированной медицинской помощи. При тяжелых инфекциях от того, насколько своевременно и грамотно назначена лекарственная терапия, зависит жизнь больного. Примеров можно привести немало; так, ближайший прогноз при сепсисе напрямую связан с проводимой антибактериальной терапией: если эмпирический выбор препаратов оказался правильным, жизнь пациента удастся спасти, если нет, то летальность повышается в несколько раз.

Необходимо отметить, что основным источником информации о лекарственном препарате является инструкция по медицинскому применению. Это положение закреплено в Федеральном законе Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1]. В идеале инструкции по медицинскому применению дженериков должны соответствовать оригинальному препарату [2]. Но, изучив их, можно выявить целый ряд принципиальных различий, которые имеют чрезвычайную клиническую значимость.

Цефотаксим – самый широко применяемый в клиниках цефалоспорин III поколения; стандарты оказания медицинской помощи рекомендуют этот антибиотик для лечения инфекций самых различных локализаций у детей, начиная с периода новорожденности, и взрослых; препарат безопасен, для него не свойственно влияние на метаболизм других лекарственных средств, а также негативное воздействие на функцию сердца и печени. Но в Российской Федерации, по данным Реестра лекарственных средств, подавляющее большинство цефотаксимов не могут применяться у новорожденных, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, а также сердечной недостаточностью, их внутримышечное введение противопоказано детям до 2,5 лет, препараты несовместимы с этанолом. Таким образом, такие цефотаксимы нельзя использовать у пациентов с внутрисердечными блокадами и сердечной недостаточностью, что, соответственно, требует проведения дополнительного обследования (ЭКГ, консультация кардиолога), дорогостоящих манипуляций (УЗИ сердца, чреспищеводная ЭхоКГ) и отбора пациентов. Это означает, что при поступлении пожилого пациента с тяжелой внебольничной пневмонией врачу, вместо того, чтобы незамедлительно начать антибактериальную терапию, необходимо либо искать альтернативный антимикробный препарат, либо провести весь комплекс обследований, поставив под угрозу эффективность дальнейшего лечения. Аналогично, в случае госпитализации ребенка (в том числе новорожденного) с бактериальным менингитом такой цефотаксим использовать противопоказано! Мож-

но ли такие цефотаксимы применять в рутинной клинической практике? Наверное, нет, так как любое осложнение во время проведения лекарственной терапии – инфаркт миокарда, усугубление сердечной недостаточности или внезапная смерть – может расцениваться как врачебная ошибка. Какова причина ошибки? Эксперт вынесет вердикт: не была должным образом изучена инструкция по медицинскому применению препарата! А такое «атипичное» свойство некоторых цефотаксимов как «несовместимость с этанолом», свидетельствует о наличии в препаратах сторонних примесей, которые и обуславливают данное взаимодействие. Применение таких препаратов может повлечь развитие жизнеугрожающих осложнений у пациентов, в том числе у лиц, нарушающих лечебный режим.

Из зарегистрированных в Российской Федерации цефотаксимов только Цефабол® – цефотаксим производства «АБОЛмед» по своим свойствам соответствует оригинальному препарату, что, соответственно, отражено в Инструкции по медицинскому применению.

Еще один пример: по данным Реестра лекарственных средств, практически все препараты дженерики с международным непатентованным наименованием (МНН) цефуроксим и цефтазидим следует с осторожностью использовать у больных с кровотечениями (в том числе в анамнезе), а также с заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ограничения применения цефуроксимов и цефтазидимов у пациентов с кровотечениями значительно ограничивают выбор антимикробной терапии инфекций у хирургических больных, особенно у пациентов с послеоперационными инфекциями, перитонитом, так как в процессе лечения высок риск развития вторичных кровотечений. Введение цефуроксимов с указанными выше свойствами для периоперационной профилактики может приводить к высокой интраоперационной кровопотере. Также имеется риск геморрагических осложнений у больных с язвенной болезнью желудка, хроническим холециститом, геморроем, эрозивным гастродуоденитом и др. Иными словами, применение таких антибиотиков недопустимо в хирургии, акушерстве и гинекологии, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии и ортопедии, урологии, а также во время и после проведения инвазивных манипуляций. Исключение составляют препараты Цефурабол® и Вицеф®, заявленные свойства которых полностью соответствуют оригинальным цефуроксиму и цефтазидиму, а их клиническое использование возможно без ограничений у пациентов с заболеваниями ЖКТ и при этом не сопровождается риском развития кровотечений.

Цефалоспорин IV поколения цефепим используется для лечения тяжелых инфекций самых различных локализаций у детей и взрослых. Входит в перечень ЖНВЛС. Но большинство воспроиз-

веденных цефепимов, за исключением препарата Максицеф® – цефепима, производимого «АБОЛмед», значительно отличаются от оригинала. Так, содержащаяся в инструкциях по медицинскому применению некоторых цефепимов информация о более низкой по сравнению с цефтазидимом активности в отношении *P. aeruginosa* и отсутствии активности в отношении пенициллиноустойчивых пневмококков указывает на фармакологическую неэквивалентность по основным фармакодинамическим параметрам – спектру активности, следовательно, применение таких препаратов в клинике нецелесообразно. О неэквивалентности большинства зарегистрированных в Российской Федерации цефепимов, а следовательно, невозможности их взаимозаменяемости свидетельствуют ограничения по их применению у пациентов с заболеваниями ЖКТ и детей до 12 лет, несовместимость с гепарином и бактериостатическими антибиотиками.

В отличие от еще одного зарегистрированного в России дженерика, азтреонам, выпускаемый «АБОЛмед (торговое название Азтреабол®), высокоактивен в отношении *P. aeruginosa*, не обладает перекрестной резистентностью с аминогликозидами, проявляет бактерицидное действие в широком диапазоне рН и в анаэробных условиях, без ограничений применяется при непереносимости пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, может использоваться у пациентов с хронической почечной недостаточностью и беременных [3].

Цефоперазон+[сульбактам] производства «АБОЛмед» используется без ограничений во всех возрастных группах, в том числе у детей до 3 мес и недоношенных новорожденных, тогда как у большинства аналогов инструкции по медицинскому применению содержат указания на недостаточно изученную эффективность препаратов у новорожденных и маленьких детей.

Частота встречаемости лиц с непереносимостью пенициллинов составляет до 10%. Это означает, что для антибактериальной терапии у таких пациентов требуется использовать токсичные (аминогликозиды, линкосамиды, ванкомицин) или дорогостоящие (фторхинолоны, тигацилин) антибиотики либо комбинации препаратов. Из всех разрешенных к применению на территории Российской Федерации цефоперазонов и цефотаксимов, помимо оригинальных препаратов, только Цефоперабол® и Цефабол® могут быть использованы с осторожностью у данной категории больных, что является еще одним значимым показателем безопасности их применения.

В отличие от аналогов, производимых в странах Азии, имипенем+[циластатин] производства «АБОЛмед» (торговое наименование Гримипенем®) не содержит противопоказаний к применению у пациентов с почечной недостаточностью, которая нередко сопутствует тяжелым инфекциям;

его применение не сопровождалось риском развития таких нежелательных лекарственных реакций (НЛР), как печеночная недостаточность, геморрагический колит, пигментация зубов и языка, нарушения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, снижение слуха, полиартралгия. Указанные НЛР абсолютно «нетипичны» для оригинала. Так как имипенем+[циластатин] экскретируется почками и не подвергается системному метаболизму в печени, печеночная недостаточность никак не может развиваться в связи с применением данного препарата. Следовательно, наличие в инструкциях по медицинскому применению воспроизведенных имипенемов+[циластатин] информации о риске развития печеночной недостаточности может указывать либо на иной химический состав активной субстанции, чем заявлено, либо на наличие гепатотоксичных примесей. Говорить о взаимозаменяемости таких препаратов с оригинальным имипенемом+[циластатином] и качественными дженериками НЕЛЬЗЯ, а их клиническое применение небезопасно. Карбапенемы благодаря химической структуре и отсутствию системного метаболизма не взаимодействуют с белково-минеральными комплексами эмали зуба, следовательно, указание на риск развития пигментации зубов свидетельствует о токсичных примесях в препаратах.

На основании различий в свойствах, описанных в инструкциях по медицинскому применению, а также результатов многочисленных исследований, посвященных эквивалентности лекарственных препаратов, имеющих одно МНН [5], можно с уверенностью сделать вывод: МНН не является критерием взаимозаменяемости лекарств. Большинство воспроизведенных цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов – это, как правило, небрендированные дженерики или препараты с низкой ценой – кардинально отличаются от свойств оригинальных препаратов. К сожалению, такие антибиотики с «непредсказуемым» действием закупаются ЛПУ и назначаются пациентам без предварительного дополнительного обследования, что, естественно, создает дополнительный риск для больного.

Для того чтобы лекарственная терапия была эффективной, а риск побочного действия минимальным, лекарственные препараты, производимые «АБОЛмед», по всем параметрам – фармацевтическим и терапевтическим – соответствуют эквиваленту продукции, каким являются оригинальные препараты, и отвечают самым строгим требованиям к безопасности парентеральных лекарственных средств. В отличие от большинства аналогов, производимых в Азии и России, эффективность и безопасность лекарственных препаратов производства «АБОЛмед» неоднократно подтверждены тщательными клиническими исследованиями, проведенными на базе НИИ скорой помощи им. Склифо-

совского (Москва), Института хирургии РАМН им. Вишневского (Москва), Главного военного клинического госпиталя им. Бурденко (Москва), НИИ общей реаниматологии РАМН (Москва), НИИ клинической иммунологии РАМН (Новосибирск) и многих других авторитетных клинических центров России [5].

Цена как критерий качества

Одним из главных факторов обеспечения конкурентоспособности лекарственных препаратов является их цена, которая порой может быть единственным критерием для принятия решения о покупке. Естественно, что в конкурентной борьбе выигрывает тот производитель, который предлагает покупателям более низкие цены. Следует тем не менее помнить, что цена представляет собой денежное выражение ценности продукта. Поэтому ситуация, когда покупается большее количество того продукта, который стоит дешевле, в случае с лекарственными препаратами нередко приводит к тяжелым и даже необратимым последствиям.

Логика такова, что в повседневной жизни потребитель чаще всего при покупках руководствуется соотношением «цена – качество». Доказано, что дешевые лекарственные препараты, значительно уступающие более дорогим аналогам по качеству, либо не вполне эффективны, либо дают побочные эффекты, либо им свойственно и то, и другое. «Экономия полезна, если ее можно получить без ущерба для здоровья» [6]. Практике медицинского бизнеса известны и такие случаи, когда компания-производитель продает свою продукцию по ценам ниже себестоимости. Ценовая политика демпинга означает, что компания либо работает себе в убыток, что в принципе возможно, когда она пытается вытеснить с рынка конкурентов, либо занимается мошеннической деятельностью, пытаясь реализовать низкокачественный (либо фальсифицированный) лекарственный препарат. В условиях честной конкуренции, когда до этапа рыночных продаж допускаются только производители, выпускающие свою продукцию в соответствии с международными стандартами GMP, сама идея демпинга может рассматриваться как противоестественная.

В условиях российского рынка низкая цена, к сожалению, приветствуется, что позволяет «демпинговать» цены в основном на препараты из списка ЖНВЛП. Данной стратегии придерживаются производители из Азии с достаточно большим продуктовым портфелем (для них не составит большого ущерба продавать по цене этикетки готовую лекарственную форму, но это обеспечит экспансию рынка) или российские фармфирмы, работающие отнюдь не по стандартам надлежащей практики производства лекарств на дешевых (или ОЧЕНЬ дешевых) азиатских субстанциях, а

то и просто клеящих этикетки на «почти» готовую продукцию, поставляемую из Китая или Индии, и получающие с этого неплохую прибыль. И в первом, и во втором случае потребитель имеет дело с псевдолекарствами, или недолекарствами, применение которых либо небезопасно, либо неэффективно.

Антибиотики производства ООО «АБОЛмед» имеют наиболее оптимальное соотношение «эффективность–безопасность–стоимость». Именно такие лекарственные препараты обеспечивают высокое качество лечения и профилактики многих инфекционно-воспалительных заболеваний, эквивалентное брендам ведущих западных производителей, но в значительной степени экономят бюджет здравоохранения.

Производство по стандартам GMP

Техническое регулирование фармацевтической отрасли в России, к сожалению, рассматривается и применяется на практике несколько по-иному, чем в развитых странах. До сих пор надлежащие стандарты производства лекарств – дело добровольное, а неопределенность с обязательным переходом на GMP только дестабилизирует рынок.

Необходимость гармонизации действующих в России правил технического регулирования фармацевтической промышленности с международными требованиями и стандартами назрела очень давно. Очевидно, это будет «очищающая» модернизация, которая позволит отсеять ряд не соответствующих производителей, что позитивным образом скажется на состоянии отрасли в целом, так как обеспечит полноценную загрузку мощностей «достойных» участников рынка и повысит качество лекарственного обеспечения. По сути, GMP – это гарантия того, что потребитель получит лекарственный препарат надлежащего качества. Но для того, чтобы стандарты начали эффективно работать, необходима объективная информация не только о российских, но и о зарубежных поставщиках, особенно тех, чьи препараты сегодня продаются по чрезвычайно низкой цене, не покрывающей и половины производственных затрат, подкрепленная реестрами поставщиков API, независимыми аудиторскими проверками.

Производство ООО «АБОЛмед» расположено в Новосибирске. По мнению многих экспертов, фармацевтический завод ООО «АБОЛмед» уникален: ВСЕ производственные линии, вспомогательные службы и контрольно-аналитические лаборатории работают по новым для России стандартам GMP (good manufacturing practice (следует отметить, что без сертификата GMP ни страны ЕС, ни США, ни другие развитые страны не допустят продукцию фармацевтического производителя на рынок); в пределах одного крупного предприятия сосредоточены промышленные линии, способные произ-

водить готовые лекарственные формы как в виде порошков, лиофилизатов, так и в виде растворов для инфузий; реально оцениваемый потенциал по объему выпускаемой продукции, для примера, может полностью обеспечить отечественные лечебно-профилактические учреждения наиболее востребованными антимикробными средствами. Необходимо отметить, что с декабря 2010 г. ООО «АБОЛмед» – первое российское фармпредприятие, осуществившее переход на абсолютно новые для страны условия производства лекарственных средств, соответствующие требованиям надлежащей практики производства лекарств Европейского Союза, или EU GMP.

Гарантии терапевтической эффективности – в активных фармацевтических ингредиентах надлежащего качества

Для лекарственных препаратов качество является важнейшим критерием, который включает в себя целый ряд отдельных составляющих – компонент качества. Если исходить из теории, то потребитель при определении качества должен провести сравнение оцениваемого продукта с аналогичными по назначению продуктами на предмет сопоставления компонент качества. Но, когда речь идет о лекарственных препаратах, объективное сравнение затруднительно. Действующим компонентом любого лекарства является активная субстанция. Качество активной субстанции определяет фармакотерапевтическое действие.

Для создания определенной терапевтической эффективности лекарственные препараты, производимые «АБОЛмед», по всем параметрам – фармацевтическим и терапевтическим – соответствуют эквиваленту продукции, каким являются оригинальные препараты, и отвечают самым строгим требованиям к безопасности парентеральных лекарственных средств. Так, качественные дженерики Нацеф®, Цефурабол®, Цефабол®, Вицеф®, Максифеф®, Меропенабол®, Офлоксабол®, Левофлоксабол® не имеют ограничений к применению у пациентов с кровотечениями, заболеваниями ЖКТ (кроме заболеваний толстой кишки) и не вступают во взаимодействие с этанолом.

Для того чтобы качество, фармацевтические свойства и терапевтическая эффективность продукции соответствовали оригинаторам, «АБОЛмед» поддерживает партнерские отношения только с ведущими мировыми производителями активных фармацевтических ингредиентов: «ЭйСиЭс Добфар С.п.А.» (Италия), «Кселлия Фармасьютикалс АпС» (Дания), «Эркрос Индустириал АО» (Испания), «Кимика Синтетика С. А.» (Испания), «Кселлье Фармасьютикалз Лтд.» (Венгрия), «Джей Дабл Ю Фармасьютикал Корпорейшн» (Республика Корея), «Кенгбо Фармацевтикал Ко., Лтд.» (Республика Корея).

Идти в ногу со временем: «АБОЛмед» восполняет дефицит в антибиотиках для лечения внутрибольничных инфекций

Масштабное распространение антибиотикорезистентности в российских ЛПУ вызывает серьезную тревогу. Биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам разнообразны. Это и модификация мишени действия, и инактивация антибиотика, и активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), и нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, и формирование метаболического шунта. Особенно актуальны так называемые бета-лактамазы расширенного спектра действия (extended-spectrum beta-lactamases – ESBL). Продукция ESBL ассоциируется с высоким уровнем резистентности к цефалоспорином III поколения – цефтазидиму и др. **На сегодняшний день российские ЛПУ крайне уязвимы и не защищены от глобальной проблемы антибиотикорезистентности, связанной с ней неэффективности терапии, но, что представляется еще более важным, от некачественных антибиотиков, которые наносят существенный вред и тормозят развитие здравоохранения в целом.**

Наиболее проблемными в этом смысле являются госпитальные инфекции, которые уже приобрели особую социальную значимость. Клиники нуждаются в эффективных антибиотиках, обеспечивающих полную клиническую ремиссию при применении коротким курсом в стандартных дозах. Для этого, как показывают результаты многочисленных исследований, достаточно заменить арсенал устаревших дешевых дженериков на более качественные препараты, произведенные в соответствии со стандартами производства лекарств. Сократив дозы, продолжительность терапии, добившись эффективности антибиотикопрофилактики, можно остановить прогрессирующее распространение микробной устойчивости, оптимизировать комплаенс терапии и снизить лекарственную нагрузку на больного. Также клиники нуждаются в новых антибиотиках, тех, которые ранее не использовались рутинно.

Одна из концепций политики рациональной антимикробной терапии, призванная обеспечить эффективное лечение при наименьших затратах, – это насыщение лечебных учреждений лекарственными препаратами надлежащего качества и пополнение ассортимента медикаментами с доказанной эффективностью в достаточных количествах. Есть ряд антибиотиков, которые жизненно необходимы для того, чтобы эффективно справиться с тяжелыми инфекциями.

Во-первых, карбапенемы. Мнение экспертов таково, что оптимизации терапии можно достичь лишь при рациональном использовании препаратов из этой группы, произведенных в соответствии со стандартами GMP. «АБОЛмед» предлагает два

важнейших карбапенема (Гримипенем® и Меропенем®), заслуживших высокую оценку врачей за гарантированное качество и доказанную эффективность.

Во-вторых, ингибиторозащищенные бета-лактамы (ИЗБЛ). Наиболее широко в качестве ингибиторов бета-лактамаз используют клавулановую кислоту и сульбактам. Сульбактам блокирует бета-лактамазы II, III, IV и V классов, а также хромосомно-опосредованный I класс цефалоспоринов. Аналогичными свойствами обладает клавулановая кислота, но уступающая сульбактаму по многим клинически значимым параметрам. К сожалению, в Российской Федерации в обращении находится чрезвычайно мало ИЗБЛ. Потребность в ингибиторозащищенных цефалоспоринов доволна велика, поэтому «АБОЛмед», стремясь заполнить нишу и остановить неконтролируемый рост микробной устойчивости, планирует вывести на рынок несколько ингибиторозащищенных бета-лактамов уже в ближайшие два года.

В-третьих, монобактамы (азтреонам). Сегодня на рынке представлены два дженерика этого препарата, но только один из них (Азтреабол®) по своим свойствам, описанным в инструкции по медицинскому применению, соответствует оригинатору; особенно ценным свойством является возможность его применения в педиатрии. Благодаря высокому профилю безопасности, активности в отношении полирезистентных грамотрицательных бактерий, в том числе синтезирующих металло-бета-лактамазы, а также *P.aeruginosa*, азтреонам следует рассматривать как наилучшую альтернативу аминогликозидам.

В-четвертых, так называемые новые старые антибиотики, к которым относятся полимиксин В (Вилимиксин®) и фосфомицин (Урофосфабол®). Интерес специалистов к этим антибиотикам в последнее время возрос, что связано с уникальными свойствами этих препаратов, обеспечивающими им очень низкий процент устойчивости и по-прежнему высокую клиническую эффективность в самых сложных случаях. Это относится в первую очередь к инфекциям, вызванным возбудителями-продуцентами карбапенемаз. Карбапенемазы представляют собой наибольшую угрозу, так как обладают высокой каталитической активностью и широким спектром субстратной специфичности, включающим практически все β-лактамы антибиотики, в том числе и карбапенемы. Очевидно, что полимиксин В (Вилимиксин®) является спасением в ситуациях, когда неэффективны все другие схемы терапии. Актуальность и потребность в препаратах Урофосфабол® и Вилимиксин® велика в крупных ЛПУ, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в ожоговых отделениях и отделениях хирургической инфекции, т.е. везде, где запредельно селективное давление антибиотиками и где имеется

наибольший риск инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями.

Вместо послесловия

В России производителей качественных антибиотиков для госпитального сектора немного. И только единицы могут предложить полный спектр наименований, чтобы полностью обеспечить потребность ЛПУ в парентеральных антимикробных лекарственных средствах. Практические врачи, работавшие с качественными дженериками, производимыми «АБОЛмед», и в дальнейшей своей практической работе стараются отдавать им предпочтение. Почему? Потому что такие антибиотики имеют сходные с оригиналами эффективность и качество, но доступнее и дешевле.

Пока в России нет аналогов производству ООО «АБОЛмед», созданному с соблюдением международных стандартов и оснащеному самым современным оборудованием. Компания является признанным лидером в области здравоохранения в Российской Федерации, о чем свидетельствуют рейтинги госпитальных закупок. Из года в год все большее число ЛПУ используют продукцию ООО «АБОЛмед», доверяя российскому производителю в первую очередь из-за достойного качества антибиотиков, обеспечивающих высокую эффективность терапии и профилактики инфекций. Впервые в России создано фармацевтическое производство, конкурентоспособное и по качеству, и по пакету предложений, или по количеству наименований выпускаемых препаратов. Программа импортозамещения – в приоритетах ООО «АБОЛмед». Действительно, зачем переплачивать, с одной стороны, только за бренд, и с другой – за последствия неэффективного лечения?

Таким образом, погоней за псевдоэкономией или стремлением заполучить дорогой препарат, но для избранных больных, нельзя реформировать здравоохранение. Но как запустить механизмы, позволяющие защитить пациента от некачественных лекарственных средств? Очевидно, что при наличии должного контроля, а также при государственном аудите фармацевтических производителей (главные требования – сертифицированное по GMP производство, а также контроль за соблюдением заявленных требований) ряд недобросовестных фармкомпаний должны исчезнуть с рынка лекарственных препаратов, особенно его госпитального сектора. Только в этом случае возможна честная конкуренция, позволяющая обеспечить как аптечный, так и госпитальный сектор качественными лекарствами.

Литература

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Доступно: www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html.

2. EMEA "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98) и Notice of Applicants "Volume 2A, Procedures for marketing authorisation, chapter 1 Marketing Authorisation, November 2005" раздел 5.3.2 «Generic medicinal product». Доступно: www.ema.europa.eu.

3. Красовский С.А., Амелина Е.Л. Эффективность внутривенного применения азтреонама в монотерапии при обострении гнойно-обструктивного бронхита у взрослых больных муковисцидозом. Сборник тезисов XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее». 24-25 мая 2013. Москва, 2013: С. 41-43.

4. Душкин А.В., Лыков А.П., Ларина О.Н., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдуль К.В., Ляхов Н.З., Козлов В.А. Сравнительная антимикроб-

ная активность антибиотиков группы цефалоспоринов, модифицированных механическим измельчением с сорбцией на наноструктурированных частицах диоксида кремния. *Фундаментальные науки*. 2011; 9: 234-237.

5. Клиническая эффективность и безопасность цефалоспориновых антибиотиков производства ООО "АБОЛ-мед" / Ред. К. В. Гайдуль; НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск), Алтайский медицинский университет (Барнаул), Муниципальная клиническая больница (1; Новосибирск). — Новосибирск: Б. и., 2002. — 188 с.

6. Annemans L. *Health economics for non-economists: an introduction to the concepts, methods and pitfalls of health economic evaluations*. 1st ed. Belgium: Academia Press; 2008.