

*Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД*

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 1995 г., Москва*

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук
Импакт-фактор РИНЦ на 2011 г. 0,210

Издательство НЬЮДИАМЕД

Директор издательства:
Буланова В.А.

Адрес редакции:

115446, Москва,

Коломенский пр., 4,

МТП Ньюдиамед, а/я 2

Кафедра гематологии и гериатрии

Тел./факс 8-499-782-31-09

E-mail: mtpndm@dol.ru

**Internet: www.zdrav.net
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен
издательством НЬЮДИАМЕД*

Зав. редакцией: Буланова В.А.

Компьютерная верстка:

ИП Прохоров О. В.

Установочный тираж 7000 экз.

Индекс журнала 72767

по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ

«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»

Том 19

11-12-2013

(Ноябрь-Декабрь)

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© *Издательство НЬЮДИАМЕД*

При оформлении обложки

использована работа А. Дюрера

Формат 60x90/8

Печ. листов 8. Заказ № КГ11-1213

Отпечатано в ООО «Авансед солнцез»

Главный редактор П.А. Воробьев

Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов зам. главного редактора
(фундаментальная геронтология),

Е.И. Асташкин,

Р.И. Данилова,

И.Н. Денисов,

Л.М. Гориловский,

Ю.В. Конев,

Л.Б. Лазебник,

А.И. Мартынов,

Е.Л. Насонов,

Н.И. Некрасова,

В.Е. Ноников,

А.Д. Пальман,

В.А. Парфенов,

Т.А. Федорова,

В.В. Цурко

Редакционный совет:

Б.А. Айнабекова (Казахстан),

Р.Ш. Бахтияров (С.-Петербург),

А.И. Воробьев (Москва),

Л.М. Белозерова (Пермь),

В.С. Гасилин (Москва),

В.Г. Герасимов (Ярославль),

Ф.И. Комаров (Москва),

Г.П. Котельников (Самара),

Х.Дж. Коэн (Дурэм, США),

В.Х. Хавинсон (С.-Петербург),

А.Л. Хохлов (Ярославль),

В.В. Чельцов (Москва),

А.И. Яковлев (Москва),

О.Г. Яковлев (Самара)

Издательство НЬЮДИАМЕД, Москва, 2013

ДОГОВОР

1. Автор ... направляет для публикации в журнале «Клиническая геронтология» статью, освещающую фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии.
2. Статья построена по традиционному для мировой научной периодики плану. Описание оригинальных исследований структурировано по разделам: материал и методы, результаты, обсуждение, выводы.
3. Статья представлена в редакцию в распечатанном виде с подписью авторов и на электронном носителе (дискете или CD). Статьи, направленные по электронной почте, должны быть продублированы письмом.
4. Текст набран в текстовом редакторе Word в системе Windows. Переноса слов нет.
5. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не превышает 10 страниц, набранных шрифтом Times New Roman, 14 кеглем через полтора интервала.
6. В статье на русском и английском языке указаны следующие данные:
 - фамилия, имя, отчество авторов (полностью),
 - место работы каждого автора в именительном падеже, должность автора, звание,
 - контактная информация для публикации (почтовый адрес, телефон, e-mail).
 - название статьи,
 - аннотация,
 - ключевые слова.
7. Автор указывает на наличие (отсутствие) конфликта интересов (наличие или отсутствие личных интересов, которые могут повлиять на объективность публикации). Декларация конфликта интересов авторов в кратком виде публикуется после статьи.
8. Автор предоставляет информацию об источниках финансирования работ, описанных в статье.
9. Материал статьи тщательно выверен автором, редакция корректуру не высылает.
10. Статистическая обработка проведена со ссылкой на рассчитываемые параметры.
11. Математические и химические формулы написаны с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.
12. Рисунки представлены в электронном виде в графическом редакторе и в распечатанном виде, доступны для редактирования. К статье приложено минимальное количество рисунков. В связи с тем, что журнал публикуется в черно-белом варианте, диаграммы и графики оформлены так, чтобы различия между столбиками, секторами, линиями и пр. были ясны при печати без использования дополнительных цветов. Рисунки не содержат текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте есть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть хорошего качества.
13. К статье приложен (не приложен) список цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте даны в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы выполнен согласно требованиям ГОСТа Р 7.0.5 – 2008. Например: Иванов И.И. Лечение артериальной гипертензии [Электронный ресурс] // Клиническая геронтология. 1995. № 6. С. 56–59 или Петров А.А. Актуальная пульмонология. М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. С. 241–246. Возможны ссылки на электронные ресурсы. Например: Вардосанидзе С.Л., Шикина И.Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях [Электронный ресурс] // Пробл. стандарта в здравоохранении. 2006. № 6. С. 3–18. URL.: <http://www.zdrav.net/publisher/magazine/prinzdrav/archive/2006/12/>.
14. Направленная в редакцию работа не послана в другие редакции и не напечатана.
15. Все статьи редакцией направляются на рецензию. Отрицательные рецензии и отзывы, содержащие замечания, требующие коренной или частичной переработки рукописи, пересылаются автору. Исправленная рукопись пересылается в редакцию с комментариями авторов о выполнении рекомендованных исправлений и (или) аргументированными возражениями по поводу замечаний рецензента.
16. Редакция журнала вносит стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения, сокращает статьи, а также осуществляет литературное редактирование текста.
17. Публикация статей в журнале бесплатная.
18. Высылая в адрес редакции журнала статью, автор подтверждает свое согласие с настоящими правилами, тем, что статья будет опубликована в журнале «Клиническая геронтология» и ее полнотекстовый вариант будет размещен в сети Интернет.
19. Статьи следует направлять по адресу: 115446, Москва, Коломенский проезд, а/я 2, МТП Ньюдиамед, редакция журн. «Клиническая геронтология». E-mail: mtpdnm@dol.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.8-008

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗАН.В. Вахнина¹, Т.Г. Фатеева*Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова.*

Представлены современные подходы к дифференциальной диагностике гипертонического криза. В отечественной клинической практике гипертонический криз – один из наиболее частых диагнозов. Он ставится в тех случаях, когда повышение артериального давления (АД) сопровождается головной болью, головокружением или другими неврологическими и (или) кардиологическими симптомами. В то же время в странах Западной Европы и Северной Америки диагноз гипертонического криза редок. Зачастую причинно-следственная связь между неврологической симптоматикой и повышением АД обратная: первичная головная боль, периферическое головокружение, выраженная тревога при невротических расстройствах может вызывать рефлекторное повышение АД. В других случаях за диагнозом «гипертонический криз» может скрываться ишемический или геморрагический инсульт. Представлено клиническое наблюдение пациента с субарахноидальным кровоизлиянием, напоминающим гипертонический криз.

Ключевые слова: гипертонический криз, артериальная гипертензия, головная боль, головокружение, панические атаки, инсульт
Key words: hypertension stroke, headache, dizziness, panicky attacks

Артериальная гипертензия – одно из наиболее часто встречаемых сердечно-сосудистых заболеваний с широким спектром тяжелых осложнений. Распространенность ее среди лиц старше 18 лет составляет 15%, 30–54 лет – 23% [1]. Это сильный и независимый фактор риска как ишемического, так и геморрагического инсульта, инфаркта миокарда, поражения почек и других серьезных заболеваний.

Гипертонический криз – выраженное повышение артериального давления по сравнению с предшествующим уровнем, которое угрожает развитием поражений органов-мишеней [2–4]. Диагноз его может быть поставлен при индивидуально высоком подъеме артериального давления, который развивается в течение относительно небольшого времени (нескольких минут или часов) и при наличии жалоб кардиального (сердцебиение, боль в области сердца), церебрального (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения и т. д.) или вегетативного характера [2–5]. По данным отечественных

¹ Вахнина Наталия Васильевна, доцент кафедры нервных болезней. Тел.: 8-903-710-73-25. E-mail: nvakhnina71@mail.ru.

исследований, гипертонический криз является причиной вызова скорой медицинской помощи в 7–25% случаев [5,6]. В зарубежной литературе выделяют критическую артериальную гипертензию, которая непосредственно угрожает развитием поражения органов-мишеней (осложненный гипертонический криз) [5]. Распространенность данного состояния, согласно международным эпидемиологическим исследованиям, составляет 1% всех случаев артериальной гипертензии [5].

Термин «гипертонический церебральный криз» был предложен Н.К. Боголеповым в 1971 г. [7]. Данный диагноз предусматривает выраженное повышение артериального давления, которое сопровождается церебральной симптоматикой. Обычно это диффузная головная боль, ощущение пульсации или шума в голове, головокружение, неустойчивость при ходьбе, зрительные расстройства в виде мелькания «мушек» перед глазами, нечеткости зрения либо очаговая неврологическая симптоматика. В дальнейшем гипертонические церебральные кризы были включены в отечественную классификацию сосудистых заболеваний нервной системы [8]. Согласно этой классификации, гипертонические церебральные кризы являются вариантом преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Однако под маской гипертонического церебрального криза могут скрываться различные неврологические и соматические заболевания, которые требуют различного лечения, помимо нормализации артериального давления [9,10]. На практике причинно-следственная связь между повышением артериального давления и разнообразными неврологическими симптомами может быть различной. Так, подъем артериального давления может быть ответной реакцией на выраженную головную боль напряжения или периферическое вестибулярное головокружение. Диагноз гипертонического церебрального криза в этих случаях не правомерен. Нередко повышение артериального давления является компенсаторной реакцией на локальную церебральную ишемию, и в этих случаях диагноз «гипертонический церебральный криз» может маскировать ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Очевидно, что терапевтическая тактика в этих случаях должна быть принципиально иной: экстренное снижение артериального

давления большинством авторов в случаях ишемического инсульта не рекомендуется, так как может усугубить острую церебральную ишемию.

В одном из отечественных исследований было показано, что диагноз «гипертонический церебральный криз» относительно редко подтверждается в тех случаях, когда проводится тщательное обследование пациента [9]. При обследовании пациентов с артериальной гипертензией часто выявляются первичная головная боль, тревожные расстройства и другие заболевания [9,10].

Повышение артериального давления и головная боль

Согласно распространенному представлению, головная боль — один из наиболее характерных симптомов артериальной гипертензии. Однако это не подтверждается данными эпидемиологических исследований. Согласно международной классификации головной боли, артериальная гипертензия может сопровождаться головной болью при быстром повышении артериального давления выше 160/120 мм рт. ст., что соответствует классическому представлению о гипертоническом кризе [11]. При этом головная боль носит двусторонний, пульсирующий характер и усиливается при физических нагрузках. Диагностическим критерием связи головной боли с повышением артериального давления является ее регресс в течение 1 ч после нормализации артериального давления. Патогенез головной боли при быстром повышении артериального давления продолжает обсуждаться. Предполагается, что важную роль может играть нарушение венозного оттока из полости черепа и связанное с этим патологическое расширение церебральных венозных коллекторов [12,13].

Другая ситуация при артериальной гипертензии, которая может сопровождаться головной болью, острая гипертоническая энцефалопатия [11]. Это редкое состояние развивается при повышении артериального давления до очень высоких значений (220/150 мм рт. ст. и более), что сопровождается срывом ауторегуляции мозгового кровообращения. В норме повышение артериального давления сопровождается физиологическим сужением церебральных артерий, что обеспечивает поддержку церебрального кровотока на оптимальном уровне (50–70 мл на 100 мл

мозгового вещества в минуту). Однако в ответ на чрезвычайно высокое повышение артериального давления может происходить пародоксальное расширение церебральных сосудов. Раздражение болевых рецепторов сосудистой стенки экстрацеребральных и проксимального сегмента интрацеребральных артерий будет приводить к распирающей диффузной головной боли, напоминающей по своему характеру (и патогенезу) мигренозную головную боль. Следует отметить, что острая гипертоническая энцефалопатия – угрожающее жизни состояние, которое может вызывать отек головного мозга и его дислокацию с развитием сдавления жизненно важных центров в продолговатом мозге. Помимо головной боли, острая гипертоническая энцефалопатия обычно сопровождается зрительными расстройствами, эпилептическими припадками и нарушением сознания [14].

Однако большинство случаев головной боли при артериальной гипертензии не связано с высоким уровнем артериального давления. Эпидемиологические исследования, проведенные еще в 70-х годах XX века и основанные на обследовании более 18 000 больных с артериальной гипертензией, не показали достоверной корреляции между головной болью и уровнем артериального давления. При этом головная боль отмечалась у четверти всех больных [12,13,15]. Сопоставление головной боли и показателей суточного мониторинга АД у больных с артериальной гипертензией не выявило какой-либо корреляции между головной болью и различными показателями АД (максимальное, среднее, минимальное систолическое и диастолическое АД, вариабельность АД), хотя у части пациентов появление или усиление ее совпало с подъемом АД [13]. Анализ клинических особенностей головной боли у пациентов с артериальной гипертензией свидетельствует о преобладании первичной головной боли (головная боль напряжения, мигрень и др.) [13]. При этом подъем артериального давления у пациентов с гипертензией может быть рефлекторной реакцией организма на стресс, связанный с переживанием боли. Таким образом, наличие головной боли у пациентов с высоким уровнем артериального давления не является достаточным критерием для диагностики гипертонического криза. Терапевтическая тактика в таких

случаях должна быть направлена не только на нормализацию артериального давления, но и купирование головной боли и ее профилактическое лечение во многих случаях.

Артериальная гипертензия и головокружение

Не менее часто с повышением артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией связано головокружение. Однако многочисленные исследования свидетельствуют, что оно у пациентов с артериальной гипертензией в большинстве случаев не вызвано недостаточностью кровоснабжения головного мозга, то есть вертебробазилярной недостаточностью, как это было принято считать в прошлом [16,17]. В то же время головокружение при артериальной гипертензии может быть проявлением различных сочетанных соматических, неврологических, психических заболеваний или патологии периферического вестибулярного аппарата. У больных с артериальной гипертензией и жалобами на несистемное головокружение не отмечается ни более значительного атеросклеротического поражения магистральных артерий головы по данным дуплексного сканирования, ни более значительного поражения головного мозга, чем у пациентов с артериальной гипертензией без головокружения [16].

Головокружение при артериальной гипертензии чаще носит несистемный характер, то есть не описывается пациентом как иллюзия вращения. Исследования свидетельствуют, что в основе несистемного головокружения при артериальной гипертензии чаще всего лежат расстройства личности тревожного и депрессивного круга [16,17]. Указанные нарушения встречаются достоверно чаще у пациентов с несистемным головокружением, чем в отсутствие данной жалобы. Эти данные могут свидетельствовать о психогенном характере несистемного головокружения при артериальной гипертензии, при отсутствии объясняющих его соматических или неврологических нарушений [16,17].

Более редкой серьезной причиной головокружения у пациентов с артериальной гипертензией являются острые нарушения мозгового кровообращения: инсульты или транзиторные ишемические атаки. В таких случаях применение

дуплексного сканирования магистральных артерий головы позволяет диагностировать гемодинамически значимые стенозы, которые часто носят множественный характер. Головокружение вследствие транзиторных ишемических атак обычно носит несистемный характер по типу предобморочных или обморочных состояний [16,17].

Указанные данные позволяют пересмотреть терапевтическую тактику при артериальной гипертензии, сопровождаемой несистемным головокружением. Лечение головокружения в таких случаях должно проводиться дифференцированно с учетом основной причины. К таким причинам, как уже было сказано выше, относятся патология периферического вестибулярного аппарата, соматические, неврологические и психические нарушения. Эффективное лечение головокружения, приводя к улучшению самочувствия пациента, способствует повышению приверженности пациентов антигипертензивной терапии, необходимой для нормализации артериального давления, предупреждения инсульта, инфаркта миокарда и других острых ишемических событий [16,17].

Таким образом, наиболее частым видом головокружения у пациентов с артериальной гипертензией является несистемное психогенное головокружение. В этом случае эффективна комплексная терапия, включающая рациональную психотерапию, вестибулярную гимнастику и лечение антидепрессантами. На фоне комплексного лечения отмечается уменьшение выраженности или исчезновение головокружения, ослабление тревожных расстройств, улучшение качества жизни пациентов [16].

Реже головокружение при артериальной гипертензии носит системный характер, то есть описывается пациентом как иллюзия вращения окружающих предметов или самого пациента. Следует отметить, что острое системное головокружение является весьма частой причиной госпитализации по экстренным показаниям в неврологическое отделение с предварительным диагнозом «гипертонический церебральный криз» или «острое нарушение мозгового кровообращения». Однако на практике в большинстве случаев экстренной госпитализации причиной острого вестибулярного головокружения является периферическая вестибулопатия, чаще всего в виде

доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, которое является одной из наиболее частых причин системного головокружения в клинической практике в целом, особенно среди пожилых пациентов. Характерной особенностью данной патологии является внезапный приступ сильного системного головокружения с тошнотой, рвотой и вегетативной симптоматикой, который провоцируется поворотом головы. В таких случаях приступ доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения закономерно может сопровождаться рефлекторным повышением артериального давления, что зачастую ошибочно трактуется как «гипертонический церебральный криз». Причиной доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения является отложение микрокристаллов (отолитов) в полукружных каналах внутреннего уха, что часто наблюдается в пожилом возрасте. При этом поворот головы приводит к смещению данных микрокристаллов, что вызывает раздражение вестибулярных рецепторов и приступ головокружения. Основным диагностическим критерием данного заболевания является провоцирование головокружения и однонаправленного горизонтального нистагма при запрокидывании головы с одновременным ее поворотом на 45° (проба Дикса-Холлпайка) [18,19].

В отличие от периферической вестибулопатии при острых нарушениях мозгового кровообращения головокружение исключительно редко остается единственным симптомом заболевания. Обычно оно сочетается с другими симптомами поражения мозжечка или ствола головного мозга. Повторяющееся головокружение не характерно для острого нарушения мозгового кровообращения, но отмечается более чем у половины пациентов с периферической вестибулопатией. С другой стороны, для острого вестибулярного головокружения, связанного с острым нарушением мозгового кровообращения, характерно отсутствие головокружений в анамнезе, сохранение неустойчивости и нистагма при регрессе головокружения, пожилой и старческий возраст больных [18,19].

В прогностическом отношении периферическая вестибулопатия является более благоприятным диагнозом: в подавляющем большинстве

случаев отмечается регресс нарушений координации, однако при этом более высок риск повторных эпизодов вестибулярного головокружения. В то же время в редких случаях, когда вестибулярное головокружение является следствием острого нарушения мозгового кровообращения, существует значительно более высокий риск формирования стойких неврологических нарушений [18,19].

По нашему мнению, всех пациентов с острым вестибулярным головокружением целесообразно госпитализировать в неврологическое отделение, потому что только отсутствие симптомов поражения ствола головного мозга и (или) мозжечка и негативные результаты магнитно-резонансной томографии головы позволяют исключить поражение центральной нервной системы.

Повышение артериального давления и тревожные расстройства, панические атаки

Расстройства тревожного круга представляют собой одно из наиболее частых клинических состояний. Приступообразное и выраженное нарастание тревоги, которое сопровождается разнообразными психическими и соматическими симптомами, принято обозначать как панические атаки [20,21]. Это состояние является частой причиной экстренного обращения за медицинской помощью и может имитировать такие серьезные заболевания, как инфаркт миокарда или церебральный инсульт. У пациентов с артериальной гипертензией панические атаки закономерно сопровождаются повышением артериального давления, что может служить ошибочным основанием для диагностики «гипертонического криза».

Трудности диагностики панических атак обусловлены тем, что пациенты на первый план часто предъявляют жалобы соматического характера. Так, весьма характерными симптомами панических атак являются головная боль, боль в области сердца, сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, удушье, тошнота или неприятные ощущения в желудке, озноб, ощущение внутренней дрожи, головокружение, неустойчивость, предобморочное состояние и др. [20,21].

Один из основных механизмов формирования соматических симптомов панической атаки — ги-

первентилиция — увеличение частоты и глубины дыхания, которое приводит к функциональным метаболическим расстройствам (гипокапния). Гипокапния, в свою очередь, ведет к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, спазму церебральных сосудов и гипоперфузии головного мозга. Клиническим проявлением церебральной гипоперфузии являются несистемное головокружение, липотимические состояния и кратковременные потери сознания (гипервентиляционные обмороки). Другое осложнение гипокапнии при гипервентиляционных нарушениях — функциональный метаболический алкалоз, который в свою очередь приводит к нарушению ионного баланса с развитием гипокальциемии. Следствием данного вида дисметаболических расстройств является повышение нервно-мышечной возбудимости, что клинически проявляется симптомом Хвостека, субъективными ощущениями онемения в лице и конечностях, мышечными подергиваниями и болезненными мышечными сведеннями (крампи) [22,23].

Наличие субъективных и объективных неврологических расстройств у пациентов с паническими атаками, которые сопровождаются закономерным повышением артериального давления, может приводить к ошибочной диагностике гипертонического церебрального криза. При этом большинство пациентов склонны недооценивать психическую составляющую приступа и не предъявляют активных жалоб на страх или тревогу, так как считают их естественным следствием тяжелого соматического страдания и подъема артериального давления. Однако прогноз и тактика ведения пациентов с паническими атаками существенно отличаются от тактики ведения пациентов с истинным гипертоническим кризом. При ведении пациентов с артериальной гипертензией и паническими атаками необходима не только нормализация артериального давления, но и психотерапия (когнитивно-поведенческая психотерапия), психофармакотерапия [24].

Повышение артериального давления и инсульт

Артериальная гипертензия — сильный и независимый фактор риска как ишемического, так и геморрагического инсульта. В крупных эпидеми-

ологических исследованиях установлено, что повышение артериального давления на 7,5 мм рт. ст. удваивает риск развития инсульта [25,26]. Поэтому коррекция его — одно из наиболее важных направлений первичной и вторичной профилактики инсульта. Однако чрезмерная антигипертензивная терапия может усугублять церебральную ишемию [27,28]. Особое значение это имеет в остром периоде ишемического инсульта, когда повышение артериального давления может быть компенсаторной реакцией, направленной на увеличение церебрального кровотока.

Известно, что в первые сутки ишемического инсульта повышение артериального давления отмечается у подавляющего большинства (до 85%) больных. При этом оно регистрируется не только у пациентов с артериальной гипертензией, но и у нормотоников. В последующем артериальное давление, как правило, нормализуется даже в отсутствие лечения в течение первых 10 дней от начала заболевания, что позволяет рассматривать повышение артериального давления у пациентов с ишемическим инсультом как особую клиническую ситуацию. Поэтому большинство авторов не рекомендуют проводить активную антигипертензивную терапию в остром периоде ишемического инсульта в отсутствие непосредственного риска развития острой гипертонической энцефалопатии или поражения других органов-мишеней [29,30].

Однако повышение артериального давления в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой может стать основанием для ошибочной диагностики гипертонического церебрального криза. В этих случаях экстренное снижение артериального давления может приводить к усугублению неврологического дефицита, особенно у пожилых пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом церебральных артерий. Поэтому целесообразно крайне осторожно относиться к трактовке повышенного артериального давления у пациентов с острым развитием неврологических осложнений.

Повышение артериального давления может сопровождать не только ишемический, но и геморрагический инсульт. В этих случаях оправдано экстренное снижение артериального давления.

Исключение инсульта необходимо во всех случаях возникновения головной боли даже при от-

сутствии очаговых неврологических нарушений, что демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент П., 60 лет, доставлен в клиническую больницу № 61 Москвы 4.09.2012 г. бригадой скорой медицинской помощи из дома. Заболел остро, когда развилась головная боль диффузного характера, головокружение несистемного характера. Отмечалось повышение артериального давления до 220/120 мм рт. ст. Был доставлен с диагнозом: «гипертонический церебральный криз». Из анамнеза известно повышение артериального давления в течение около 20 лет. Регулярно артериальное давление не измерял, постоянной терапии не получал. По материнской линии многие родственники страдали артериальной гипертензией. Вредные привычки: курит много лет около 1 пачки в день.

В день поступления был осмотрен неврологом, очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала. На фоне гипотензивной терапии артериальное давление стало нормальным, но сохранялась головная боль диффузного характера, с интенсивностью 9 баллов по визуально-аналоговой шкале. Сохранение впервые возникшей интенсивной головной боли на фоне нормального артериального давления, легко выраженная ригидность шейных мышц указывали на возможность субарахноидального кровоизлияния. Пациенту была проведена люмбальная пункция, при которой получена кровянистая цереброспинальная жидкость.

Больному поставлен диагноз: «субарахноидальное кровоизлияние», он консультирован нейрохирургом, переведен в НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, где был поставлен диагноз: «субарахноидальное кровоизлияние, разрыв аневризмы левой височной артерии». Пациенту проведена экстренная операция по выключению аневризмы.

Наблюдение за пациентами в течение года показало нормализацию артериального давления на фоне регулярной антигипертензивной терапии. Самочувствие пациента хорошее, головная боль не беспокоит.

Таким образом, формальное отношение к диагнозу «гипертонический церебральный криз» может приводить к существенным диагностическим ошибкам, которые могут повлечь за собой серьезные недостатки ведения пациентов. Следует иметь в виду, что наличие повышения артериального давления и неврологической симптоматики не означает причинно-следственной связи между ними. В каждом конкретном случае диагноз должен основываться на всей совокупности клинических признаков с учетом возможности наличия

первичной головной боли, периферической вестибулопатии, расстройств тревожного круга, а в ряде случаев — острого нарушения мозгового кровообращения, которое сопровождается вторичным подъемом артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И., Вихерт А.М., Оганов Р.Г. в кн. Академия Мед. Наук СССР. Сессия общего собрания 51-я. Тезисы докладов. М., 1984. С. 4-8.
2. Барт Б.Я. Гипертонические кризы // Кардиология. 1992. Т. 32. № 1.
3. Голиков А.П. Гипертонические кризы. В кн. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Киев, 1985. С. 143-157.
4. Голиков А.П., Эстрин В.А. Классификация гипертонических кризов // Труды НИИ им. Н.В. Склифосовского 1980. Т. 4. С. 29-36.
5. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии // Consilium medicum. 2004. Т. 06. № 11. С. 56-61.
6. Верткин А.Л., Полосьянц О.Б., Лукашов М.И. Гипертонический криз: тактика ведения на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006. Т. 08. № 12. С. 34-38.
7. Боголепов Н.К. Церебральные кризы и инсульт. М., 1971. 392 с.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Ж. Невропат. и психiatr. им. С.С. Корсакова. 1985. № 9. С. 1281-1288.
9. Замерград М.В. Церебральная гемодинамика при артериальной гипертензии кризового и бескризового течения (ультразвуковое и сцинтиграфическое исследование) // Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 121.
10. Парфенов В.А., Замерград М.В. Что скрывается за диагнозом «гипертонический церебральный криз»? // Неврологический журнал. 1998. Т. 3. № 5. С. 41-43.
11. Headache classification committee of the international headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorder, cranial neuralgias and facial pain. // Cephalalgia. 1988. Vol. 8. Suppl. 7. 96 p.
12. Шварева И.С., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Головные боли при гипертонической болезни // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. № 8. С. 4-10.
13. Алексеев В.В., Шварева И.С., Парфенов В.А., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2001. № 5. С. 3-9.
14. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. С. 541.
15. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. М.: Ремедиум, 2000. С. 151.
16. Толмачева В.А., Парфенов В.А. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение // Врач. 2007. № 4. С. 49-53.
17. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 149 с.
18. Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неврологической практике // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 5. С. 31-35.
19. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта // Неврологический журнал. 2005. № 6. С. 28-31.
20. Brier A., Charney D.S., Heninger G.R. The diagnostic validity of anxiety disorders and their relationship to depressive illness // Am. J. Psych. 1985. Vol. 142. P. 787.
21. Katon W., Vitaliano P.P., Russo J. et al. Panic disorder. Spectrum of severity and somatization // J. Nervous Mental. Dis. 1987. Vol. 175. P. 12.
22. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. С. 752.
23. Вейн А.М., Молдовану И.В. Нейрогенная гипервентиляция. Кишинев. Штиинца, 1988. С. 184.
24. Каплан Г.И., Сэдок Б.Д. Клиническая психиатрия. М.: Медицина, 1994. С. 672.
25. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of coronary heart disease // Brit. Med. Bull. 1994. Vol. 50. P. 272-298.
26. MacMahon S., Rodger A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implication for primary and secondary prevention // Hypertens Res. 1994. Vol. 17. Suppl. 1. P. 23-32.
27. Парфенов В.А., Горбачева Ф.Е. Церебральные осложнения антигипертензивной терапии // Клин. мед. 1991. № 10. С. 46-48.
28. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мохова О.И. Артериальная гипертензия и ее коррекция при цереброваскулярных заболеваниях // Российск. мед. журн. 1998. № 8. С. 8-11.
29. Britton M., Carlsson A., de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls // Stroke. 1986. Vol. 17. P. 861-864.
30. Carlberg B., Asplund K., Hagg E. Factors influencing admission blood level in acute stroke // Stroke. 1991. Vol. 22. P. 527-530.

Поступила 16.09.2013

УДК 616.89-008-022.15-07

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА

Е.К. Казакова¹, А.С. Котов

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Обследованы 40 пациентов с нарушением ритма сердца – вариантами дисфункции синусно-предсердного узла. У 22 (54%) диагностирован синдром слабости синусового узла, у 10 (26%) – фибрилляция предсердий, у 8 (20%) – AV-блокада. Когнитивные функции оценивались по шкале Mini-mental State Examination (MMSE) и тесту рисования часов (ТРЧ). До установки электрокардиостимулятора по шкале MMSE отсутствие когнитивных нарушений констатировано у 18 (45%), легкие когнитивные нарушения – у 14 (35%), деменция легкой степени – у 4 (10%), умеренная деменция – у 4 (10%). По результатам теста рисования часов у 14 (35%) результат составил 10 баллов (норма), у 12 (30%) – 9, у 4 (10%) – 8, у 2 (5%) – 7, у 4 (10%) – 4 балла. При повторном тестировании на вторые сутки после установки кардиостимулятора статистически достоверных различий в результатах тестов по сравнению с исходными не было. Представлены и проанализированы причины когнитивных нарушений у пациентов с нарушением ритма сердца, методы их диагностики и профилактики.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, когнитивные нарушения
Key words: the rhythm of the heart, cognitive impairment

Упоминания о тесной связи мозга и сердца встречаются еще в древнеегипетских папирусах [9]. Однако большинство античных философов не придавали большого значения органу, помещенному внутри черепа. Аристотель считал, что мозг предназначен для охлаждения крови – на тот случай, если она перегреется, а сердце является источником памяти.

¹ Казакова Елена Константиновна, аспирант кафедры неврологии ФУВ МНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: 8-916-039-72-53. E-mail: kot2503@bk.ru.

В наше время проблема сердечно-сосудистой патологии, как важного предиктора нарушений когнитивных функций, имеет огромное значение. Нарушения ритма сердца возникают в результате изменений автоматизма, проводимости и рефрактерной фазы сердечной мышцы. Эти нарушения могут быть врожденными или приобретенными, постоянными или временными. Некоторые нарушения ритма не сопровождаются клинической симптоматикой и распознаются только с помощью электрокардиографии [2,11].

При синдроме дисфункции синусного узла могут возникать нарушения в когнитивной сфере, что может быть объяснено хронической гипоперфузией головного мозга и (или) микроэмболией. С другой стороны, тяжесть когнитивного дефицита зависит и от сопутствующей патологии, коррекция которой в дальнейшем может благоприятно сказаться и на когнитивных функциях.

Цель нашего исследования – анализ тяжести и распространенности когнитивных нарушений у пациентов с нарушением ритма сердца в кардиохирургическом отделении МОНКИ им. М.Ф. Владимирского перед имплантацией им электрокардиостимулятора, а также разработка алгоритма диагностики и ведения этих больных с участием врачей разных специальностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 пациентов с различным нарушением ритма сердца, 15 мужчин и 25 женщин в возрасте 58–80 лет. У 22 (54%) больных диагностирован синдром слабости синусового узла, у 10 (26%) – фибрилляция предсердий, у 8 (20%) – АВ-блокада. Средняя длительность заболевания составляла 3,5 года. Когнитивные функции оценивались по шкале Mini-mental State Examination (MMSE) и тесту рисования часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось выше, одной из причин когнитивных нарушений является нарушение ритма сердца [4]. Для эффективного удовлетворения метаболических потребностей приток крови к мозгу должен составлять приблизительно 750 мл в минуту [10, 15].

Синусно-предсердный узел в обычных условиях является главным водителем сердечного ритма. Дисфункция синусно-предсердного узла объединяет целый спектр аритмий: синдром слабости синусно-предсердного узла (синусовая брадикардия, отказ синусного узла), периоды брадикардии и (или) асистолии, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (фибрилляция и трепетание предсердий), постоянная форма фибрилляции предсердий, синоатриальная блокада. У этих пациентов могут быть симптомы тахикардии, брадикардии или те и другие одновременно.

Выраженность симптомов зависит от формы аритмии, характера основного заболевания и со-

путствующей патологии. Наиболее часто аритмия проявляется ощущением перебоев в сердце и сердцебиением. При аритмии со снижением величины сердечного выброса могут возникать нарушения функции центральной нервной системы – приступы потери сознания и пароксизмы головокружения [2], возможно, вследствие уменьшения мозгового кровотока [7]. В обследованной группе наиболее частой неврологической жалобой (у 70% больных) было головокружение, описываемое как «пелена перед глазами», «предобморочное состояние». На основании этих жалоб можно заключить, что головокружение у больных было несистемным. Несистемное головокружение – вторая по частоте (после головной боли) жалоба пациентов в мире и неспецифический маркер сердечно-сосудистых и психических заболеваний, а также метаболических расстройств. Пациенты предъявляли жалобы и на забывчивость, общую слабость, чувство замирания в сердце, учащенное сердцебиение. Следует отметить, что нарушения ритма могут не проявляться клинически, их можно диагностировать только при помощи ЭКГ или холтеровского мониторинга ЭКГ [13].

Когнитивные нарушения – термин, использующийся для описания общего снижения познавательных функций. Серьезность нарушений может колебаться от легких симптомов до тяжелого когнитивного дефицита.

Из нескольких методов оценки когнитивных функций MMSE является наиболее «популярным» скрининговым методом измерения глобального познания. Это 30-балльный тест, предоставляющий информацию об ориентации, восприятии, рабочей и кратковременной памяти, внимании и счете, речи, чтении, письме и зрительно-пространственной конструкции. По результатам нашего исследования, до установки электрокардиостимулятора по шкале MMSE отсутствие когнитивных нарушений констатировано у 18 (45%) пациентов, легкие когнитивные нарушения – у 14 (35%), деменция легкой степени – у 4 (10%), умеренная деменция – также у 4 (10%). Наибольшие трудности при проведении теста MMSE возникали в субтестах на внимание и память.

По данным теста рисования часов (S. Loveston и S. Gauthier, 2001), у 14 (35%) паци-

ентов результат составил 10 баллов (норма), у 12 (30%) – 9 баллов, у 4 (10%) – 8, у 2 (5%) – 7, у 4 (10%) – 4 балла, что свидетельствует о различной степени когнитивных нарушений.

Результаты тестов коррелировали между собой: при низком балле по MMSE наблюдались трудности и в тесте рисования часов. Хотя пациенты и с нормальными показателями по MMSE испытывали трудности в правильном расположении циферблата и рисовании стрелок.

При повторном тестировании на вторые сутки после установки электрокардиостимулятора статистически достоверных различий в результатах тестов не было.

Церебральная и системная гемодинамика влияет на развитие когнитивных нарушений. По данным F.A. de Toledo и соавт. [8], сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста связана с понижением мозгового кровотока в задней поясной извилине и боковой коре височно-теменной зоны, которые связаны с памятью и визуальными пространственными функциями. Эта находка представляет интерес, так как память и зрительно-пространственная дисфункция являются двумя из самых ранних признаков нарушения в познавательной сфере. Ослабление мозгового кровотока сопровождается гипоксией нервной ткани и метаболическими сдвигами, вызывающими функциональные и органические изменения в головном мозге [1]. С другой стороны, церебральный кровоток снижается с возрастом и в норме, однако, это не приводит к значительным когнитивным нарушениям [6]. Имплантация кардиостимулятора может улучшить перфузию головного мозга [12].

Почему же в нашем исследовании не выявлено достоверных различий в когнитивном профиле до и после установки электрокардиостимулятора?

Во-первых, причиной когнитивных нарушений в ряде случаев были структурные поражения головного мозга. Так, у ряда включенных в исследование больных были обнаружены зоны глиозных изменений в заднелобных и теменных долях диаметром до 1,5 см. Клинически это сопровождалось деменцией легкой степени. В данном случае можно предположить, что кардиальная патология послужила причиной нарушений мозгового кровообращения, которые, в свою очередь,

обусловили стойкое когнитивное снижение. Следовательно, необходимо детальное обследование пациентов врачами различных специальностей (кардиолог, ангиохирург, невролог) для выявления и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Во-вторых, используемые в исследовании шкалы – это инструменты скрининга, нацеленные на выявление в первую очередь умеренной и грубой деменции альцгеймеровского типа. Данные тесты не информативны для констатации более «тонких» изменений когнитивного профиля. Следовательно, после диагностики когнитивного снижения скрининговыми инструментами необходима более тщательная оценка нарушений в конкретных когнитивных доменах.

Дополнительным фактом, подтверждающим этот вывод, служит отсутствие когнитивного снижения по результатам тестирования у пациентов после операции, проводимой во всех случаях с использованием седативных и (или) нейролептических препаратов. При условии использования более чувствительных тестов можно было ожидать снижения их результатов в раннем послеоперационном периоде, подобные находки не раз описаны в авторитетных исследованиях, посвященных проблемам кардиохирургии [5, 14].

В-третьих, распространенная практика «привязки» когнитивного снижения к сердечно-сосудистой патологии в значительном числе случаев оказывается ошибочной. Основной причиной патологического снижения когнитивных функций у пожилых является текущий альцгеймеровский процесс, нередко параллельный с хронической цереброваскулярной недостаточностью). Следовательно, у пациентов необходимо детально собрать анамнез, оценить скорость прогрессирования когнитивного снижения, исключить потенциально курабельные причины деменции.

ВЫВОДЫ

У пациентов с нарушением сердечного ритма часто выявляются нарушения когнитивных функций различной степени. Установка электрокардиостимуляторов и восстановление регулярного сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде не вызывают существенного улучшения когнитивных функций, что отражает полиэтиологичность и сложность объективизации этого

снижения у больных с нарушением ритма. Очевидно, для принципиального улучшения ситуации необходима ранняя диагностика когнитивного дефицита и лежащих в его основе заболеваний с помощью мультидисциплинарного подхода.

Следует подчеркнуть, что проведенное исследование показало безопасность установки электрокардиостимуляторов: ни у одного пациента не зарегистрирована новая неврологическая симптоматика или снижение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами этой группы — динамикой состояния и эффективностью установки электрокардиостимулятора с целью профилактики цереброваскулярных событий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М., 2011.
2. Латфуллин И.А. Богоявленская О.В., Ахметова Р.И. Клиническая аритмология. МЕДпресс-информ, 2002.
3. Alex E. Roher, Josef P. Debbins, Michael Malek-Ahmadi, Kewei Chen, James G. Pipe, Sharmeen Maze, Christine Belden, Chera L Maarouf, Pradeep Thiyyagura, Hua Mo, Jesse M. Hunter, Tyler A. Kokjohn, Douglas G. Walker, Jane C. Kruchowsky, Marek Belohlavek, Marwan N. Sabagh, Thomas G. Beach. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease // *Vasc. Health Risk Manag.* 2012. Vol. 8. P. 599-611.
4. Antzelevitch C. and Burashnicov A. Verview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia // *Card. Electrophysiol. Clin.* 2011. March. 1. Vol. 3 (1). P. 23-45.
5. Barber A.P., Hach S., Tippett L.J. et al. Cerebral Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging Are Associated With Neurocognitive Decline After Cardiac Surgery // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. 1427-1433.
6. Belohlavek M., Jiamsripong P., Calleja A.M. et al. Patients with Alzheimer disease have altered transmitral flow: echocardiographic analysis of the vortex formation time // *Journ. of Ultrasound in Medicine.* 2009. Vol. 28 (11). P. 1493-1500.
7. Charles R. Wira, Emanuel Rivers, Brian Silver and Christopher Lewandowski. The Impact of Cardiac Contractility on Cerebral Blood Flow in Ischemia // *West. J. Emerg. Med.* 2011. May. Vol. 12 (2). P. 227-232.
8. De Toledo Ferraz Alves T.C., Ferreira L.K., Wajngarten M., Busatto G.F. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease // *Journ. of Alzheimer's Disease.* 2010. Vol. 20 (3). P. 749-763.
9. Ebbell B. The Papyrus Ebers. The Greatest Egyptian Medical Document. Copenhagen, Denmark: Levin & Munksgaard, 1937.
10. Ito H., Kanno I., Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies // *Ann Nucl. Med.* 2005. Vol. 19 (2). P. 65-74.
11. Kathleen T. Hickey, James Reiffel, Robert R. Sciacca, William Whang, Angelo Biviano, Maurita Baumeister, Carmen Castillo, Jyothi Talathothi, and Hasan Garan. The Utility of Ambulatory Electrocardiographic Monitoring for Detecting Silent Arrhythmias and Clarifying Symptom Mechanism in an Urban Elderly Population with Heart Failure and Hypertension: Clinical Implication. *Journ. Atr. Fibrillation.* 2010. January 1. Vol. 1 (12). P. 663-674.
12. Koide H., Kobayashi S., Kitani M., Tsunematsu T., Nakazawa Y. Improvement of cerebral blood flow and cognitive function following pacemaker implantation in patients with bradycardia // *Gerontology.* 1994. Vol. 40 (5). P. 279-285.
13. Renate B. Schnabel, Sandra Wilde, Philipp S. Wild, Thomas Munzel, Stefan Blankenberg. Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population // *Deutsches Arzteblatt International.* 2012. April. Vol. 109 (16). P. 293-299.
14. Rudolph J.L., Schreiber K.A., Deborah J.C. et al. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. July. Vol. 54 (6). P. 663-677.
15. Walters F.J.M. Intracranial pressure and cerebral blood flow // *Physiology.* 1998. Vol. 8. P. 1-4.

Поступила 24.07.2013

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С НООТРОПНЫМ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ: КОРТЕКСИН, ПИРАЦЕТАМ, ЦИТИКОЛИН, ЦЕРЕБРОЛИЗИН

П.А. Воробьев, Л.Ю. Безмельницына¹, Л.С. Краснова,
М.А. Холовня, И.В. Тюрина

*Межрегиональная общественная организация
«Общество фармакоэкономических исследований», Москва*

Представлены результаты оценки медицинских технологий применения препаратов группы АТХ N06ВХ (другие психостимуляторы и ноотропные препараты): пирацетам и цитиколин, а также препаратов, содержащих комплекс пептидов из мозга свиньи (церебролизин) и крупного рогатого скота (кортексин) при ишемическом инсульте, деменции, болезни Альцгеймера и черепно-мозговой травме с глубиной поиска 20 лет.

Ключевые слова: уровень доказательности, кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин, ишемический инсульт, деменция, болезнь Альцгеймера, черепно-мозговая травма, оценка медицинских технологий

Key words: level of evidence, cortexin, piracetam, citicoline, cerebrolysin, ischemic stroke, dementia, Alzheimer disease, craniocerebral injury, health technology assesment

К группе АТХ N06ВХ (другие психостимуляторы и ноотропные препараты) относятся средства, которые оказывают влияние на высшие интегративные функции головного мозга, а также повышают устойчивость мозга к повреждающему действию гипоксии (пирацетам и цитиколин) [38]. Препараты, полученные из гидролизата мозга животных, такие как церебролизин (комплекс пептидов из мозга свиньи) и крупного рогатого скота (кортексин) также относятся рядом авторов к группе АТХ N06ВХ06, хотя непосредственно в анатомо-терапевтической (АТХ) клас-

сификации [41] они не упоминаются. По классификации М.Д. Машковского, все эти препараты относятся к группе средств, действующих преимущественно на центральную нервную систему (ЦНС) [42].

Препараты группы АТХ N06ВХ06 существуют более 40 лет: первым в 1972 г. был зарегистрирован пирацетам под торговым названием «ноотропил». Эти препараты широко применяются в России в терапии ишемического инсульта (ИИ), деменции различного генеза и болезни Альцгеймера, черепно-мозговых травм (ЧМТ).

До сих пор существуют разногласия относительно эффективности этих препаратов из-за малого числа методически правильных клинических исследований [46]. Лишь в последние

¹ Безмельницына Людмила Юрьевна, ведущий исследователь МОООФИ, Тел.: 8-499-782-31-09. E-mail: mtpndm@dol.ru.

годы появились исследования с высокой степенью доказательности, что обусловило необходимость оценки технологии применения данных препаратов.

Цель: оценить медицинские технологии применения препаратов группы АТХ N06ВХ06 (другие психостимуляторы и ноотропные препараты – пирацетам и цитиколин), комплекса пептидов из мозга свиньи (церебролизин) и крупного рогатого скота (кортексин) при ИИ, ЧМТ, различных видах деменции и болезни Альцгеймера.

Задачи исследования:

1. Провести поиск исследований указанных препаратов.
2. Оценить медицинские технологии (ОМТ) с применением данных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка технологии выполнялась согласно стандарту «Оценка медицинских технологий» Формулярного Комитета Российской академии медицинских наук от 20 декабря 2010 г. [45,49,50].

Поиск результатов исследований проводился в базах данных Medline, Pubmed и поисковых системах: Yandex.ru, Rambler.ru и Google.com. В базах данных Medline и Pubmed поиск осуществлялся с внесением наименований препаратов и типа исследования на английском языке. В публикациях также встречаются обозначения лекарств в латинской транскрипции с окончанием –«um», в поисковых системах Medline и Pubmed наименование препарата корректировалось автоматически. В поисковых системах Yandex.ru, Rambler.ru названия препаратов и тип исследования вносились на русском языке.

Для анализа отбирались опубликованные релевантные цели и задачи анализа исследования [47,48]. Уровень доказательности определялся согласно моди-

фицированной шкале по оценке уровня доказательств эффективности, приводимых в клинических исследованиях [2]. В первую очередь выбирались исследования с уровнем доказательности А или В: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, в мета-анализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности.

Результаты сводились в специальную таблицу для анализа и подвергались экспертной оценке. В табл. 1 использована нумерация для условного обозначения типа исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По каждому из изучаемых препаратов опубликованы исследования за исключением данных о применении кортексина при болезни Альцгеймера (табл. 2).

Кортексин. Систематические обзоры и мета-анализы по препарату кортексин не проводились. Найдено 6 РКИ, из которых релевантными были 2: изучалось применение препарата при деменции [6,7]. Отмечены положительный эффект в отношении когнитивных функций (улучшение внимания, памяти и т.д.) и улучшение в двигательной сфере (постуральная устойчивость, зрительно-пространственное ориентирование). В работах нет данных о статистических различиях полученных результатов с контролем, в одной из 2 работ отсутствовало ослепление.

Найдено 6 исследований с V уровнем доказательности (отсутствие рандомизации и описания методов статистической обработки), из них 2 с участием пациентов с ИИ, 1 – с деменцией и 1 – с ЧМТ. Во всех исследованиях получена положительная динамика изучаемых параметров: результаты клинического обследования и инструментальных исследований, оценочные шкалы. Ввиду отсутствия данных о статистически значимых различиях, вероятно, не обоснованы выводы авторов о выраженной положительной динамике по изучаемым параметрам.

Пирацетам. При поиске с ограничением «систематический обзор» найдено 8 работ, 2 из которых соответствовали изучаемым нозологическим формам: кохрановский систематический обзор исследований пациентов с ишемическим инсультом [8] и болезнью Альцгеймера [13].

Таблица 1

Характеристика исследований

Вид исследования	Характеристика
I	Систематический обзор
II	Мета-анализ
III	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) с ослеплением
IV	Нерандомизированное исследование с плацебо-контролем
V	Нерандомизированное сравнительное исследование без плацебо-контроля
VI	Открытое наблюдательное исследование

Анализ публикаций по препаратам

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
Кортексин					
Ишемический инсульт					
3	V	115 пациентов с ИИ 1) Кортексин (35) 2) Ноотропил (35) 3) Церебролизин (45)	Клинические и психометрические шкалы Оценка побочных эффектов Оценка показателя «затраты—эффективность»	Выделены 2 преимущества кортексина: отсутствие побочных эффектов терапии и невысокая цена препарата	Е: отсутствие рандомизации, статистической обработки данных, небольшое число пациентов в исследовании
4	IV	62 человека с ИИ 1) Кортексин (32) 2) Плацебо (30)	Шкалы: NIHSS, Rankin, индекс Barthel	Отмечено улучшение параметров, оцененных по шкалам, используемым в исследовании. Данные о статистически значимых различиях отсутствуют	Е: небольшое число пациентов в исследовании, отсутствие рандомизации и статистической обработки данных
Дисциркуляторная энцефалопатия					
5	III	76 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I—II стадии 1) Кортексин (45) 2) Плацебо (31)	Клинические симптомы Психофизические тесты ЭЭГ	У пациентов в подгруппе кортексина отмечалось улучшение внимания, восприятия, памяти, мышления, корковых нейродинамических процессов	В: наличие рандомизации, слепого исследования, проведена статистическая обработка данных с определением достоверности
6	III	60 пациентов с ДЭ I—II стадии, что соответствует критериям умеренного когнитивного расстройства и деменции легкой степени 1) Кортексин (30) 2) Плацебо (30)	Шкала общего клинического впечатления (GCI) Висконсинский тест Векслеровская шкала интеллекта для взрослых Качество жизни по опроснику Euro-Qol5D	Получены достоверные различия в двигательной сфере: улучшение постральной устойчивости, улучшение по шкале общего клинического впечатления, когнитивных и зрительно-пространственных функций	В: наличие рандомизации, слепого исследования, проведена статистическая обработка данных с определением достоверности. Недостаток исследования — небольшая выборка пациентов, а также отсутствие описания статистической обработки данных
7	VI	273 пациента с ДЭ: все получали кортексин	1) стандартная шкала когнитивных функций Mini Mental Scale 2) гериатрическая шкала Sandoz, состоящая из 19 рубрик с оценкой 7-балльной рейтинговой системы 3) шкала депрессии Бека 4) Векслеровская шкала памяти [13] (на логическую и зрительную память) 5) кинетические пробы 6) опросник для оценки КЖ Euro-Qol5D	На фоне лечения кортексином статистически достоверно улучшились двигательные функции, повысилась устойчивость при поворотах, вставании со стула, при ходьбе, увеличилась способность изменять скорость при ходьбе по сравнению с исходными В группе пациентов, получавших кортексин, отмечено достоверное улучшение качества жизни	Е: Несмотря на большую выборку пациентов исследование характеризуется низкой степенью доказательности, т.к. отсутствуют рандомизация, контроль с применением плацебо, не описаны статистические методы обработки данных

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
ЧМТ					
35	VI	187 пациентов: все получали кортексин	Результаты клинического осмотра Психофизиологический и электрофизиологический методы обследования; результаты ЭЭГ, КТ и МРТ	Отмечено улучшение работоспособности, психологического статуса пациентов, отмечена положительная динамика когнитивных функций	E: исследование характеризуется низкой степенью доказательности: отсутствуют рандомизация, контроль с применением плацебо, не описаны статистические методы обработки данных. Число пациентов в исследовании удовлетворительное
Пирацетам					
8	I	1002 пациента, принявших участие в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях	1) Частота ранней смерти 2) Частота развития осложнений	Предположительно (статистических различий нет) неблагоприятное влияние пирацетама на раннюю смерть, что, возможно, обусловлено исходными различиями в тяжести пациентов с ИИ, включенных в исследования	A: систематический обзор, в который включены только рандомизированные контролируемые исследования
9	III	158 пациентов с ИМ 1) Пирацетам 2) Плацебо Распределение пациентов между группами не указано	Тесты функциональной активности (индекс Barthel, тест Kurgansky), тест оценки афазии (Aachen Aphasia Test) и тест восприятия (Rivermead Perception Assessment Battery)	По результатам Aachen Aphasia Test получено статистически значимое улучшение показателей в подгруппе пирацетама на 12-й неделе реабилитации	C: рандомизация применялась, но не указано распределение пациентов между группами
PASS [44]	III	927 пациентов с ИМ 1) Пирацетам 2) Плацебо Распределение пациентов между группами не указано	Оценка ранней смертности Оценка побочных эффектов	Показано, что применение пирацетама в высоких дозах у пациентов с ИИ не приводит к существенным побочным эффектам	B: проспективное рандомизированное исследование, большое число участников исследования
Деменция					
10	II	19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией	Оценка когнитивных функций Шкала общего клинического впечатления (GCI)	Получены убедительные доказательства эффективности пирацетама у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями	A: мета-анализ с описанием статистических методов обработки
11	II	130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменции различного типа 1) Пирацетам 2) Плацебо	Шкала общего клинического впечатления (GCI), заполняемая врачами, шкала оценки состояния пожилых пациентов Sandoz (SCAG), используемая клиническими психологами, и шкала оценки состояния гериатрических пациентов BGR, краткий синдромный тест STK и тест Бентона	Пирацетам не был эффективен у пациентов с сенильной деменцией и деменцией типа болезни Альцгеймера, эффективность варьировала у пациентов с мультифакторной деменцией. Малая выборка и гетерогенность группы не позволяет сделать вывод	B: проспективное рандомизированное исследование, малая выборка пациентов

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
12	II	109 пациентов с цереброваскулярной недостаточностью легкой или средней степени 1) Пирацетам 2) Плацебо	19 психологических тестов	Достоверное улучшение в группе пациентов, получавших пирацетам, получено только по одному из 19 тестов, что, по мнению авторов, не является подтверждением эффективности терапии пирацетамом	B: проспективное рандомизированное исследование, малая выборка
Болезнь Альцгеймера					
13	I	Все рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению пирацетама у пациентов с болезнью Альцгеймера и другими видами деменции, доступные до 2000 г. (Общее число исследований и пациентов не конкретизировано в публикации)	Шкала общего клинического впечатления (GCI)	Получены достоверные различия между группами пациентов, получавших пирацетам и плацебо в пользу пирацетама по шкале GCI. Однако, по мнению исследователей, — это недостаточный аргумент ввиду неспецифичности изучаемого критерия. В связи с чем рекомендовано выбирать более специализированные шкалы	A: систематический обзор, в который включены только рандомизированные контролируемые исследования
ЧМТ					
14	I	62 пациента: Акатинол мемантин (41), Пирацетам (21)	Клиническое обследование, нейропсихологическое обследование, КТ и МРТ	Отмечен выраженный положительный эффект при терапии препаратом акатинол мемантин, положительное действие пирацетама отмечено только по отдельным показателям когнитивных функций и было кратковременным (около 1 мес)	E: ввиду отсутствия рандомизации
Цитиколин					
Ишемический инсульт (острый и восстановительный период)					
16	II	7 контролируемых клинических испытаний: 1963 пациента с ИИ или ГИ, включенных не позднее 14 сут после инсульта	Уменьшение показателей инвалидности и смертности	Показатель летальности и инвалидности при применении цитиколина составил 54,6% против 66,4% при применении плацебо	A: мета-анализ с описанием статистических методов обработки
17	II	4 контролируемых клинических испытания, 1652 человека с ИИ	Доля пациентов, у которых произошло полное восстановление утраченных функций, которое оценивалось по: шкале NIHSS; модифицированной шкале RS; индексу Barthel	Улучшения состояния по изучаемым критериям достигли 25,2% пациентов из группы цитиколина и 20,2% больных из группы плацебо в течение 3 мес наблюдения	A: мета-анализ с описанием статистических методов обработки
18	II	2 рандомизированных контролируемых исследования, 214 пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом 1) Цитиколин 500 мг 2) Цитиколин 2000 мг 3) Плацебо	Оценка объема пораженных тканей с помощью методов нейровизуализации, которая была проведена в течение первых 24 ч после инсульта и на 12-й неделе лечения	Увеличение объема пораженных тканей на 12-й неделе лечения в группе плацебо составило 84,7%, в группе цитиколина в дозе 500 мг в сутки — 34,0%, в группе цитиколина 2000 мг в сутки — 1,8%	Определение уровня доказательности затруднено тем, что в мета-анализ включены только 2 исследования. Для оценки эффективности выбраны также «мягкие» конечные точки

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
ICTUS [37]	III	2298 пациентов: 1148 – цитиколин, 1150 – плацебо	Доля пациентов, у которых произошло полное восстановление утраченных функций, которое оценивалось по: шкале NIHSS; модифицированной шкале RS; индексу Barthel	Исследование прекращено при обработке данных 2078 пациентов, т.к. не было статистически значимых различий по критерию «восстановление утраченных функций». В отношении показателей безопасности различий между сравниваемыми группами также не установлено	V: проспективное многоцентровое рандомизированное исследование с большим числом пациентов
19	III	33 клинических центра, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 1) Цитиколин 500 мг 2) Плацебо Распределение пациентов в подгруппах не указано	Шкала NIHSS; модифицированная Шкала RS; Индекс Barthel; частота смерти	Безопасность выше у цитиколина, уровень эффективности цитиколина и плацебо сопоставим	C: проспективное многоцентровое рандомизированное исследование. Не указано распределение пациентов
Деменция					
20	I	14 двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных исследования. Распределение пациентов в подгруппах не указано	Оценка памяти и внимания Поведенческие шкалы Шкала общего клинического впечатления (GCI)	Отмечается некоторое положительное влияние на показатели памяти и внимания. Более убедительны доказательства эффективности по результатам шкалы общего клинического впечатления, но они получены в течение непродолжительного периода наблюдения. Рекомендованы наблюдения более продолжительные	V: систематический обзор, в который включены только рандомизированные контролируемые исследования. Не указано распределение пациентов, что снижает качественные характеристики работы
Болезнь Альцгеймера					
21	III	30 пациентов с болезнью Альцгеймера (средняя и тяжелая степень) 1) Цитиколин 1000 мг (13) 2) Плацебо (17)	Когнитивные функции Данные доплерографии; Результаты ЭЭГ	Улучшение когнитивных функций Улучшение мозгового кровотока и биоэлектрической активности головного мозга	V: проспективное рандомизированное исследование. Недостаток исследования – небольшое число участников
ЧМТ					
CORBIT [22]	III	1213 пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью ЧМТ 1) Цитиколин 2) Плацебо Распределение пациентов в подгруппах не указано	Шкала оценки отдаленных последствий ЧМТ Глазо Шкалы для оценки функционального и когнитивного статуса	Достоверных различий по изучаемым параметрам между группами цитиколин и плацебо не было, ввиду чего исследование было прекращено	C: проспективное рандомизированное исследование с большим числом пациентов. Недостаток – не указано распределение пациентов в подгруппах
Церебролизин					
Ишемический инсульт (острый и восстановительный период)					
23	III	146 пациентов с ИИ средней и тяжелой степенью в остром и восстановительном периоде 1) Церебролизин (78) 2) Плацебо (68)	Индекс Barthel (BI) Шкала общего клинического впечатления (GCI) Канадская неврологическая шкала	Статистически значимых различий между группами по указанным параметрам получено не было	V: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
24	III	60 пациентов с ИИ: 1) Церебролизин (28) 2) Плацебо (32)	Адаптированная неврологическая шкала (GNS); Шкала общего клинического впечатления (GCI); Модифицированная шкала Rankin (mRS) и др. Оценка проводилась на 28-й день и в конце первого года после инсульта	На 28-й день различий между группами получено не было. К концу 1 года – показаны статистически значимые различия по шкале общего клинического впечатления в группе пациентов, получавших церебролизин	В: проспективное рандомизированное исследование. Недостаток – небольшая выборка пациентов
25	III	60 пациентов с ИИ: 1) Церебролизин 10 мл (20) 2) Церебролизин 50 мл (20) 3) Плацебо (20)	Шкала NIHSS, индекс Barthel (BI) Модифицированная шкала Rankin (mRS) Шкала общего клинического впечатления (GCI) Оценочная шкала (KOS)	Отмечалось более быстрое восстановление неврологических функций по шкале NIHSS и повседневной активности по индексу (BI), статистически значимых различий не было	В: проспективное рандомизированное исследование. Недостаток – небольшая выборка пациентов
26	III	47 пациентов с ИИ 1) Церебролизин 50 мл (24) 2) Плацебо (23)	Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) на 3-и и 28-е сутки Шкала NIHSS, индекс Barthel (BI) Модифицированная шкала Rankin (mRS) Шкала общего клинического впечатления (CGI)	Статистически значимых различий по параметру объема ишемического поражения головного мозга по данным МРТ не получено Выявлена тенденция к более быстрому восстановлению, по данным шкалы общего клинического впечатления, в группе пациентов, получавших церебролизин	В: проспективное рандомизированное исследование. Недостаток – небольшая выборка пациентов
CEREL-YSE-1 [27]	III	119 пациентов с ИИ, получивших препарат альтеплаза 1) Церебролизин 30 мл (60) 2) Плацебо (59)	Модифицированная шкала Rankin (mRS) Шкала NIHSS, индекс Barthel (BI) Шкала Глазго (GOS)	На 30-й день в группе церебролизина восстановление функций, по данным оценочных шкал, происходило быстрее. На 90-е сутки различий между группами не было	В: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное
CASTA [28]	III	1070 пациентов 1) Церебролизин 30 мл (529) 2) Плацебо (541) Курс терапии – 10 дней	Совокупная летальность у пациентов с тяжелым ИИ на 90-й день Модифицированная шкала Rankin (mRS) Шкала NIHSS, индекс Barthel (BI)	Статистически значимые различия между группами в пользу церебролизина по показателю «снижение частоты совокупной смертности», невыраженные преимущества в группе церебролизина по шкале NIHSS и индексу BI	В: проспективное рандомизированное исследование на большой выборке пациентов
29	III	208 пациентов 1) Церебролизин 10 мл (104) 2) Плацебо (104)	Тест ARAT на 90-й день после инсульта Модифицированная шкала Rankin (mRS) Шкала NIHSS, индекс Barthel (BI) и др. оценочные шкалы и тесты Опросник для оценки качества жизни SF-36®	Терапия церебролизином, начатая в первые 72 ч после ИИ, обеспечивает лучший прогноз продолжительности и степени восстановления двигательных функций в случае пареза, динамику афазии, постинсультной депрессии и качество жизни	В: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное

№ публикации	Характеристика исследования	Число включенных больных	Оцениваемые параметры	Результаты исследования	Уровень методического качества исследования, комментарии
Деменция					
36	I	6 рандомизированных контролируемых исследований, 597 пациентов с васкулярной деменцией	Краткая шкала психического статуса (MMSE) Шкала общего клинического впечатления (CGI) Шкала ADAS cog+	Сделано предположение о возможном положительном влиянии препарата на когнитивные функции и общее состояние пожилых пациентов, однако получение более точных результатов ограничено особенностями исследований: небольшая выборка пациентов, короткий период наблюдения и другие факторы	A: систематический обзор, в который включены только рандомизированные, контролируемые исследования
34	III	157 пациентов: 1) Церебролизин 30 мл (74) 2) Плацебо (83)	Краткая шкала психического статуса (MMSE) Шкала общего клинического впечатления (CGI) Шкала оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Scale (HamD) и др. шкалы (SCAG, NAI и др.)	Значительное улучшение как общих функций, так и когнитивного дефицита	B: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное
Болезнь Альцгеймера					
30	II	6 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований	Шкала общего клинического впечатления (CGI) Оценка когнитивных функций Оценка повседневной активности	Получены достоверные различия в пользу группы церебролизина по шкале CGI, рекомендовано более детальное изучение влияния препарата на когнитивные функции и повседневную активность	A: систематический обзор, в который включены только рандомизированные контролируемые исследования
31	III	217 пациентов: 1) Церебролизин (70) 2) Донепезил (75) 3) Церебролизин + Донепезил (72)	Шкалы для оценки общих клинических изменений (CIBIC+) и специализированные шкалы для оценки клинических проявлений болезни Альцгеймера и когнитивных функций (ADAS-cog+, ADCS-ADL)	Предположение о наибольшей эффективности комбинированного лечения (церебролизин+донепезил) не подтвердилось. Отмечено, что церебролизин имеет преимущества по сравнению с донепезилом как по общим, так и по специализированным шкалам	B: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное
32	III	279 пациентов: 1) Церебролизин 10 мл (69) 2) Церебролизин 30 мл (70) 3) Церебролизин 60 мл (71) 4) Плацебо (69)	Шкалы для оценки общих клинических изменений (CIBIC+) и специализированные шкалы для оценки клинических проявлений болезни Альцгеймера и когнитивных функций (ADAS-cog+)	Церебролизин в дозе 10 и 30 мл показал большую клиническую эффективность по сравнению с плацебо. Эффективность дозы 60 мл была менее выражена	B: проспективное рандомизированное исследование, число пациентов удовлетворительное
ЧМТ					
33	III	44 пациента: 1) Церебролизин (22) 2) Плацебо (22)* * возраст пациентов в группе плацебо был достоверно выше	Шкала общего клинического впечатления (CGI) Шкала Глазго (GCS); короткий синдромный тест (SST)	Восстановление по всем оценочным шкалам в подгруппе пациентов, получавших церебролизин, происходило быстрее, достоверные различия не получены	B: проспективное рандомизированное исследование. Недостаток – небольшая выборка пациентов

При оценке влияния препарата на показатель «частота ранней смерти» при ИИ предположено возможное неблагоприятное влияние препарата на этот показатель, но, возможно, это обусловлено исходным различием тяжести пациентов.

В систематическом обзоре исследований пациентов с болезнью Альцгеймера [13] получены достоверные различия в пользу пирацетама по шкале общего клинического впечатления.

В результате поиска с ограничением «мета-анализ» найдено 38 публикаций, из которых 1 релевантный мета-анализ [10], в который вошли 19 исследований пациентов с деменцией. Получены убедительные доказательства эффективности пирацетама у пожилых пациентов с когнитивным нарушением при деменции.

Поиск с ограничением «РКИ» определил более 200 публикаций. Отобраны 4 РКИ: 2 – пациенты с ИИ [10,39], 2 – с деменцией [11,12]. При применении пирацетама при ИИ доказано (уровень II) преимущество препарата в период ранней реабилитации [9] и безопасность применения его высоких доз при ИИ (PASS, 1999 г.) [39].

В РКИ при деменции [10-12] не обнаружено доказательств эффективности препарата.

Не найдено ни одного систематического обзора, мета-анализа или РКИ по изучению эффективности пирацетама при ЧМТ. Исследования по применению пирацетама при ЧМТ в основном проведены в России, характеризовались отсутствием рандомизации и статистической обработки, а также небольшой выборкой (62 пациента). В исследовании И.В. Литвиненко и соавт. [14] проводилось сравнение пирацетама и акатинола мемантина, в результатах отмечены преимущества акатинола мемантина, но статистически значимые различия отсутствовали.

Цитиколин. С ограничением «систематический обзор» найдено одно релевантное исследование [20], объединяющее 14 РКИ по применению препарата при деменции. С ограничением «мета-анализ» – 3 работы [16-18] по применению цитиколина при ИИ. При ИИ, по данным нейровизуализации, при назначении препарата был существенно снижен объем пораженных тканей головного мозга, также отмечено некоторое влияние на восстановление утраченных функций и показатель ранней смерти. У пациентов с демен-

цией отмечено не очень убедительное положительное влияние на показатели внимания и памяти.

При поиске с ограничением «РКИ» найдено 60 публикаций, из них было выбрано 6 релевантных исследований: 2 – с участием пациентов с ИИ [19,37], 1 – при болезни Альцгеймера [21] и 1 – при ЧМТ [22]. Большая часть РКИ объединены в систематический обзор и мета-анализы, которые описаны выше. В 2012 г. опубликованы результаты исследования А. Davalos и соавт. [37], в которых не было различий между группами пациентов, получавших цитиколин и плацебо, по критерию «общее восстановление» и безопасности. Исследование было прекращено.

В РКИ с участием пациентов с болезнью Альцгеймера [21] продемонстрировано улучшение когнитивных функций у пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания, улучшение по данным ЭЭГ и доплерографии. Следует отметить малую выборку в исследовании (30 пациентов), что существенно снижает уровень его доказательности.

Для ЧМТ найдено 1 плацебо-контролируемое РКИ [22] (1213 человек); в результате установить преимущества препарата не удалось, в связи с чем исследование было прекращено.

Церебролизин. В 1 систематический обзор были объединены исследования с участием пациентов с сосудистой деменцией [36]. Авторы предположили возможное положительное влияние препарата на когнитивные функции и общее состояние пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени тяжести. Однако получение однозначных выводов ограничивается особенностями дизайна существующих на данный момент исследований: небольшая выборка пациентов, короткий период наблюдения и др.

В 1 мета-анализе, объединяющем 6 РКИ, анализировалось применение церебролизина при болезни Альцгеймера [30]: препарат оказывает положительное влияние по шкале общего клинического впечатления.

Найдено 73 РКИ, из них – 11 релевантных работ с уровнем доказательности II, из них 7 – с участием пациентов с ИИ. Наибольший интерес представляет исследование с участием 1070 пациентов с ИИ [28], в котором отмечено положительное влияние препарата как на краткосрочный, так и на долгосрочный прогноз, а также

статистически значимое снижение показателя общей смертности на 90-й день среди пациентов, получавших церебролизин.

В одном релевантном РКИ пациентов с деменцией [34] установлено положительное влияние церебролизина на когнитивные функции. 2 релевантных РКИ – при болезни Альцгеймера: R. Sacabelos (2008) [31] отметил положительные эффекты по сравнению с донепезилом как по общим, так и по специализированным шкалам. Этим же автором в 2003 г. опубликована работа, где был изучен дозозависимый эффект препарата: наибольшая эффективность отмечена при применении 10 и 30 мг [32]. В РКИ при ЧМТ отмечены положительные изменения у пациентов, получавших церебролизин, по данным шкалы общего клинического впечатления, шкалы Глазго и краткого синдромного теста. Однако ввиду небольшой выборки (44 пациента) и отсутствия статистически значимых различий эффективность препарата при данной нозологии сомнительна.

ВЫВОДЫ

Исследования по изучению препарата кортексин характеризуются достаточно категоричными заключениями авторов об его эффективности, однако эти исследования очень низкого уровня доказательности (отсутствие рандомизации и ослепления в большинстве работ), они ставят под сомнение выводы авторов. Кортексин практически не изучен у пациентов с болезнью Альцгеймера.

По препарату пирацетам найдены работы с I уровнем доказательности (мета-анализ при деменции). Получены достоверные различия при оценке когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. По результатам кохрановских систематических обзоров исследований при болезни Альцгеймера отмечены достоверные различия в группах, получавших пирацетам, по данным шкалы, оценивающей общее клиническое впечатление. При изучении эффективности пирацетама при ИИ найдены кохрановский систематический обзор и исследования с уровнем доказательности II (рандомизация, участие достаточно большого числа пациентов). Тем не менее исследователи не сообщают об однозначной эффективности препарата, зачас-

тую используются довольно мягкие формулировки типа предположения о положительном воздействии; как правило, рекомендуется дальнейшее изучение препарата. Практически всегда в работах указывались данные статистической обработки и достоверности полученных результатов, чего нельзя сказать об исследованиях кортексина.

Препарат цитиколин достаточно подробно изучен при ИИ: 3 мета-анализа (уровень доказательности I). Во всех работах представлены результаты (показатели смертности и инвалидизации, восстановление утраченных функций при ИИ и данные КТ и МРТ) как в абсолютных, так и в относительных величинах, указано наличие или отсутствие достоверных различий. В одном систематическом обзоре исследований цитиколина при деменции отмечено некоторое положительное влияние препарата на показатели памяти и внимания, а также на общее состояние пациентов, оцененное по шкале общего клинического впечатления, но однозначного заключения об эффективности авторы не формулируют. Исследование по оценке эффективности цитиколина при ЧМТ характеризуется уровнем доказательности II (рандомизация, ослепление и большая – более 1000 человек – выборка пациентов), но статистически достоверные различия, позволяющие утверждать факт эффективности цитиколина при ЧМТ, не получены.

В 2 работах по препарату церебролизин с уровнем доказательности I (мета-анализ исследований при болезни Альцгеймера) показано достоверное положительное влияние препарата на параметры, оцениваемые с помощью шкалы общего клинического впечатления. В кохрановском систематическом обзоре (2013) проводился анализ исследований при деменции. Авторами высказано предположение о возможном положительном влиянии препарата на когнитивные функции пациентов и общее состояние пожилых пациентов. Изучение эффективности препарата у пациентов с ИИ проводилось в рамках рандомизированных исследований, часть из которых с достаточно небольшой выборкой пациентов. Не во всех исследованиях удалось доказать статистически значимые преимущества препарата, однако доказано положительное влияние на прогноз при применении препарата в первые 72 ч

после инсульта. В группе пациентов, получавших церебролизин, имелось достоверное различие по показателю «снижение частоты совокупной смертности». При изучении эффективности церебролизина при ЧМТ было найдено только 1 РКИ (уровень доказательности II, 44 пациента), в рамках которого отмечено положительное влияние на восстановление функций, оцениваемое по шкале общего клинического впечатления, шкале Глазго и короткому синдромному тесту. Ввиду небольшой выборки пациентов и отсутствия достоверных различий затруднительно делать выводы об эффективности препарата при ЧМТ.

Таким образом, установлено, что доказательная база (цитиколин, пирацетам и церебролизин) из 4 изучаемых препаратов содержит исследования с высокой степенью доказательности (уровень I и II). По препарату кортексин опубликованы работы с V уровнем доказательности с отсутствием рандомизации, ослепления, с небольшой выборкой пациентов.

Что касается критериев оценки, то ввиду особенностей таких заболеваний, как ИИ и его последствия, деменция, болезнь Альцгеймера и черепно-мозговая травма, оценка клинического и психологического статуса проводится с применением оценочных шкал, в частности шкалы общего клинического впечатления. Эти шкалы не являются специфическими критериями оценки эффективности проводимой терапии, что может повлиять на интерпретацию выводов в исследовании. Поэтому в выводах экспертов обычно говорится о предположении и определенной вероятности эффективности препарата. Напротив, однозначные выводы об эффективности и безопасности препарата при отсутствии убедительной доказательной базы заставляют усомниться в обоснованности применения препарата при ИИ, деменции, болезни Альцгеймера и ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Лекарственная реабилитация у пациентов с инсультом // Журн. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 2. С. 21-24.
2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008. С. 98.
3. Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесников Е.А. и др. Сравнительный анализ эффективности отдельных нейропротекторов при ишемическом инсульте// Журн. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2006. Suppl. 17. С. 52-56.
4. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. Новые возможности нейропротекторов при лечении ишемического инсульта // Журн. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2008. Suppl. 22. С. 32-38.
5. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Рыбников В.Ю., Закуцкий Н.Г. Эффективность применения Кортексина при дисциркуляторных энцефалопатиях // Клин. мед. 1999. № 4. С. 42-45.
6. Левин О.С., Сагова М.М. Кортексин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Кортексин: пятилетний опыт отечественной неврологии. Герофарм. Наука. С. 64-70.
7. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Винецкий Я.Я. и др. Опыт использования кортексина в амбулаторной неврологической практике у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями // Журн. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2006. № 5.
8. Ricci S., Celani M.G., Cantisani T.A. Пирацетам при остром ишемическом инсульте // Cochrane Database Syst. Rev. 2012 Sep 12; 9: CD000419. doi: 10.1002/14651858.CD000419.pub3.
9. Enderby P. // Clin. Neuropharmacol. 1994. Vol. 17. № 4. P. 320.
10. Waegemans T., Wilsher C.R., Danniau A. Клиническая эффективность пирацетама при когнитивных нарушениях: мета-анализ // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 13. № 4. P. 217-224.
11. Herrmann W.M., Stephan K. Moving from the question of efficacy to the question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam // J. Int. Psychogeriatr. 1992. № 4(1). P. 25-44.
12. Lloyd-Evans S., Brocklehurst J.C., Palmer M.K. et al. Пирацетам при цереброваскулярной недостаточности // J. Curr. Med. Res. Opin. 1979. № 6(5). P. 351-357.
13. Flicker L., Grimley Evans G. Пирацетам при слабоумии и когнитивных нарушениях// Cochrane Database Syst Rev. 2001(2): CD001011.
14. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Воробьев С.В. Клинические особенности и возможности терапии посттравматических когнитивных нарушений // Журн. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2010. № 12. С. 60-66.
15. Belcastro V., Costa C., Galletti F. Леветипирацетам у пациентов с болезнью Альцгеймера с поздним началом судорожного синдрома: проспективное наблюдательное исследование // Eur. J. Neurol. 2007. № 10. P. 1176-1178.
16. Saver J., Willterdink J. Предшественники холина в остром и подостром периоде инсульта: мета-анализ. XXVII международная конференция, посвященная инсульту. Сан-Антонио. 24 февраля 2002.
17. Davalos A., Castillo J., Varez-Sabin J. et al. Пероральный прием цитиколина при ишемическом инсульте: обобщенный анализ клинических исследований // J. Stroke. Vol. 33. № 12. P. 2850-2857.
18. Warach S., Harnett K. Дозозависимое ограничение роста зоны ишемического поражения при применении цитиколина. XXVII международная конференция, посвященная инсульту. Сан-Антонио. 24 февраля 2002.

19. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. Рандомизированное исследование по оценке эффективности цитиколина у пациентов с острым ишемическим инсультом // *J. Stroke*. 1999. Vol. 30. № 12. P. 2592-2507.
20. Fioravanti M, Yanagi M. Производные холина при когнитивных и поведенческих расстройствах, связанных с хронической цереброваскулярной недостаточностью у пожилых пациентов // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005 Apr 18;(2): CD000269.
21. Alvarez X.A., Mouzo R., Pichel V. et al. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование цитиколина у пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние на когнитивные функции, биоэлектрическую активность мозга и кровоснабжение головного мозга // *J. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 1999. Vol. 21. № 9. P. 633-644.
22. Zafonte R.D., Bagiella E., Ansel B.M. Влияние цитиколина на функциональный и когнитивный статус пациентов с ЧМТ: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) // *JAMA*. 2012. Vol. 308. № 19. P. 1993-2000.
23. Ladurner G., Therapeutic Efficacy of Cerebrolysin in Patients with an Ischaemic Stroke – Efficacy in the Acute and Early Rehabilitation Phase. Final report. 2000. № 1.C. 44.
24. Wege W, Study to test the efficacy of Cerebrolysin in early rehabilitation patients after acute stroke. Final report. 2000.
25. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование с целью изучения эффективности и безопасности церебролизина при остром ишемическом инсульте // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2004. № 11. С. 51-55.
26. Скворцова В.И. Оценка эффективности церебролизина в дозе 50 мл у пациентов с ишемическим инсультом по данным МРТ. Окончательный отчет. 2008.
27. Lang W. Проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного применения альтеплазы и церебролизина при остром ишемическом инсульте // *Final. Report*. № 1. 2009.
28. Hong Z.A. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности церебролизина у пациентов с ишемическим инсультом // *Final Report*. № EBE-CN-050823.2011.
29. Muresanu D. Церебролизин и восстановление после инсульта (исследование CARS): двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое, фаза II // *Final report*. 2011.
30. Wei Z.H., He Q.B., Wang H. et al. Эффективность нотропного препарата Церебролизин при болезни Альцгеймера // *J. Neural. Transm*. 2007. № 5. P. 629-634.
31. Sacabelos R. Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности церебролизина и арисепта (донепезил) и комбинированной терапии у пациентов с вероятностью развития болезни Альцгеймера. Окончательный отчет. Ноябрь. 2008.
32. Sacabelos R. Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и эффективности препарата Церебролизин в 3 различных дозировках у пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера. Окончательный отчет. Июль. 2003.
33. König P., Waanders R., Witzmann A. et al. Церебролизин при ЧМТ – пилотное изучение нейротрофического и нейрогенного агента в лечении острого травматического повреждения головного мозга // *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr*. 2006. № 7(3). P. 12-20.
34. Xiao S., Yan H., Peifen Y. and the Cerebrolysin Study Group. Эффективность Церебролизина у пациентов с васкулярной деменцией: результаты китайского рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования // *Hong Kong J. Psychiatry*. 1999. № 2. P. 13-19.
35. Емельянов А.Ю. Кортиксин как основа церебропротективной терапии последствий травм головного мозга // *Медицинский вестник*. 2007. № 7. С. 3-4.
36. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // *Cochrane library*. 2012.
37. Davalos A., Alavares-Sabin J., Castillo S. et al. Цитиколин при терапии острого ишемического инсульта: международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование (ICTUS) // *Lancet*. 2012. Vol. 28. № 380(9839). P. 349–357. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813–60817.
38. Описание фармакологической группы в Энциклопедии RLS: http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_46.htm.
39. Orgogozo J.M. Piracetam in the treatment of acute stroke // *J. Pharmacopsychiatry*. 1999. Vol. 32. № 1. P. 25-32.
40. Информация о препарате цитиколин: <http://www.ceraxon.ru/>
41. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация, 2013 г. http://arvt.ru/sites/default/files/gov_2199p.pdf
42. http://www.about-health-care.com/homemed_page/gl_17/homemed_gl_17_r2.html
43. Сычев Д.А., Герасимова К.В., Отделенов В.А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога // *Русский медицинский журнал* http://www.rmj.ru/articles_7762.htm
44. De Reuck J., Van Vleymen B. PASS (Piracetam in Acute Stroke Study), 1999 г.
45. <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=formular&mod2=db1&mod3=db2>
46. Авксентьева М.В., Воробьев П.А. Как может быть использован клинико-экономический анализ для совершенствования программ дополнительного лекарственного обеспечения // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2004. № 6. С. 3-12.
47. Воробьев П.А., Сура М.В. Принятие решений – на пути от теории к практике // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2004. № 6. С. 3-12.
48. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения) // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2004. № 7. С. 82-114.
49. Воробьев П.А. Формулярный комитет вчера, сегодня, завтра // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005. № 9. С. 3-7.
50. Стандарт «Оценка медицинских технологий», утвержденный и введенный в действие Формулярным Комитетом РАМН от 20 декабря 2010.

Поступила 10.09.2013

ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ МАЛОГО ГОРОДСКОГО ПОСЕЛЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В.В. Козьяйкин, С.В. Котов, Е.В. Исакова¹, Н.В. Кель, Т.В. Волченкова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Представлены данные исследования заболеваемости церебральным инсультом жителей подмосковного поселения: его причина (факторы риска), возрастные, социальные и клинические аспекты, в том числе приверженность лечению.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, социальный статус, приверженность лечению
Key words: stroke, risk factor, social status, adherence to treatment

На сегодняшний день в Российской Федерации в среднем регистрируется около 500 тыс. случаев церебрального инсульта в год [1]. Показатели летальности в остром периоде инсульта составляли до недавнего времени до 35%, в течение года умирают около 50% больных. По данным Американской ассоциации сердца, инсульт встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, и с возрастом частота его увеличивается. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 795 тыс. человек, причем у 610 тыс. из них – первичный и только у 185 тыс. (около 25%) – повторный. В США каждые 40с у кого-либо развивается острое нарушение мозгового кровообращения и каждые 4 мин наступает летальный исход от него [7].

В приоритетный национальный проект «Здоровье» одним из компонентов включен «Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями», основной целью которого является

улучшение демографических показателей путем снижения заболеваемости, смертности, инвалидизации вследствие сердечно-сосудистых болезней [5]. В программу входят направления, определяющие не только нормативно-правовую деятельность структур, оказывающих медицинскую помощь, создание в субъектах Российской Федерации сети первичных сосудистых отделений и регионарных сосудистых центров, но и активная работа по профилактике церебрального инсульта.

Медицинские аспекты профилактики предполагают выделение в популяции лиц, наиболее уязвимых в отношении возможности у них ишемического инсульта (группы риска), с последующим проведением профилактических мероприятий. До сих пор в обществе недооценивается влияние широкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний на показатели экономической, культурной, политической жизни. К сожалению, пока не уменьшается, а, наоборот, увеличивается число больных, всесторонне обследуемых уже после перенесенного инсульта.

Цель работы: изучить распространенность основных факторов риска инсульта у пациентов

¹ Исакова Елена Валентиновна, д-р мед. наук, профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: 8-495-631-74-32. E-mail: moniki@moniki.web.ru

малого городского поселения Московской области, оценить эффективность профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение пациентов с церебральным инсультом, проживающих в малом городском поселении Московской области. В ходе исследования зарегистрированы все случаи инсульта (первичного, повторного) за год. Тщательно собирали анамнестические данные пациентов с акцентом на основные факторы риска инсульта. Оценивались информация, полученная при опросе пациента и его родственников, данные медицинской документации амбулаторно-поликлинической службы, результаты обследования пациентов в условиях стационара.

Прослежены следующие факторы риска: артериальная гипертензия, кардиальная патология (мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, перенесенный инфаркт миокарда, порок сердца и др.), сахарный диабет, избыточная масса тела, наследственная отягощенность по инульту, курение, злоупотребление алкоголем. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы 1 сигарету в день, курящих 20 и сигарет более в день считали злоупотребляющими. Злоупотреблением алкоголем считали систематический его прием не реже 1 раза в неделю в дозе, вызывающей опьянение, и признаки хронического алкоголизма. Оценен социальный статус пациентов (образование, род занятий, семейное положение), а также наличие хронического психотравмирующего фактора, характер питания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая численность населения малого городского поселения Московской области – 22 300 (10 855 мужчин и 11 445 женщин). Основную часть населения составляет возрастная группа 25–64 лет (рис. 1).

В течение одного года зарегистрировано 129 новых случаев церебрального инсульта. Первичный инульт диагностирован у 101 пациента (78,29%), у 28 (21,71%) пациентов – повторный инульт. Средний возраст больных составил $69,3 \pm 0,4$ года. Среди заболевших было 55% мужчин и 45% женщин.

Наибольшее число заболевших (41; 31,78%) прослежены в возрастном промежутке 70–74 лет (рис. 2). Среди них 18 мужчин и 23 женщины. Повторный инульт прослежен в основном в двух возрастных группах 60–64 и 70–74 года. При

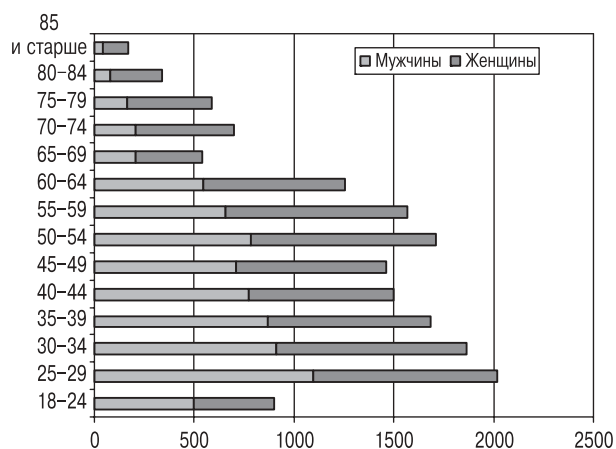


Рис. 1. Характеристика населения малого городского поселения по полу и возрасту. По вертикальной оси – возраст (годы), горизонтальной – число жителей.

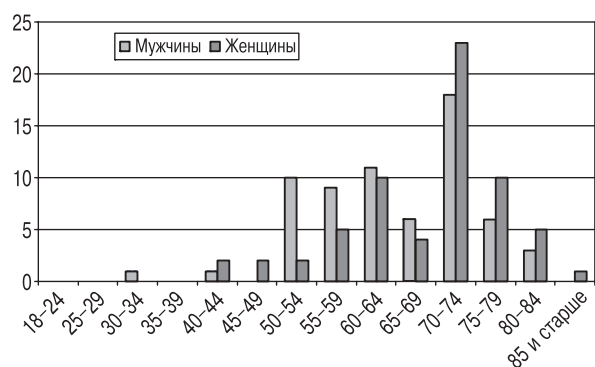


Рис. 2. Распределение больных с инультутом по полу и возрасту.

этом большую часть населения составляют лица моложе 64 лет.

Как показал анализ, большую часть заболевших, составили неработающие пациенты – 102 (79%). Среди них было 70% лиц пенсионного возраста и 9% неработающих трудоспособного возраста. Работающих пациентов не пенсионного возраста было 14%. Наименьшую группу (7%) составили работающие пенсионеры. Среди заболевших было 3,1% инвалидов I группы, 19,37% – инвалидов II, 8,53% – инвалидов III группы.

Обращал на себя внимание достаточно высокий показатель госпитализации в стационар при инульте – 95%. При этом 90% больных были госпитализированы в первые 6 ч, из них 50%, что очень важно, в первые 3 ч от момента развития инульты.

При анализе факторов риска инульты среди заболевших отмечена широкая распространен-

ность артериальной гипертензии. Число пациентов с АГ составило 85%. Несмотря на то, что артериальная гипертензия является наиболее изученным, достаточно легко диагностируемым и поддающимся коррекции фактором риска, эффективность ее терапии остается низкой, что часто обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к лечению [3].

Как показало исследование, антигипертензивные препараты постоянно принимали только 45% больных, непостоянно проводили лечение АГ 47%, а 8% больных не принимали препараты вообще. Эффективно контролировали показатели АД 16% женщин и 4,7% мужчин. Таким образом, только около половины пациентов проводили постоянную терапию АГ, и только в 1/5 части случаев больные достигли целевых показателей, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований по данной проблеме [4–6].

Причиной, по которой пациенты отказывались от назначенных им препаратов, чаще всего была их недостаточная медицинская грамотность, а также отсутствие информации о болезни и современных подходах к ее лечению. При опросе выяснено, что большинство пациентов не принимали препараты в связи с тем, что «АД не всегда повышено и бывает нормальным без препаратов», «не ощущаю повышенного АД», «не знал, что надо принимать препараты постоянно». Похожие данные мы получали и ранее в проведенных исследованиях при опросе пациентов в ходе профилактических осмотров в «День здоровья» в ряде городов Московской области [3,4].

При высокой распространенности гиперхолестеринемии (у 79% больных отмечался повышенный показатель) только 10% из них принимали статины постоянно или периодически, 90% больных не принимали гиполипидемические средства вообще. Похожая ситуация была и при оценке приверженности к лечению антитромботическими препаратами. Постоянно принимали антиагреганты (или непрямые антикоагулянты) только 10% пациентов, 31% больных принимали препараты нерегулярно, 59% — не принимали вообще.

Сахарный диабет диагностирован у 23% больных, причем у 6% отмечался впервые выявленный сахарный диабет типа 2.

Весьма значимыми факторами риска инсульта, и первичного и повторного, как показал проведенный анализ, было наличие инсульта у

кровных родственников (у 27% больных), наличие хронической стрессорной ситуации в период, предшествующий инсульту (у 37% больных).

Среди заболевших только 2% больных занимались спортом, злоупотребляли алкоголем 13,2% пациентов. 17,1% из них курили.

ВЫВОДЫ

Как показало исследование, среди заболевших преобладали пациенты в возрасте 70–74 лет с первичным и 64–74 лет с повторным инсультом. Статистически значимой разницы заболеваемости в зависимости от пола не было. Большинство заболевших составили неработающие пациенты пенсионного и непенсионного возраста. Таким образом, можно предположить связь уровня социальной активности и риска заболевания у пациентов малого городского поселения. Анализ факторов риска инсульта среди заболевших пациентов свидетельствует о низкой приверженности пациентов к антигипертензивной, антитромботической, гиполипидемической терапии, что связано в первую очередь с невысокой медицинской грамотностью. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития системы медицинского просвещения населения, что, вероятно, целесообразно осуществлять на базе создающейся в стране сети Центров медицинской профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интервью с д. м. н., проф. Стаховской Л.В. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. С. 69-72.
2. Колчу И.Г., Исакова Е.В. Профилактика церебрального инсульта // Справочник поликлинического врача. 2011. № 9. С. 7-9.
3. Котов С.В., Исакова Е.В., Верещагина Е.В. Приверженность к антигипертензивной терапии у лиц из группы риска инсульта // Лечение и профилактика. 2012. № 2 (3). С. 27-31.
4. Котов С.В., Исакова Е.В., Верещагина Е.В. и др. Медицинская грамотность лиц из группы риска инсульта. Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 12–16 апреля 2011 г., М., С. 73.
5. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в РФ. Сб. метод. реком. М.: Литтера, 2007. 190 с.
6. Старчина Ю.А. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных нарушений // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 3-7.
7. Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update a report from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 1. № 123 (4). P. 18-209.

Поступила 24.07.2013

УДК 616-07: 616.8 – 009.1

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.Ю. Сулова¹

*Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова*

Ведение пациентов с болью в нижней части спины является актуальной проблемой современной медицины. В статье рассматриваются основные причины, диагноз и лечение пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. Отмечается высокая эффективность лечебной гимнастики, когнитивно-поведенческой терапии, мультидисциплинарного лечения.

Ключевые слова: хроническая боль в нижней части спины, лечение, когнитивно-поведенческая терапия, мультидисциплинарное лечение
Key words: pain in the lower back, cognitive behavioral therapy, multidisciplinary treatment

Актуальность, причины и проблемы диагностики

Боль в нижней части спины (БНЧС) – распространенная проблема в человеческой популяции. Она занимает одно из ведущих мест среди причин обращения за медицинской помощью и получения листа нетрудоспособности у лиц различного возраста [1,2]. Болью в нижней части спины (пояснично-крестцовой болью) принято называть болевые ощущения, которые локализуются между уровнем нижних ребер и уровнем ягодичных складок. По продолжительности классифицируют острую (до 6 недель), подострую

(6–12 недель) и хроническую (более 12 недель) боль. Согласно классификации G. Waddell 1987 г., рекомендованной рабочей группой Европейской федерации неврологических обществ по ведению пациентов с хроническими болевыми синдромами в нижней части спины, выделяют несколько групп патологических состояний, которые могут являться причинами БНЧС [3]:

1. Специфические болезни позвоночника: остеопороз, опухоли, компрессионные переломы, инфекционные заболевания, аутоиммунные воспалительные процессы, миеломная болезнь. Особенно важно исключать подобные причины у пожилых пациентов. Так, компрессионные переломы позвоночника на фоне остеопороза, осложненные сначала острой болью, чаще встречаются в первые 15–20 лет после наступления

¹ Сулова Елена Юрьевна, аспирант кафедры нервных болезней ПМГМУ. Тел.: 8-926-830-98-83. E-mail: elenasuslova@list.ru.

менопаузы, около 66% таких женщин страдают хронической болью в нижней части спины [4], при этом кроме воздействия на болевой синдром в терапии необходимо предусмотреть и лечение основного заболевания — остеопороза. Выделяют первичные (хордома, гемангиома, остеосаркома) и метастатические новообразования позвоночника. Чаще всего в позвоночник метастазируют рак молочной железы, предстательной железы, легкого, несколько реже — меланома, рак почки, щитовидной железы [4]. У пациентов, особенно в пожилом и старческом возрасте, также необходимо исключать отраженную боль от внутренних органов, которая может проявляться гипералгией, мышечным напряжением [5–7].

2. Корешковая боль (невропатическая), в основе которой лежит компрессия спинномозгового корешка — в результате сдавления грыжей диска или остеофитами, спондилолистеза. Болевой синдром при поражении корешка сопровождается симптомами выпадения — чувствительными расстройствами, парезами индикаторных мышц, выпадением рефлексов [2,5,8].

3. Неспецифическая боль в нижней части спины (более 85% случаев острой БНЧС) не связана с поражением корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями позвоночника и имеет скелетно-мышечный генез. Она появляется в результате мышечно-тонического синдрома, растяжения связочного аппарата позвоночника, дисфункции межпозвоночных (фасеточных) суставов, которая у пожилых пациентов становится более частой. Установлено, что параллельно с уменьшением высоты межпозвоночных дисков изменяются суставные отростки позвонков, развивается остеоартроз фасеточных суставов [4]. Также необходимо учитывать, что с возрастом боль в спине чаще может иметь несколько причин, увеличивается количество сочетанной патологии у пациентов, в связи с чем безопасное лечение становится более сложной задачей.

Диагностика неспецифической БНЧС основана на исключении специфических причин и поражения спинномозговых корешков. Для этого необходимо тщательно выяснить и детализировать жалобы, а именно — характер боли, время ее возникновения, провоцирующие факторы, средства купирования боли, собрать подробный анамнез заболевания и жизни, провести соматическое обследование. В специализированном центре проводят неврологический, невроортопе-

дический осмотры. При подозрении на специфическую природу проводят лабораторные и инструментальные обследования (рентгенографию, МРТ и другие).

При исключении специфических причин и отсутствии признаков компрессии корешка хронический болевой синдром в нижней части спины лечится как хроническая неспецифическая БНЧС [2,3,9].

Доказательная медицина

Наиболее правильным в современном мире является подход к терапии заболеваний с позиции доказательной медицины.

Доказательная медицина (англ. *Evidence-based medicine* — медицина, основанная на доказательствах) — подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности. Выделяют следующие уровни рекомендаций с позиции доказательной медицины:

- Класс (уровень) I (A) — большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
- Класс (уровень) II (B) — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных.
- Класс (уровень) III (C) — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.
- Класс (уровень) IV (D) — выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме.

Лечение хронической неспецифической БНЧС

Должно быть комплексным, включать лекарственные и нелекарственные методы и быть направленным не только на непосредственное уменьшение интенсивности болевого синдрома, но на улучшение качества жизни пациента, обучение его навыкам и упражнениям для предотвращения или облегчения рецидивов. Необходимо также учитывать, что при увеличении длительности хронической неспецифической БНЧС

увеличивается роль психологических факторов в течение заболевания.

С позиции доказательной медицины наиболее эффективными для лечения хронической неспецифической БНЧС являются лечебная гимнастика, лекарственное обезболивание и когнитивно-поведенческая терапия, которые составляют так называемый мультидисциплинарный подход. Также применяют массаж, мануальную терапию, различные физиотерапевтические процедуры, акупунктуру, локальное инвазивное воздействие на фасеточные суставы, болезненные точки в мышцах и сухожилиях [10].

Немедикаментозная терапия

Лечебная физкультура/лечебная гимнастика – комплекс повторных динамических и (или) статических упражнений с возможным добавлением дополнительной нагрузки, предназначенных для лечения боли в нижней части спины. Проведено множество разнородных исследований, изучавших эффективность различных комплексов упражнений. Многие из них имеют преимущества по сравнению с физиотерапевтическим лечением, мануальной терапией, имитацией лечебной гимнастики (уровень доказательности А, В). Доказана эффективность как индивидуальных, так и групповых (что является экономически более привлекательным) занятий, как специализированных комплексов, так и неспецифических программ. У пациентов уменьшаются болевой синдром, количество дней нетрудоспособности, улучшается функциональное состояние. Лечебная гимнастика рассматривается как один из главных методов лечения хронической неспецифической БНЧС [2,10]. Наилучшие результаты при этом достигаются при сочетании лечебной гимнастики с когнитивно-поведенческой терапией в рамках мультидисциплинарного подхода.

Когнитивно-поведенческая терапия включает процедуры, направленные на изменение в познании и поведении человека. Психологические компоненты также могут быть вовлечены в курсы обучения пациентов и междисциплинарных программ лечения. Основа поведенческого подхода состоит в том, что боль и болевая инвалидизация вызваны не только вертеброгенной и (или) соматической патологией (если она найдена), но и психологическими и социальными

факторами (взглядами и убеждениями пациента, психологическими расстройствами, «болезненным» поведением). Таким образом, лечение хронической неспецифической БНЧС в первую очередь основано на снижении инвалидизации человека путем изменения окружающих обстоятельств и его когнитивных процессов. Когнитивно-поведенческая терапия направлена на выявление и изменение так называемых неадаптивных мыслей пациентов по поводу их боли [11,12], то есть представлений о причинах возникновения, возможности излечения и контроля над болью, ожиданиях от тактики лечения. Основа ее – выявление и помощь в осознании пациентом этих «неадаптивных» мыслей и способов поведения и замена их на «адаптивные» стратегии управления болью. Лечение также направлено на непосредственное изменение физиологических систем реагирования, например путем уменьшения мышечного напряжения: пациенту разъясняется и показывается взаимосвязь мышечного напряжения и болевого синдрома и показываются техники растяжения вовлеченных мышц. Существуют убедительные доказательства того, что поведенческая терапия является более эффективной при лечении хронической неспецифической БНЧС в плане уменьшения болевого синдрома, улучшения функционального состояния и достижения поведенческих результатов, чем ее имитация или отсутствие лечения. Также доказано, что использование когнитивно-поведенческой терапии уменьшает количество дней нетрудоспособности по сравнению с обычной медицинской помощью [13] (уровень доказательности А). При этом никаких различий в эффективности различных типов не выявлено [10–12,14].

Школы боли в спине – краткие образовательные мероприятия для обучения пациентов, они представляют собой несколько групповых занятий под наблюдением медицинского персонала, на которых пациентам преподносятся краткие анатомо-физиологические сведения о возможных источниках боли в спине, разъясняется доброкачественная природа их заболевания, даются и обосновываются рекомендации по правильной организации труда и отдыха. Такие мероприятия имеют в краткосрочной перспективе несколько большую эффективность, чем однократные советы увеличить активность и избегать постельного режима [10,15].

Медикаментозное лечение

Антидепрессанты. Наиболее хорошо изучены трициклические антидепрессанты с норадренергическим или норадренергическим и серотонинергическим механизмами действия. Эти препараты блокируют обратный захват нейромедиаторов: норэпинефрина и серотонина и вследствие этого модулируют болевые ощущения. Другая группа препаратов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например флуоксетин, пароксетин, циталопрам, при лечении депрессии имеют более благоприятный спектр побочных эффектов, чем трициклические антидепрессанты, однако для болевого синдрома их эффективность не доказана. Согласно систематическим обзорам, трициклические и тетрациклические антидепрессанты в РКИ показали свою высокую эффективность при лечении хронической неспецифической БНЧС, в то время как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина были неэффективными [10]. Анальгетический эффект антидепрессантов не зависит от наличия или отсутствия сопутствующей депрессии [2]. Среди побочных эффектов встречаются сонливость, сухость во рту, головокружение и запор. Противопоказаниями для применения антидепрессантов являются патология почек, глаукома, беременность, хроническая obstructивная болезнь легких и сердечная недостаточность. У пожилых пациентов с хронической неспецифической БНЧС риск побочных эффектов трициклических и тетрациклических антидепрессантов выше, поэтому их применение может быть ограничено [4].

Миорелаксанты. Из этой группы препаратов при БНЧС применяются спазмолитические средства, которые по химической структуре могут быть разделены на 2 группы: бензодиазепиновые и небензодиазепиновые препараты. Бензодиазепиновые (диазепам, тетразепам) используются больше в качестве транквилизаторов, седативных, снотворных, противосудорожных средств, и реже – для расслабления скелетных мышц. В нескольких исследованиях получены разные данные об эффективности тетразепама (50 мг 3 раза в день) по сравнению с плацебо в отношении болевого синдрома и мышечного спазма. Небензодиазепиновые препараты (толперизон, тизанидин, флупиртин) действуют на уров-

не спинного или ствола головного мозга. Описана краткосрочная эффективность флупиртина в отношении боли без влияния на мышечный тонус [16]. Побочные эффекты миорелаксантов – тошнота, сонливость, головокружение, обратимое снижение функции печени и зависимость (только для бензодиазепинов). Существуют убедительные доказательства, что бензодиазепины являются эффективными для облегчения боли при хронической неспецифической БНЧС (уровень доказательности А), при этом их эффективность в отношении снятия мышечного спазма сомнительна. Данные об эффективности небензодиазепиновых миорелаксантов в отношении болевого и мышечно-тонического синдромов также противоречивы [10].

Нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, коксибы) являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств для лечения хронической неспецифической БНЧС, при этом их эффективность для терапии хронической боли в пояснице считается доказанной (уровень доказательности А). Из-за побочных действий нестероидные препараты должны назначаться только в период обострения и на короткий срок (до 3 мес). Наиболее частыми неблагоприятными эффектами являются желудочно-кишечные осложнения – раздражение, язвы и кровотечение (их частота увеличивается с возрастом [17]).

Опиоиды. Существуют убедительные доказательства того, что слабые опиоиды (трамадол) способны облегчить боль и уменьшить инвалидизацию при хронической неспецифической БНЧС. По поводу сильных опиоидов (морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин) данных недостаточно (уровень доказательности С). Наиболее частые побочные эффекты – запор, головокружение, повышенное потоотделение, снижение потенции. Европейские рекомендации касаются использования слабых опиоидов (трамадол) на короткий срок у пациентов, которые не реагируют на другие методы лечения [10]. В связи с риском развития зависимости рекомендовано применение препаратов с медленным высвобождением четко в назначенное время, а не по необходимости.

Противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин) в основном используются при лечении невропатической боли. Предполагаемые

механизмы действий включают биохимические эффекты повышения соотношения гамма-аминомасляной кислоты к глутамату, действия на ионные каналы и (или) усиление несинаптического высвобождения гамма-аминомасляной кислоты. Для рекомендаций пациентам с хронической неспецифической БНЧС данных недостаточно (уровень доказательности С) [10].

Капсаицин получают из красного перца Чили, он воздействует на ноцицепторы кожи, что приводит к возбуждению чувствительных нейронов и повышению чувствительности, что воспринимается как жжение и зуд, затем следует период рефрактерности, а после повторных применений — более стойкая десенсибилизация (является полностью обратимой). В нескольких исследованиях при сравнении применения пластырей с капсаицином с плацебо показана их хорошая эффективность для уменьшения болевого синдрома при назначении на короткий срок — в течение 3 недель [2, 10].

Хирургическое лечение

В основном применяется при специфических заболеваниях (опухоль, травма, миелопатический синдром) и дискогенной радикулопатии. При хронической неспецифической БНЧС рассматриваются в основном стабилизирующие операции с формированием артродеза. При сравнении хирургического вмешательства и комбинированной консервативной терапии, включающей лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию, результаты лечения сопоставимы между собой. В исследованиях описаны ограниченные доказательства успешности хирургического лечения у пациентов с длительной хронической неспецифической БНЧС с дегенеративными изменениями пояснично-крестцового отдела позвоночника, у которых консервативное лечение не эффективно в течение, по крайней мере, 2 лет (уровень доказательности С) [18]. При сравнении нескольких вариантов хирургического лечения, направленных на фиксацию нескольких позвонков, не было найдено никаких существенных различий в результатах операции среди групп. Частота осложнений после первой операции составляет около 17–18% (от 6 до 31%) и 6–22% после повторного вмешательства. К противопоказаниям для оперативного лечения отно-

сятся: местные или системные инфекции, геморрагический диатез, тяжелая сердечная недостаточность и неконтролируемый сахарный диабет.

Другие инвазивные методы лечения

Нейрорефлексотерапия: временная эпидермальная имплантация хирургических скоб в дорсальную часть дерматомов, в которых локализуется боль. При сравнении с плацебо более эффективно уменьшает болевой синдром (уровень доказательности А) [19], однако не так явно влияет на период нетрудоспособности пациентов. Техника применяется в Испании.

Чрескожная электрическая стимуляция нервов использует внутримышечное введение иглы для стимуляции периферических чувствительных нервов, показала свою эффективность по сравнению с плацебо при некоторых испытаниях (уровень доказательности В).

Акупунктура (иглоукальвание) — введение игл в определенные точки поверхности тела для профилактики и лечения определенных симптомов. Применяют также электроиглоукальвание, лазерную акупунктуру. Однако при исследованиях не обнаружено убедительных свидетельств эффективности акупунктуры по сравнению с ее имитацией или другими методами лечения [2, 10].

Лекарственные блокады включают инъекции глюкокортикостероидов и (или) анестетиков в область крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов, эпидуральное пространство, задних ветвей спинномозговых корешков, симпатической цепочки на поясничном уровне, а также локальные инъекции в область мышц или связок, внутрискладовое введение препаратов. Обычно используют метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон. При проведении различных исследований не была доказана эффективность блокад фасеточных суставов для уменьшения боли, однако они могут использоваться в качестве диагностики фасеточного синдрома. Инъекции в проекцию крестцово-подвздошных сочленений имеют сомнительную эффективность в течение короткого времени (уровень доказательности С). Инъекции в миофасциальные триггерные точки в мышцах или фасциях, направленные на разрушение анестетиком, физиологическим раствором или иглой («сухая пункция») группы миоцитов, при раздражении кото-

рых возникает болевой синдром, также обладают сомнительным эффектом (уровень доказательности С). Внутридисковые инъекции глюкокортикоидов (с целью подавления воспаления в диске) или глицерола (с целью химического некролиза внутридисковых нервных волокон), а также введение веществ, способствующих склерозированию и возможному укреплению связок, при высококачественных исследованиях неэффективны [10].

Радиочастотные методы лечения: радиочастотная денервация фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений с целью термического разрушения нервных волокон, иннервирующих эти структуры при наличии положительного эффекта от диагностической блокады с местным анестетиком, радиочастотная внутридисковая термокоагуляция, направленная на уменьшение поступления веществ из поврежденного диска, стимулирующих ноцицепторы. Оба эти метода являются сомнительными для лечения хронической неспецифической БНЧС (уровень доказательности С).

Стимуляция спинного мозга эпидурально расположенными электродами в настоящее время также не имеет доказательств своей эффективности.

Другие неинвазивные методы лечения

Мануальная терапия, массаж. Существуют доказательства того, что мануальная терапия превосходит по эффективности ее имитацию, имеет такую же эффективность, как лекарственная терапия или физиотерапия или краткие курсы обучения пациентов. Сравнительные доказательства эффективности массажа имеют невысокий уровень при сопоставлении с его имитацией, техниками релаксации мышц, упражнениями по коррекции осанки и позы, иглоукалыванием. При сравнении манипуляций на позвоночнике и массажа разницы в воздействии на болевой синдром выявлено не было, при этом лучшее функциональное состояние было в группе больных, которым производились манипуляции. Однако сочетание массажа с корригирующими упражнениями и обучением пациента может быть более результативным, чем изолированная методика [10].

Механическое вытяжение поясничного отдела позвоночника не эффективно и имеет определенные неблагоприятные эффекты: повышение артериального давления и дыхательные нарушения, возможность увеличения степени поражения нервов при наличии протрузий дисков.

Использование ортопедических корсетов с целью придания правильного положения и стабилизации поясничного отдела позвоночника, ограничения подвижности в нем, уменьшения механических нагрузок не имеет доказательств эффективности и может приводить к определенным побочным эффектам. Их применение можно рекомендовать лишь эпизодически для длительных передвижений, при подъеме тяжестей.

Физиотерапевтические процедуры

Включают в себя разнообразные неинвазивные методы воздействия.

Лазерная терапия основана на использовании лазерного излучения с различной длиной волн, которое поглощается и преобразуется в другую форму энергии. Предполагаются анальгетический, противовоспалительный эффекты, а также улучшение регенерации нервов, мышечной и костной ткани. В нескольких исследованиях описана различная эффективность для улучшения состояния здоровья при лазерной терапии по сравнению с имитацией такого лечения (уровень доказательности С).

Накожная электрическая стимуляция нервов – терапевтический неинвазивный метод электрической стимуляции периферических нервов через электроды на поверхности кожи, который в основном применяется для облегчения боли. Основан на теории воротного контроля боли Melzack, согласно которой стимулирование больших афферентных волокон может привести к ингибированию части ноцицептивных волокон путем активации ингибирующих интернейронов в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга. Есть свидетельства того, что накожная электрическая стимуляция нервов не более эффективна, чем ее имитация в лечении хронической боли в пояснице.

Интерференционная терапия (применение переменного тока средней частоты) основывается на теории воротного контроля, а также увеличении кровенаполнения тканей. При использо-

вании коротковолнового электромагнитного излучения ожидается терапевтический эффект от нагревания тканей и стимуляции регенеративных процессов. При применении ультразвука предполагается возможное увеличение скорости внутриклеточного метаболизма, упругости коллагеновых волокон, притока крови. Тепловая терапия теоретически должна оказывать положительное влияние на кровообращение и расслабление мышц и как следствие — уменьшение болевого синдрома. Доказательств эффективности перечисленных процедур по сравнению с плацебо или с другими методами лечения не имеется.

Мультидисциплинарный подход

Наиболее эффективный вариант лечения пациентов с хронической неспецифической БНЧС применяется в современных клиниках Западной Европы в виде стационарной и амбулаторной помощи. Он включает в себя комплекс физических упражнений, поведенческие компоненты, коррекцию организации рабочего места, просвещение пациента касаясь его заболевания, коррекцию применения лекарственных средств. При этом в терапии должны участвовать врачи нескольких специальностей: невролог, психолог, физиотерапевт. Существуют убедительные доказательства того, что комплекс междисциплинарной биопсихосоциальной реабилитации с функциональным восстановлением уменьшает боль и улучшает функциональное состояние пациентов с хронической неспецифической БНЧС, при этом более насыщенные программы являются наиболее результативными в плане возобновления трудовой деятельности (уровень доказательности А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. Т. 1. С. 19-22.
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с.
3. Вахнина Н.В. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. Т. 3. С. 30-34.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых — подходы к диагностике и лечению // Клиницист. 2011. Т. 3. С. 72-77.
5. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Основные синдромы поражения нервной системы. Болезни нервной системы под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина, 2001. Т. 1. С. 106-124.
6. Цурко В.В. Пожилой возраст и боль в спине // Consilium Medicum. Медиа Медика, 2006. № 8.
7. Цурко В.В. Боль в спине у пожилых // Клиническая геронтология. 2006. № 2.
8. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. Болезни нервной системы под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина, 2005. Т. 2. С. 306-331.
9. Yasuchika Aoki, Shiro Sugiura, Koichi Nakagawa, Arata Nakajima, Hiroshi Takahashi, Seiji Ohtori, Kazuhisa Takahashi, Satoru Nishikawa. Evaluation of nonspecific low back pain using a new detailed visual analogue scale for patients in motion, standing, and sitting: characterizing nonspecific low back pain in elderly patients. Pain Research and Treatment. 2012.
10. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J. 2006. 15 (Suppl. 2). S. 192-300.
11. Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. Т. 1. 9-13.
12. Robert J. Gatchel, Kathryn H. Rollings. Evidence informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy // Spine 2008; Jan-Feb. Vol. 8. № 1. P. 40-44.
13. Staal J.B., Hlobil H., Twisk J.W., Smid T., Koke A.J., van Mechelen W. Graded activity for low back pain in occupational health care: a randomized, controlled trial // Ann Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 2. P. 77-84.
14. Vigdis Sveinsdottir, Hege R. Eriksen, Silje Endresen Reme. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain // J. Pain. Res. 2012. Vol. 5. P. 371-380.
15. Mauritis W. Van Tulder, Bart W. Koes. Low back pain // BMJ: Clinical evidence. American family physician. 2002. Vol. 65. № 5. P. 925-929.
16. Worz R., Bolten W., Heller B., Krainick J.U., Pergande G. Flupirtine in comparison with chlormezanone in chronic musculoskeletal back pain. Results of a multicenter randomized double-blind study // Fortschr. Med., 1996. Vol. 114. № 35-36. P. 500-504.
17. Ferrell B., Argoff C.E., Epplin J., Fine P., Gloth F.M., Herr K., Katz J.D., Mehr D.R., Reid C., Reisner L. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. J. Am. Geriatr. Soc. 2009. Vol. 57. № 8. P. 1331-1346.
18. Andrade N.S., Flynn J.P., Bartanusz V. Twenty-year perspective of randomized controlled trials for surgery of chronic nonspecific low back pain: citation bias and tangential knowledge. Spine J. 2013
19. Kovacs F.M., Abaira V., Pozo F., Kleinbaum D.G., Beltran J., Mateo I., Perez de Ayala C., Pena A., Zea A., Gonzalez-Lanza M., Morillas L. Local and remote sustained trigger point therapy for exacerbations of chronic low back pain. A randomized, double-blind, controlled, multicenter trial // Spine. 1997. Vol. 22. № 7. P. 786-797.

Поступила 08.10.2013

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

В.В. Ермилов¹, А.А. Нестерова, О.В. Махонина

Волгоградский государственный медицинский университет

Патогенез старческого локального амилоидоза глаза при возрастной макулярной дегенерации имеет общие черты с механизмами развития такой нейродегенеративной патологии, как болезни Альцгеймера, Паркинсона. Анализ современных данных о молекулярно-клеточных нарушениях при нейродегенеративных заболеваниях и возрастной макулярной дегенерации дает возможность отнести последнюю к группе протеинопатий, лейтмотив которых – образование патологического белка – β -амилоида. В данном обзоре представлен современный взгляд на общность этиопатогенетических и морфологических проявлений болезней Альцгеймера, Паркинсона и возрастной макулярной дегенерации. Подобный подход – перспективная попытка уточнить механизмы возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний, их маркеры и возможность определить новые направления их лечения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, нейродегенеративные заболевания, протеинопатии, амилоидоз
Keywords: age-related macular degeneration, neurodegenerative diseases, proteinopathies, amyloidosis

Нейродегенеративные заболевания, сопровождающиеся нарушением когнитивных функций и приводящие к прогрессирующей инвалидизации и высокой смертности среди значительной части населения пожилого и старческого возраста [9] – одна из основных проблем клинической геронтологии, в том числе и офтальмогеронтологии [4,5,23]. Рост средней продолжительности

жизни и недостаточная эффективность современных терапевтических мер могут, согласно прогнозу, в недалеком будущем привести к многократному увеличению числа лиц с болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией [1,2,5,6].

Возрастная макулярная дегенерация представляет собой дистрофический процесс в хориокапиллярном слое, мембране Бруха и структурных элементах сетчатки с вовлечением фоторецепторов [13,18,69]. Она является ведущей причиной необратимого снижения центрального зрения, приводящей к слепоте, занимая 3-е мес-

¹ Ермилов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО ВолГМУ. Тел.: 8 (8442) 37 56 27. E-mail: vladimirovich2001@hotmail.com.

то в структуре заболеваемости у пожилых больных после глаукомы и диабетической ретинопатии [1]. В возрасте старше 60 лет в структуре первичной инвалидности по глазным болезням больные возрастной макулярной дегенерацией составляют 32% [11]. Выяснение зависимости изменения структурных элементов нервной ткани глаза, а именно сетчатки и диска зрительного нерва, под влиянием возрастного фактора и развившейся патологии, представляет большой интерес, так как по полученным данным можно судить и о состоянии нервной системы в целом [4,15,19,24,52]. Морфологические признаки болезни Альцгеймера обнаруживаются как в головном мозге, так и в сетчатке у больных, а также у животных при создании экспериментальных моделей болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации [35,48,58]. Предполагают, что сетчатка может служить легко доступным и неинвазивным методом изучения патологии головного мозга [48,52]. Результаты молекулярно-биологических исследований последних десятилетий показали ведущую роль белков-предшественников амилоида в патогенезе возрастных заболеваний, что позволило предложить новые, более эффективные методы лечения. Старение сетчатки связывают со значительной потерей палочек и колбочек, ганглиозных клеток, с альтерациями пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), дисфункция которого ослабляет метаболическую поддержку фоторецепторов [23,24].

В 1990 г. В.В. Ермиловым с соавторами впервые был обнаружен амилоид в тканях заднего отдела глаза при возрастной макулярной дегенерации [14]. Эта работа явилась основанием для изучения старческого амилоидоза глаза в более широком аспекте с целенаправленным исследованием тканей заднего отдела глаза с помощью селективных методов выявления амилоида и его типов. Амилоид обнаруживался во всех структурных элементах заднего отдела глаза и было выявлено значение амилоидной ангиопатии в развитии ишемии в структурах гематоретинального барьера при старческом локальном амилоидозе и возрастной макулярной дегенерации. Кроме того, при переходе от «сухой» к «влажной» форме почти вдвое увеличивалась частота амилоидных отложений, что явилось основанием для разработки гипотезы о роли амилоидоза в

патогенезе возрастной макулярной дегенерации [14,16,17,40]. Однако особенности амилоидогенеза в структурах глаза при геронтоофтальмологических заболеваниях до конца не изучены.

При болезни Альцгеймера происходят гибель нейронов и потеря синаптических связей в коре головного мозга и определенных субкортикальных областях с последующей атрофией и дегенерацией затылочных и теменных долей. Морфологическим субстратом деменции при этом является гибель нейронов [12,26]. В основе дегенерации и гибели нейронов лежат процессы формирования внеклеточных сенильных бляшек, центральное место в которых занимают депозиты β -амилоида и внутриклеточные нейрофибриллярные сплетения в результате гиперфосфорилирования тау-белка [7,26,66]. Механизм гибели нейронов сегодня многими авторами не подвергается сомнению и определен как апоптотическая гибель – следствие сложных внутри- и внеклеточных процессов образования амилоида из его предшественников [7,62].

В основе развития болезни Паркинсона лежат уменьшение количества дофаминовых нейронов черной субстанции и формирование в них включений – телец Леви [27]. Этиология и патогенез болезни изучены недостаточно, предполагается важная роль генетической предрасположенности. Среди возможных генетических факторов риска – ген аполипопротеида E4 (апоE4), паркин, гены, кодирующие α -синуклеин и убиквитин-гидролазу [50]. Несомненным фактором риска является пожилой возраст. Средний возраст пациентов в начале заболевания составляет 70 лет. Приблизительно в 30% случаев болезни наблюдается сочетание телец Леви с морфологическими признаками болезни Альцгеймера, такими как сенильные бляшки [66]. По договоренности среди патоморфологов, в отсутствие поздних альцгеймеровских изменений, например нейрофибриллярных сплетений, такая картина не дает основания для формальной диагностики болезни Альцгеймера [26,62]. Допускается, что у некоторых больных в формировании синдрома деменции принимает участие токсическое действие локального церебрального амилоидоза [47], у других – сочетание дегенеративного процесса с тельцами Леви и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Предполагается, что в ос-

нове формирования телец Леви лежит нарушение метаболизма белка внутренней мембраны нейрона — α -синуклеина, в связи с этим в литературе употребляется термин «синуклеинопатия» для обозначения характера патологического процесса [10,26,56]. По последним данным, болезнь Паркинсона с тельцами Леви является весьма распространенным заболеванием — оно лежит в основе 15% деменций в пожилом возрасте, занимая таким образом 2-е место (после болезни Альцгеймера) среди всех причин деменции, обусловленной нейродегенеративной патологией [50,66].

Что же объединяет возрастную макулярную дегенерацию с нейродегенеративными заболеваниями?

В последнее время для обозначения расстройств, характеризующихся наличием белковой патологии, все чаще стали употреблять общий термин «протеинопатия» — заболевание, приводящее к развитию дегенеративных процессов в нервной системе, тогда как естественные процессы старения не приводят к развитию таких патологических состояний. В связи с этим формы нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат изменения структуры и/или нарушение метаболизма специфических белков, приводящие к их агрегации или формированию агрегатов патогенных пептидов с последующим образованием характерных гистопатологических белковых или пептидных отложений, в том числе и амилоидных, в настоящее время классифицируются как протеинопатии. Нормальная функция многих белков, способных вызвать протеинопатию и интенсивно изучаемых в связи с их патогенными свойствами, до сих пор остается не до конца выясненной (белок-предшественник β -амилоида APP, β -амилоид, гентингтин, α -синуклеин, прионовый белок) [26].

Некоторые исследователи считают амилоид лейтмотивом в патогенезе нейродегенеративных болезней [15,16,26,40]. Широкое распространение получила гипотеза, согласно которой первичными цитотоксическими агентами при развитии протеинопатий являются олигомеры белков [26,40,45].

Патогенез старческого локального амилоидоза в структурах гематоретинального барьера имеет общие черты с механизмами развития таких

нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [4,5,12,22,24,46]. Действительно, внутренняя оболочка глаза, включая пигментный эпителий сетчатки, является производной первичного глазного пузыря, развивающегося из нервной пластинки, а меланоциты увеального тракта — из нервных гребешков [8].

Возрастная макулярная дегенерация и болезнь Альцгеймера относятся к полиэтиологическим заболеваниям, которые связаны с взаимодействием ряда факторов, включающих каскад реакций, в том числе и — амилоидный, характеризующийся сложными нарушениями метаболизма в тканях головного мозга и сетчатки с целым рядом нейрохимических расстройств: 1) под влиянием окислительного стресса, химических модификаций, генетических мутаций и других факторов происходит переход потенциально амилоидогенного белка из нормальной растворимой формы в патогенную, склонную к агрегации форму, которая образует олигомеры и протофибриллы. Из них на заключительном этапе образуются зрелые фибриллы, формирующие белковые отложения в нервной ткани как внутри клеток, так и за их пределами с непосредственным нейротоксическим воздействием β -амилоида; 2) формирование β -амилоидных бляшек и основного его компонента — нерастворимого β -амилоида (1-42), нейрофибриллярных сплетений, друз в межклеточном пространстве, в структурах гематоретинального барьера; 3) уменьшение количества и функции активных нейронов головного мозга, ганглиозных клеток в сетчатке, клеток пигментного эпителия сетчатки; 4) повреждение митохондрий с уменьшением энергетического потенциала клеток; 5) оксидантный стресс с высоким уровнем перекисного окисления липидов и повреждением клеточных мембран; 6) нарастание свободнорадикальной патологии; 7) усиление воспалительной реакции; 8) апоптоз нервных клеток мозга, клеток пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов; 9) повышение концентрации нефаголизированных дисков нейроэпителия и гибель клеток пигментного эпителия сетчатки; 10) индуцированные β -амилоидом глубокие повреждения скелетного аппарата нейронов, связанных с дегенерацией тау-белка, ассоциированного с процессами клеточного транс-

порта; 11) цитотоксическое действие продуктов распада меланина в структурах гематоретинального барьера, тем более что белок Rpe117 меланоцитов млекопитающих выполняет свою функцию *in vivo* в амилоидной форме [15–18,26].

В последнее время выделяют 4 основных пути наследственной дегенерации сетчатки: 1 – мутации, ведущие к нарушению образования наружных сегментов; 2 – метаболическая перегрузка, т. е. мутации, вызывающие такое распределение фоторецепторных белков, которое ведет к неправильному образованию дисков; 3 – дисфункция пигментного эпителия сетчатки или из-за внутренних дефектов, или нарушения визуального цикла, ведущего к нарушению в клетках пигментного эпителия сетчатки ABCR (ATP – binding cassette transporter of retinal) и RPE65 (retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein). Предполагается, что накопления *all-trans-Retinal* или его метаболитов в наружных сегментах фоторецепторов и последующего повреждения клеток ведут к гибели фоторецепторов; 4 – хроническая активация зрительного фототрансдукционного каскада, усугубляющая повреждение фоторецепторов [62].

При изучении молекулярных механизмов, инициирующих волны спонтанной активности нейронов, особое внимание уделяется роли возбуждающих нейротрансмиттеров, в частности холинергической и глутаматергической передачи [67].

Органоспецифической особенностью клеток ПЭС является их барьерная функция (гематоретинальный барьер), обусловленная их локализацией в зоне раздела жидкостной и плотной сред [8,17,40]. Близки по анатомическому строению к сосудам мозга сосуды хориоидеи, в стенках и периваскулярных пространствах которых может накапливаться β -амилоид, что способствует развитию амилоидной ангиопатии хориоидеи [15]. Основными источниками β -амилоида при старческом локальном амилоидозе заднего отдела глаза являются дегенерирующие клетки пигментного эпителия сетчатки [17,20,21,40]. Бета-амилоидный полипептид, являясь нейротоксином, прежде всего действует на скелетный остов клетки, вызывая глубокие повреждения периядерного и цитоплазматического скелета. Ишемическая гипоксия индуцирует в тканях процессы

некробиоза и апоптоза. Меланиновые гранулы из дегенерирующих клеток и меланоциты хориоидеи, теряющие пограничную мембрану, разрушаются. Мобилизация окислительных радикалов включает химические реакции, превращающие меланин из мощнейшего вещества антиоксидантной защиты в допаминхиноны и бензотиазолы. Последние являются нейротоксическими агентами, вызывающими стойкие изменения в структурах гематоретинального барьера, приводящие к развитию возрастной макулярной дегенерации. Блокада экстрацеллюлярных пространств, ишемия с амилоидной ангиопатией хориоидеи приводит к гибели пигментного эпителия сетчатки, нарастанию синдрома дисперсии пигмента с токсическим действием продуктов распада меланина [16,17,40,41].

Следует отметить, что развитие глаза и мозга из одного эмбрионального зачатка, сходные анатомо-физиологические особенности и строение микроциркуляторного русла могут создать предпосылки для возникновения в глазу тех же процессов, что и в мозгу при болезни Альцгеймера [8].

Значительную роль в прогрессировании патологических изменений в структурах гематоретинального барьера играют патологическая агрегация белков и деградация по крайней мере двух необходимых для нормального функционирования тканей заднего отдела глаза веществ: предшественника β -амилоида APP и меланина. Протеолиз последнего приводит к образованию β -амилоида, а нарушение метаболизма меланина сопровождается продукцией токсичных веществ, блокирующих систему транспорта электронов [16,17,18,54].

Описанные выше патогенетические механизмы играют ведущую роль в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, например болезни Альцгеймера и Паркинсона. На наш взгляд, именно нейродегенеративная теория даст возможность объединить все данные о патогенезе возрастной макулярной дегенерации.

Таким образом, основными патогномичными признаками нейродегенеративных заболеваний являются: тенденция к прогрессированию с медленной потерей функций; патологическая агрегация белков и гибель определенных групп нейронов в результате апоптоза; первичная и вторичная трансинаптическая дегенерация; об-

щие механизмы клеточной смерти — оксидантный стресс и глутаматовая токсичность [12,67].

По данным некоторых авторов, маркерами патологических процессов при возрастной макулярной дегенерации является гибель ганглиозных клеток сетчатки вследствие нейротоксического повреждения их аксонов β -амилоидом и другими белковыми агрегатами. Однако дистрофический процесс этим не ограничивается.

Детальное изучение молекулярно-клеточных процессов, лежащих в основе развития протеинопатий, в том числе и возрастной макулярной дегенерации, поиск мишеней для создания лекарственных средств нового типа и использование уже полученных данных для разработки методов ранней диагностики являются важнейшими условиями для успешной профилактики и лечения этого распространенного заболевания.

При создании нейропротекторных препаратов нового поколения, действующих непосредственно на звенья патогенеза, все компоненты каскада патологической агрегации ключевых белков, протеинопатии можно рассматривать как потенциальные мишени [24,26]. В этой связи особого внимания заслуживают результаты морфометрического исследования количества ядер клеток пигментного эпителия сетчатки в макулярной области у больных, которые показали четкое уменьшение их количества с возрастом. Причем наименьшее их число было обнаружено в глазах с возрастной макулярной дегенерацией и амилоидозом. Амилоидные отложения в структурных элементах заднего отдела глаза способствуют развитию и усугубляют течение болезни. Тесная связь амилоида с деградирующими клетками ПЭС позволяет высказаться в пользу участия этих клеток в амилоидогенезе. Вероятность конформационных превращений, β -кроссконформации, специфичной для амилоидогенеза, в этой ситуации более чем очевидна [15,17,40,44,49].

Результаты исследования морфофункциональных изменений в процессе старения глаза свидетельствуют о необходимости учитывать фактор амилоидогенеза как один из триггеров в развитии геронтоофтальмологических заболеваний [16,49]. Тесная пространственная связь амилоидных отложений с клетками пигментного эпителия и знание молекулярных механизмов деграда-

ции пигментного эпителия сетчатки позволяют высказаться в пользу участия пигментцитов в амилоидогенезе [40,49]. Морфологические изменения пигментных клеток в сетчатке животных моделей характеризовались кариопикнозом, увеличением объема цитоплазмы, ее вакуолизацией, гипер- и гипопигментацией, апоптозом. Более выраженные изменения пигментцитов наблюдались в центральной области сетчатки по сравнению с пигментными клетками периферической зоны. Более тонкие биохимические и иммуногистохимические исследования идентифицировали белки и липиды, составляющие суть материала, образующего друзы. Таковыми являются: β -амилоид, витронектин, Р компонент амилоида, аполипопротеин Е, транстиретин, С3, С5b9, С5 фракции комплемента и др. [28,36]. Многочисленные работы показывают неоспоримую роль β -амилоидных олигомеров в патогенезе возрастной макулярной дегенерации [33,38,42,45,54,64]. Обращает на себя внимание тот факт, что β -амилоид, аполипопротеин Е, белки комплемента, обнаруживаемые в составе друз, являются компонентами сенильных бляшек при болезни Альцгеймера [36,48,57,61]. В этой связи представляют интерес проанализированные и суммированные рядом авторов результаты обследования глаз у этих больных.

Оптометрические исследования показали, что точное определение остроты зрения у больных поздних стадий болезни Альцгеймера связано с трудностями в связи с прогрессирующим нарушением когнитивных функций, в то время как в ранних стадиях болезни статистически достоверных различий с лицами соответствующих возрастных групп выявлено не было [29,31,63].

Изучение функции цветоощущения выявило, что, примерно, в 50% случаев болезни Альцгеймера имеются отклонения в цветоощущении, причем было показано преимущественное нарушение в красно-зеленой области по сравнению с желто-синей частью цветового спектра [59].

Существует немного работ по изучению полей зрения у таких больных. Trick G.L. et al. опубликовал данные по результатам проведенной периметрии [68], где было отмечено сужение границ поля зрения по всем меридианам с преимущественным сужением в нижней половине. Более поздние исследования демонстрируют прогресси-

рование сужения поля зрения с течением нейродегенеративного заболевания. Как отмечают авторы, скорее всего, сужение полей зрения связано с атрофией волокон зрительного нерва [12,53].

Широкий интерес вызвали работы, в которых опубликованы результаты исследования зрачковых реакций у пациентов с болезнью Альцгеймера в ответ на инстилляцию 1% тропикамида, используемого в офтальмологической практике как мидриатическое средство. Проведенные исследования показали, что у больных зрачок дилатируется как минимум на 13% больше, чем в группе контроля той же возрастной категории [29], что дало возможность некоторым авторам предложить данный тест как маркер болезни [43].

Доказано, что у больных с болезнью Альцгеймера нарушается функция фиксации взгляда. Нарушение способности фиксировать взор скорее всего зависит от нейродегенеративных процессов, возникающих в затылочной доле, которая, как известно, ответственна за устойчивость взгляда [7,34]. При проведении электрофизиологических исследований у больных указывается на снижение амплитуды паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ), при этом ритмическая электроретинограмма может быть в пределах нормы [25]. В клинических исследованиях показано, что снижение компонентов N35, P50 N95 и амплитуды ПЭРГ сопровождалось уменьшением толщины слоя нервных волокон в сетчатке глаза, что было подтверждено оптической когерентной томографией [53]. В других работах указывалось на снижение амплитуды b-волны в гансфельд-электроретинограмме, что расценивалось как доказательство уменьшения количества ганглиозных клеток сетчатки. При регистрации зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) у больных болезнью Альцгеймера отмечается удлинение латентного времени компонента P2 и нормальные показатели компонента P100 [25,29].

Предполагают, что пациенты с болезнью Альцгеймера предрасположены к экваториальному типу катаракты. Помутнение хрусталика у них возникает в результате отложения в нем псевдоэкзофоллиативного материала, одним из компонентов которого является β -амилоид [29].

Данные обследования глазного дна у этих пациентов противоречивы. Некоторые исследователи не находят статистически достоверных раз-

личий в изменениях на глазном дне у больных и здоровых лиц соответствующего возраста [29]. Тем не менее другие исследователи отмечают признаки оптической нейропатии, такие как бледный диск, атрофия диска зрительного нерва, его расширенная экскавация [32,37]. В сетчатке больных (посмертно) снижено количество ганглиозных клеток, отмечается их набухание, сморщивание, вакуолизация цитоплазмы, уменьшение толщины слоя нервных волокон, а также реактивный глиоз [29,60]. Авторы обнаружили отложения амилоида в стенке хориоидальных сосудов, сосудах радужки и цилиарного тела [15,22,58]. Последние годы в печати появляются данные об отложениях β -амилоида в зернистых и плексиформных слоях сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера [60].

Таким образом, анализ результатов офтальмологического обследования больных болезнью Альцгеймера убеждает в необходимости дальнейшего изучения и анализа клинического обследования глаз, во-первых, с целью найти доказательства общности некоторых геронтоофтальмологических заболеваний глаз и нейродегенеративных заболеваний головного мозга, во-вторых, определить офтальмологические маркеры нейродегенеративных заболеваний головного мозга для их неинвазивной диагностики.

Изыскание патогенетически оправданных методов лечения нейродегенеративных заболеваний стимулировало разработку принципиально новых методов лечения возрастной макулярной дегенерации. Выдвинув гипотезу β -амилоидогенеза как основного механизма, ответственного за развитие и прогрессирование возрастной макулярной дегенерации и болезни Альцгеймера, исследователи активно изучают возможности воздействия на β -амилоид и его предшественников. Патогенетически оправданными с этой точки зрения являются такие методы воздействия, как иммунотерапия против β -амилоида [30,39,51,70]. При создании нейропротекторных препаратов нового поколения, действующих непосредственно на патогенез заболевания, все компоненты каскада патологической агрегации ключевых белков протеинопатий (в том числе и амилоидного) можно рассматривать как потенциальные мишени [26]. В настоящее время в стадии разработки находятся препараты, эффективные при проте-

инопатиях *in vitro* и/или *in vivo*. Здесь прежде всего следует отметить отечественный препарат димебон, способный влиять на формирование и (или) стабильность белковых агрегатов [3], а также активатор аутофагии – рапамицин [55], ингибитор агрегации APP – трампипрозат [42], стабилизатор тау-белка – паклитаксел [65] и другие. Очевидно, что прогресс, наметившийся в этом направлении нейрофармакологии, во многом стал возможным благодаря современной концепции патогенеза нейродегенеративных заболеваний, объединенных общим механизмом, в основе которого лежит патологическая агрегация белков [12,26].

Alan Bird et al. в 2010 г. опубликовали данные, полученные в результате воздействия анти-β-амилоидных антител на функции и морфологию сетчатки на мышинных моделях [33]. Подобные работы с обсуждением результатов иммунотерапии в эксперименте появились в последнее время, вызывая большой интерес у исследователей. Результаты показали, что анти-β-амилоидная иммунотерапия уменьшала количество амилоидных бляшек в сетчатке и сосудах хориоидеи и снижала уровень зрительных нарушений, особенно при сухой форме возрастной макулярной дегенерации [38,69]. Опубликованные результаты вселяют определенный оптимизм в перспективы лечения больных нейродегенеративными заболеваниями и возрастной макулярной дегенерацией.

Таким образом, несомненно наличие общности этиопатогенеза и морфологических проявлений болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации. Изучение сетчатки у больных возрастной макулярной дегенерацией при болезни Альцгеймера является перспективной попыткой изучить механизмы возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний, их маркеры, как возможные пути ранней диагностики, а также попыткой найти методы, останавливающие гибель нейронов.

В итоге необходимо отметить, что возрастная макулярная дегенерация действительно может рассматриваться как нейродегенеративный процесс, общий с болезнями Альцгеймера и Паркинсона, в основе которого лежит патологическая агрегация белков. При создании нейропротекторных препаратов нового поколения все компо-

ненты каскада патологической агрегации ключевых белков протеинопатии, в том числе β-амилоида, можно рассматривать как потенциальные мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. 128 с.
2. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 1999. 130 с.
3. Бачурин С.О., Устюгов А.А., Петере О. и др. Блокада нейродегенеративных процессов, вызванных протеинопатией, как новый механизм действия нейропротекторных и когнитивно-стимулирующих препаратов // ДАН. 2009. № 428. С. 262-265.
4. Борянова Н.В., Гончар П.А., Фролов М.А., Радьш Б.Б. Клиническая оценка некоторых структурных и функциональных изменений органа зрения в процессе старения. // Клиническая геронтология. 2010. № 11-12. С. 70-72.
5. Власенко А.Г., Морис Д.К., Минтон М.А., Илларионкин С.Н. Доклиническая стадия болезни Альцгеймера // Неврологический журнал. 2012. № 2. С. 39-44.
6. Воробьева А.А., Васильев А.В. Болезнь Альцгеймера // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 11. С. 801-804.
7. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) // В кн. Нейродегенеративные болезни и старение. Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2001. С. 9-79.
8. Гистология, эмбриология, цитология: Учебник для вузов / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Б.В. Алешин, Я.А. Винников, Г.С. Катинас, Е.Ф. Котовский и др.; Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР – Медиа, 2012. 745 с.
9. Герiatrics в лекциях: Том 2: Архив журнала «Клиническая геронтология» 2001-2004 гг. Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. 469 с.
10. Гусев Е.И., Коновалов А.Н. и др. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 2116 с.
11. Егоров Е.А., Романенко И.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации // Офтальмология. 2009. Т. 6. № 1.
12. Еричев В.П., Туманов В.П., Понюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // Глаукома. Журнал ФГБУ «НИИ глазных болезней». РАМН. 2012. № 1. С. 62-68.
13. Ермаков Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации. // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8. № 3. С. 125-128.
14. Ермилов В.В., Водовозов А.М., Карякина Н.В., Петраевский А.В. Амилоидоз тканей дна глаза при сенильной макулопатии // Вестник офтальмологии. 1990. Т. 106. № 4. С. 69-71.

15. Ермилов В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза // Архив патологии. 1993. Т. 55. № 6. С. 39-42.
16. Ермилов В.В., Трофименко О.В. Старческий локальный амилоидоз заднего отдела глаза // Тезисы докл. 7 съезда офтальмолог. Ч. 1. 2000. С. 433-434.
17. Ермилов В.В., Махонина О.В. Корреляции метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и зависимыми от возраста заболеваниями // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. № 1 (37). С. 67-70.
18. Зянгириова Г.Г., Антонова О.В. Локальный старческий амилоидоз глаза в патогенезе открытоугольной глаукомы и псевдоэкзофалиативного синдрома. // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2003. № 2. С. 40-43.
19. Зуева М.В. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. Сообщение 1. Сетчатка и ретиногенулярные проекции // Вестник офтальмологии. 2012. № 3. С. 37-41.
20. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Лагутина Ю.М. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. 2006. № 7. С. 99-102.
21. Островский М.А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения // Успехи биологической химии. Т. 45. 2005. С. 173-204.
22. Серов В.В. Локальные формы амилоидоза как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему // Архив патологии. 1994. Вып. 5. С. 39-43.
23. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. Сетчатка и старение // Успехи геронтологии. 2002. Вып. 9. С. 79-82.
24. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Издательство РАМН, 2005. 208 с.
25. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1998. 416 с.
26. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Peters O., Бачурин С.О., Бухман В.Л. Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. Молекулярная биология. 2012. Т. 46. № 3. С. 402-415.
27. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Лечение нейродегенеративных демений // Консилиум. 2004. Т. 6. № 12. С. 935-943.
28. Al-Hussaini H, Schneiders M., Lundh P., Jeffery G. Drusen are associated with local and distant disruptions to human retinal pigment epithelium cells // Exp. Eye Res. 2009. Vol. 88. P. 610-612.
29. Armstrong Richard A. Alzheimer's Disease and the Eye // J. Ophthalmology. 2009. N 2. P. 103-111.
30. Bach J.P., Dodel R. Naturally occurring autoantibodies against β -Amyloid // Adv. Exp. Med. Biol. 2012. № 750. P. 91-99. Review.
31. Baker D.R., Mendez M.F., Townsend J.C., Ilsen P.F., Bright D.C.. Optometric management of patients with Alzheimer's disease // J. Am. Optom. Assoc. 1997. Vol. 68. № 8. P. 483-494.
32. Berisha F., Fekete G.T., Trempe C.L., McMeel J.W., Schepens C.L. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. Vol. 48. № 5. P. 2285-2289.
33. Bird A.C. Therapeutic targets in age-related macular disease // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. № 9. P. 3033-3041.
34. Boxer A.L., Garbutt S., Seeley W.W., Jafari A., Heuer H.W., Mirsky J. et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2012. Vol. 69. № 4. P. 509-517.
35. Chiu K., Chan T.F., Wu A., Leung I.Y., So K.F., Chang R.C. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. Vol. 34. № 3. P. 633-649.
36. Crabb J.W., Miyagi M., Gu X. et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 14682-14687.
37. Danesh-Meyer H.V., Birch H., Ku J.Y.F., Carroll S., Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging // Neurology. 2006. Vol. 67. № 10. P. 1852-1854.
38. Ding J.D., Johnson L.V., Herrmann R., Farsiu S., Smith S.G., Groelle M. et al. Anti-amyloid therapy protects against retinal pigmented epithelium damage and vision loss in a model of age-related macular degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Jul. 12. Vol. 108. № 28. P. 279-287.
39. Dodel R., Balakrishnan K., Keyvani K., Deuster O., Neff F., Andrei-Selmer L.C. et al. Naturally occurring autoantibodies against β -Amyloid // J. Neurosci. 2011. Apr. 13. Vol. 31. № 15. P. 5847-5854.
40. Ermilov V., Makhonina O. The role of retinal pigment epithelium cells in amyloidogenesis of senile local eye amyloidosis with age-related macular degeneration. 23rd European Congress of Pathology. 27 August – 1 September 2011. Helsinki // Virchow's Arch (2011), 459 (Suppl. 1): S1-S329. P. 190.
41. Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., Hageman G.S. Age-related macular degeneration – emerging pathogenetic and therapeutic concepts // Ann Med. 2006. Vol. 38. P. 450-471.
42. Gervais F., Paquette J., Morissette C. et al. Targeting soluble Ab peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis // Neurobiol. Aging. Vol. 28. P. 537-538.
43. Grünberger J., Prause W., Frottier P., Stöhr H., Saletu B., Haushofer M., Rainer M. The pupillary response test as a method to differentiate various types of dementia // Neuro-psychiatr. 2009. Vol. 23. № 1. P. 52-57.
44. Hooper C.Y., Guymer R.H. New treatments in age-related macular degeneration // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2003. P. 376-391.
45. Isas J.M., Luibl V., Johnson L.V., Kaye R., Wetzel R., Glabe C.G. et al. Soluble and Mature Amyloid Fibrils in Drusen Deposits // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010. March. Vol. 51. № 3. P. 1304-1310.

46. Iseri P.K., Altinas O., Tokay T., Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J. Neuroophthalmol.* 2006. Vol. 26. № 1. P. 18-24.
47. Jellinger K.A. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol.* 2003. May. Vol. 105. № 5. P. 415-419.
48. Kaarniranta K., Salminen A., Haapasalo A., Soininen H., Hiltunen M. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? // *J. Alzheimers. Dis.* 2011. Vol. 24. № 4. P. 615-631.
49. Kinnunen K., Petrovski G., Moe M.C., Berta A., Kaarniranta K. Molecular mechanisms of retinal pigment epithelium damage and development of age-related macular degeneration // *Acta Ophthalmol.* 2012. Jun. Vol. 90. № 4. P. 299-309.
50. Leung H., Mok V. Parkinson's disease: etiology, diagnosis, and management // *Hong. Kong. Med. J.* 2005. Vol. 11. № 6. P. 476-489.
51. Liu B., Rasool S., Yang Z., Glabe C.G., Schreiber S.S., Ge J. et al. Amyloid-peptide vaccinations reduce {beta}-amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice // *The American Journal of Pathology.* 2009. Vol. 175. № 5. P. 2099-2110.
52. London A., Benhar I., Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders // *Nat. Rev. Neurol.* 2012. Vol. 20. P. 2012-2027.
53. Lu Y., Li Z., Zhang X., Ming B., Jia J., Wang R., Ma D. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 480. № 1. P. 69-72.
54. Luibl V., Isas J.M., Kaye R., Glabe C.G., Langen R., Chen J. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 378-385.
55. Menzies F.M., Rubinsztein D.C. Broadening the therapeutic scope rapamycin treatment // *Autophagy.* Vol. 6. P. 286-287.
56. Nguyen J.V., Soto I., Kim K.Y., Bushong E.A., Oglesby E., Valiente-Soriano F.J. et al. Myelination transition zone astrocytes are constitutively phagocytic and have synuclein dependent reactivity in glaucoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. № 3. P. 1176-1181.
57. Ning A., Cui J., To E., Ashe K.H., Matsubara J. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49. № 11. P. 5136-5143.
58. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease // *Prog. Retin. Eye Res.* 2011. Jul. Vol. 30. № 4. P. 217-238.
59. Pache M., Smeets C.H.W., Gasio P.F. et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age and Ageing* // 2003. Vol. 32. № 4. P. 422-426.
60. Parnell M., Guo L., Abdi M., Cordeiro M.F. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2012. Vol. 39. P. 187-204.
61. Perez S.E., Lumayag S., Kovacs B., Mufson E.J., Xu S. Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APPswe/PS1DeltaE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2009. Vol. 50. № 2. P. 793-800.
62. Pierce E.A. Pathways to photoreceptor cell death in inherited retinal degenerations // *Bio Essays.* 2001. Vol. 23. P. 605-618.
63. Rizzo M., Anderson S.W., Dawson J., Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer's disease // *Neuropsychologia.* 2000. Vol. 38. № 8. P. 1157-1169.
64. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbam J.N. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis // *Amyloid.* Vol. 17. № 3-4. P. 101-104.
65. Shemesh O.A., Spira M.E. Rescue of neurons from undergoing hallmark tau-induced Alzheimer's disease cell pathologies by the amniotic drug paclitaxel // *Neurobiol. Dis.* Vol. 43. P. 163-175.
66. Skovronsky D.M., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications // *Ann. Rev. Pathol.* 2006. Vol. 1. P. 151-170.
67. Stelmashuk E.V., Isaev N.K., Belyaeva E.A. Effect of acidosis, oxidative stress, and glutamate toxicity on the survival of mature and immature cultured cerebellar granule cell // *Neurochemical. Journ.* 2007. Vol. 1. № 1. P. 66-69.
68. Trick G.L. Visual dysfunction in normotensive glaucoma // *Doc. Ophthalmol.* 1993. Vol. 85. № 2. P. 125-135.
69. Virgil Alfaro III D., Peter E. Liggett, William F. Mieler, Hugo Quiroz-Mercado, Rama D. Jager, Yasuo Tano. Age-related macular degeneration // *By WILLIAMS & WILKINS.* 2006. 550 p.
70. Woodhouse A., Dickson T., Vickers J. Vaccination strategies for Alzheimer's disease: A new hope? // *Drugs & Aging.* 2007. Vol. 24. № 2. P. 107-119.

Поступила 18.12.2013

УДК 616.857 – 085.82

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЕЖЕДНЕВНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ: ОТ ПОНИМАНИЯ К УСПЕХУ

В.А. Головачева¹

*Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова*

Представлен обзор литературы по методам диагностики и лечения хронической ежедневной головной боли – гетерогенной группы первичных форм головной боли, которые возникают 15 дней и более в месяц на протяжении 3 мес и более. Некоторые пациенты злоупотребляют обезболивающими препаратами, и у них наблюдается лекарственно-индуцированная головная боль. Диагностика основывается на тщательном расспросе пациента (жалобы, анамнез), неврологическом и соматическом обследовании, для исключения симптоматического генеза головной боли используется нейровизуализация. Имеются эффективные лекарственные и нелекарственные методы лечения. К сожалению, в клинической практике хроническая головная боль часто не диагностируется, особенно у пожилых пациентов.

Ключевые слова: хроническая ежедневная головная боль, пожилой возраст, лечение
Key words: aged, chronic daily headache, treatment

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) значительно снижает качество жизни пациентов, часто приводит к инвалидности [22,21]. Ее распространенность относительно высока – 4–5% в общей популяции [7,25,31,33], соотношение женщин и мужчин 2:1 [20,25]. Около 40% пациентов, обращающихся в специализированные клиники головной боли, соответствуют ее диагностическим критериям, из них 80% –

женщины [25]. Диагностика, и особенно лечение этой головной боли, являются социально-значимой проблемой, часто трудной в ее решении [21]. Лечение этих пациентов – длительный и трудоемкий процесс как для врача, так и самого больного. Но успех терапии бесценен: меняется образ жизни пациента [12], он может вернуться к своей социальной и профессиональной деятельности.

Хроническая ежедневная головная боль – это не диагноз [12], не классификационная единица [1], а гетерогенная группа разных форм головной боли [23] с ее наличием не менее 15 дней в

¹ Головачева Вероника Александровна, аспирант на кафедре нервных болезней ПМГМУ. Тел. 8-903-233-12-49. E-mail: xoho.veronica@gmail.com.

месяц на протяжении не менее 3 мес [12], развивается из эпизодических форм головной боли или, намного реже, возникает ежедневно с самого ее начала [23].

Различают 4 типа первичной головной боли [17,20]:

1. Хроническая головная боль напряжения (ХГБН).
2. Хроническая мигрень (ХМ).
3. Новая ежедневная (изначальная) персистирующая головная боль (НЕПГБ).
4. Гемикрания континуа (ГК).

У пациентов с хронической головной болью напряжения ежедневная или почти ежедневная головная боль, затылочная или диффузная, давящая. В ее истории развития происходит постепенный переход головной боли напряжения из эпизодической в хроническую форму.

Большинство пациентов с хронической ежедневной головной болью, которые обращаются за медицинской помощью в клиники головной боли, страдают хронической мигренью [28]. У них хроническая мигрень развивается из эпизодической, при этом среди наиболее распространенных факторов, предрасполагающих к переходу в хроническую форму, выделяют изначально частую головную боль и ожирение [32].

НЕПГБ – новая, недавно описанная первичная форма головной боли, эпидемиология, патогенез и лечение которой до конца не ясны. Этот тип головной боли возникает внезапно, в один день, «откуда ни возьмись» и с этого дня упорно продолжается. Обычно до ее дебюта головная боль не беспокоит пациентов. Важнейшие условия ее диагностики – возможность пациента вспомнить начало головной боли и ее изначально хроническое течение. Это двусторонняя давящая или сжимающая, непугливающая головная боль, легкая или умеренная, которая может сопровождаться одним из симптомов – фото-, фонофобией или легкой тошнотой [13]. Более чем половине ее случаев свойственны предшествующие события, наиболее частые из них – лихорадка, вирусное заболевание, хирургическое вмешательство или стрессовое событие в жизни [19]. Этот тип головной боли часто рефрактерен к терапии и упорно беспокоит пациента, хотя описывается второй, благоприятный ее вариант, когда головная боль самопроизвольно исчезает через несколько недель [13].

Гемикрания континуа (непрерывная гемикрания) – редкая форма головной боли, при которой эффективен индометацин. Головная боль – односторонняя, ежедневная, без светлых промежутков, умеренная, с эпизодами усиления, сопровождается одним из вегетативных симптомов на стороне боли – слезотечением, гиперемией конъюнктивы, птозом, миозом, заложенностью носа или ринореей [13].

Коморбидная патология. У пациентов с хронической ежедневной головной болью часто наблюдаются тревожное расстройство, депрессия, дистимия и панические атаки [15]. Распространенность депрессии и генерализованного расстройства у пациентов с мигренью в 3 раза больше в сравнении с общей популяцией [18]. Психический недуг может негативно влиять на прогноз заболевания, снижать приверженность пациента к лечению [15], поэтому его своевременное определение необходимо для терапевтической тактики.

Лекарственно-индуцированная головная боль. Независимо от типа исходной головной боли, злоупотребляют лекарственными обезболивающими средствами примерно 33% пациентов с хронической ежедневной головной болью, а в специализированных центрах головной боли – 50–82% [21]. Согласно определению Международной классификации головной боли 2-го пересмотра, 2004 [13], лекарственно-индуцированная головная боль возникает при приеме простых анальгетиков более 15 дней в месяц на протяжении 3 мес или при приеме комбинированных анальгетиков, опиоидных препаратов, эрготаминов и триптанов 10 дней и более в месяц на протяжении 3 мес. Эта боль имеет следующие характеристики: 1) частота головной боли увеличивается с течением времени; 2) пациенты часто встают рано с головной болью; 3) характер приступов головной боли может быть неопределенным, теряются свойственные для мигрени черты; 4) низкий порог к стрессам; 5) возрастают дозы анальгетиков, необходимые для облегчения приступов головной боли; 6) головная боль возникает в определенный временной период после приема анальгетика.

Обследование пациента с ежедневной головной болью. В повседневной практической деятельности часто встречаются ошибочные представления о природе головной боли. Большин-

ство пациентов с головной болью и артериальной гипертензией уверенно полагают, что причина головной боли — повышение артериального давления (АД). Многие врачи разделяют эту точку зрения и пожилых пациентов с жалобами на ежедневную или почти ежедневную головную боль, зачастую диагностируют хроническую ишемию головного мозга, цереброваскулярную недостаточность головного мозга, дисциркуляторную энцефалопатию, а головную боль расценивают как один из симптомов указанных заболеваний. Врач должен правильно понимать причину головной боли, ее взаимоотношение с артериальной гипертензией и сосудистой патологией головного мозга. В исследованиях по сопоставлению головной боли и АД не установлена связь между изменением давления и возникновением или усилением головной боли у пациентов с мягкой или умеренной артериальной гипертензией [4,24,38]. Не доказана связь головной боли и с острым подъемом АД менее чем на 25%. Головная боль у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией обычно вызвана не повышением АД, а сочетанием АД чаще всего с головной болью напряжения [4].

Что же касается столь частой ошибочной интерпретации головной боли у пожилых пациентов как одного из симптомов сосудистой патологии головного мозга, то здесь следует сказать, что вещество головного мозга не имеет болевых рецепторов, поэтому его недостаточное кровоснабжение, даже при образовании очагов некроза, не вызывает ощущения боли. Именно по этой причине хроническая ишемия мозга отличается от хронической ишемии сердца, при которой боль в области сердца — характерный симптом [4]. В большинстве случаев причиной головной боли у пациентов пожилого возраста является головная боль напряжения или цервикогенная головная боль. В случае возникновения головной боли каждый или почти каждый день следует рассмотреть вероятность хронической ежедневной головной боли, учитывая два возрастных ее пика: 20–24 года и у лиц старше 64 лет (8% в обеих возрастных группах) [40].

Если на прием к врачу пришел пациент с жалобой на ежедневную или почти ежедневную головную боль, то первое, что должен выяснить врач, это исключить вторичную головную боль [20]. Большинство пациентов с хронической

болью обеспокоено ее серьезностью, а некоторые пациенты просто не высказывают это вслух [42]. К так называемым красным флажкам, настораживающим врача на вторичную головную боль у пациента с неострой головной болью, относятся учащение головной боли, изменение ее характера, усиление интенсивности, наличие неврологических или психопатологических нарушений, дебуют в возрасте после 40 лет типичных приступов мигрени или пробуждение утром от головной боли [2,3,21]. При типичных проявлениях, отсутствии «красных флажков» пациент не нуждается в нейровизуализации (КТ или МРТ) [35]. Головная боль как единственный симптом без неврологических нарушений — необычное клиническое проявление опухоли головного мозга и встречается только в 8% случаев [41]. Наличие только головной боли как симптома соматического, эндокринного или инфекционного заболевания также весьма необычно [21].

Дифференциальную диагностику хронической ежедневной головной боли проводят с кругом заболеваний, которые могут быть причиной головной боли более 15 дней в месяц. Основной подход — разделение ежедневной головной боли на первичную и вторичную, а затем первичной — на ту, приступ которой длится менее и более 4 ч [8,34] (табл. 1) [8].

Диагностическая тактика ведения пациента с хронической ежедневной головной болью: исключение вторичного генеза головной боли, установление типа первичной головной боли, определение триггерных факторов, физических факторов коморбидных состояний (тревожность, депрессия), тщательный анализ приема лекарств пациентом [21] (табл. 2) [11,21].

Лечение пациентов с хронической ежедневной головной болью — одна из сложных и серьезных проблем врача в практической деятельности. Она требует индивидуального подхода, взаимопонимания между врачом и пациентом, терпения как врача, так и самого пациента. Успех терапевтической тактики имеет огромное значение: меняется образ жизни пациента [12], он может возвратиться к профессиональной деятельности, к активному взаимодействию в обществе. Лечение пациентов с хронической головной болью включает фармакологические и немедикаментозные методы [15].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика хронической головной боли

Первичная головная боль	Вторичная головная боль
<p>1. Приступ головной боли длится более 4 ч (при злоупотреблении лекарствами или без них):</p> <p>1.1. Хроническая мигрень</p> <p>1.2. Хроническая головная боль напряжения</p> <p>1.3. Новая ежедневная (изначальная) персистирующая головная боль</p> <p>1.4. Гемикrania континуа</p> <p>2. Приступ головной боли длится менее 4 ч:</p> <p>2.1. Строго односторонняя головная боль, сопровождается вегетативными проявлениями.</p> <p>2.1.1. Кластерная головная боль</p> <p>2.1.2. Пароксизмальная гемикrania</p> <p>2.2. Односторонняя или двусторонняя головная боль, не сопровождается вегетативными проявлениями.</p> <p>2.2.1. Тригеминальная невралгия</p> <p>2.2.2. Идиопатическая острая колющая головная боль</p> <p>2.2.3. Кашлевая головная боль</p> <p>2.2.4. Доброкачественная головная боль при физическом напряжении</p> <p>2.2.5. Головная боль, связанная с сексуальной активностью</p>	<p>1. Головная боль, связанная с сосудистой патологией</p> <p>1.1. Артериовенозная мальформация</p> <p>1.2. Гигантоклеточный артериит</p> <p>1.3. Расслоение сонной артерии</p> <p>1.4. Васкулит</p> <p>2. Головная боль, связанная с несосудистой внутричерепной патологией:</p> <p>2.1. Внутричерепная опухоль</p> <p>2.2. Идиопатическая внутричерепная гипертензия</p> <p>2.3. Инфекционные болезни</p> <p>2.4. Посттравматическая головная боль</p> <p>2.5. Субдуральная гематома</p> <p>3. Миофасциальная боль</p> <p>3.1. Патология шейного отдела позвоночника</p> <p>3.2. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава</p> <p>4. Головная боль при нарушениях сна:</p> <p>4.1. Обструктивное апноэ во сне</p>

Таблица 2

Диагностический подход к пациенту с хронической ежедневной головной болью [21]

<p>Есть ли какие-либо черты,стораживающие врача [11]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Системные симптомы или болезнь (особенно лихорадка, изменения психических процессов, низкая свертываемость крови, настоящая или недавняя беременность, онкологическое заболевание) • Неврологические симптомы или знаки (отек диска зрительного нерва, асимметрия функций черепных нервов и двигательных функций конечностей, нарушение мозжечковой функции) • Начало – недавнее или внезапное • Начало – после 40 лет • Прежняя головная боль по своей клинической картине изменяется или прогрессирует
<p>Каков тип первичной головной боли? (определение исходного паттерна головной боли и изменений во времени)</p> <p>1. Продолжительность приступа головной боли более 4 ч</p> <p>1.1. Черты мигрени: хроническая (трансформированная) мигрень</p> <p>1.2. Отсутствие черт мигрени: ХГБН</p> <p>1.3. Внезапное начало головной боли: новая ежедневная (изначальная) персистирующая головная боль</p> <p>1.4. Строго односторонняя локализация головной боли: гемикrania континуа</p> <p>2. Продолжительность приступа головной боли менее чем 4 ч</p> <p>2.1. Строго односторонняя, сопровождается вегетативными симптомами: индометацинчувствительная головная боль</p> <p>2.2. Односторонняя или двусторонняя, без вегетативных симптомов</p>
<p>Злоупотребление лекарственными средствами</p>
<p>Физические факторы в основе головной боли :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миофасциальные факторы: <ul style="list-style-type: none"> ■ Патология шейного отдела позвоночника ■ Височно-нижнечелюстная патология ■ Фибромиалгия ■ Другая хроническая боль • Симптомы патологии синусов • Расстройства сна
<p>Выявление сочетанных психических расстройств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Тревожное расстройство • Зависимость от каких-либо химических веществ • Расстройство личности

Терапевтическая стратегия. Время между началом головной боли и началом лечения может быть фактором, содействующим ответу головной боли на терапию. Для врача важно своевременно диагностировать хроническую ежедневную головную боль и как можно раньше начать лечение. Причины несвоевременного лечения различны: недостаточное понимание врачом природы головной боли (46% пациентов), ложное представление об отсутствии либо эффективного лечения (31% пациентов), либо лекарственных препаратов, способных облегчить эту боль (20% пациентов) [40].

Лечение определяется наличием или отсутствием злоупотребления обезболивающими препаратами, типом первичной головной боли, наличием сочетанных психических расстройств и других сопутствующих заболеваний [12, 15, 20, 21]. Исходя из этого, врач может применять следующий систематизированный подход при лечении пациента [2, 21, 27]:

1. Лечение злоупотребления лекарственными средствами: 1) прекращение приема симптоматических анальгетиков, разъяснение пациенту важности и необходимости данного этапа лечения; 2) внутривенные вливания солевого раствора в течение 6 дней (в стационаре) или достаточный прием жидкости; 3) при необходимости — метоклопрамид по 10 мг в день в течение 6 дней. Важно разъяснить пациенту, что усиление головной боли происходит в первые 2 недели отмены «виновного» препарата. Для лечения атак головной боли в детоксикационный период возможно применение препаратов, не вовлеченных в развитие лекарственно-индуцированной головной боли (рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС или триптаны)). Улучшается состояние через 4–12 недель после отмены симптоматических обезболивающих средств.

2. Индивидуальная профилактическая терапия: подбор лекарственной терапии в соответствии с типом первичной головной боли, индивидуальными особенностями пациента: приверженность к лечению, толерантность к нему и наличие сочетанных заболеваний. Возможно применение трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиконвульсантов (вальпроат, габапентин, топирамат), β -адреноблокаторы (при мигрени), тизанидин, ботулотоксин типа А.

3. Лечение сочетанных психических заболеваний, таких как депрессия, тревожное расстройство, других возможных патологий (дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синусит, миофасциальная боль).

4. Информация пациента о приемлемых методах купирования приступа головной боли:

✓ ограничение использования симптоматических обезболивающих препаратов — не более 2 раз в неделю (после завершения детоксикационного периода);

✓ применение для купирования приступов головной боли напряжения НПВС, для купирования приступов мигрени — триптанов.

✓ избегание приема комбинированных анальгетиков, содержащих кофеин или барбитураты, наркотических анальгетиков.

5. Поведенческая терапия, начиная с первого этапа медикаментозного лечения.

Рекомендация пациенту:

✓ ведение активного образа жизни, регулярные физические упражнения;

✓ регулярное питание (без больших перерывов между приемами пищи), исключение кофеина;

✓ при мигрени — соблюдение диеты: 1) ограничение потребления продуктов питания, содержащих тирамин (какао, шоколад, сыр, молоко, орехи, яйца, помидоры, сельдерей, цитрусовые); 2) исключение или значительное ограничение потребления алкоголя, особенно вина и пива;

✓ соблюдение гигиены сна (достаточный, но не избыточный сон);

✓ снижение уровня и количества стрессов;

✓ когнитивно-поведенческая терапия.

6. Рекомендация пациенту вести дневник головной боли.

Повысить шансы на успех лекарственной терапии врач может рядом основных положений [15]:

✓ выбор наиболее эффективного лекарственного препарата с учетом имеющейся у пациента сочетанной патологии;

✓ начало лечения с низких доз и постепенное их увеличение для предупреждения побочных эффектов;

✓ достижение целевой дозы и продолжение приема этой дозы в течение как минимум 6–8 недель;

✓ разъяснение пациенту необходимости приема препарата в течение длительного периода времени;

✓ разъяснение пациенту, что приступы головной боли могут возникать даже на фоне профилактической терапии и для их купирования потребуются лекарственные препараты.

Лекарственные препараты. По результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и сравнительных контролируемых исследований только amitriptyline, fluoxetine, gabapentin, tizanidine, topiramate и botulinum toxin type A эффективны для лечения хронической головной боли [20].

Amitriptyline — лучший препарат для профилактической терапии (уровень рекомендаций А) [39]. Возможно применение других трициклических антидепрессантов, СИОЗС и препаратов для профилактики мигрени (уровень рекомендаций В) [26].

Согласно анализу 7 исследований, где применялись дозы amitriptyline 60–100 мг, препарат уменьшает тяжесть, интенсивность и частоту приступов головной боли [26]. Однако при назначении amitriptyline, особенно лицам пожилого возраста, нужно помнить о возможных таких побочных эффектах, как повышение АД и внутриглазного давления, задержка мочи, атаксия и нарушение сна [2]. Комбинация трициклических антидепрессантов с терапией управления стрессом более эффективна, чем тот или другой вид терапии в отдельности [14], уровень рекомендаций А [12].

Amitriptyline был эффективен в снижении частоты и продолжительности головной боли, а циталопрам не дал эффекта в ее лечении [26]. Paroxetine уменьшает частоту приступов головной боли по крайней мере на 50% [26].

Эффективность fluoxetine в начальной дозе 20 мг в день (далее 40 мг в день): через 3 мес количество дней головной боли уменьшилось на 1,57 дня в неделю, а у пациентов, принимавших плацебо, — только на 1,12 [29].

Если антидепрессанты неэффективны, то можно назначить антиконвульсанты [20]. Низкие дозы topiramate могут быть эффективны в уменьшении частоты головной боли у пациентов с хронической мигренью, лекарственно-индуцированной головной болью. Процентное соотношение пациентов, ответивших на терапию (уменьшение частоты головной боли ежемесячно на 50% и более исходного состояния) в группе topiramate и плацебо — 71 и 7% соответственно [36], в двух других — 22 и 0% соответственно [10].

Эффективность gabapentin и topiramate в лечении пациентов с хронической головной болью показана в слепом плацебо-контролируемом исследовании в Австралии [37].

Valproate натрия уменьшал максимальный балл боли по ВАШ и частоту головной боли, но не изменял общий балл боли по ВАШ. У пациентов с хронической мигренью valproate натрия значительно уменьшал значения всех 3 параметров [43].

Сравнительное исследование valproate натрия (750 мг в день) и topiramate (75 мг в день) при хронической мигрени в течение 3 мес значимых различий в их эффективности не показало. В обеих группах отмечалось значительное уменьшение количества дней с головной болью за 1 месяц и улучшение качества жизни [6].

Применение миорелаксанта tizanidine рекомендуется в случае выявления при объективном обследовании мышечного напряжения [20,30].

Применение botulinum toxin type A рассматривается как эффективное, безопасное и хорошо переносимое профилактическое лечение хронической мигрени у взрослых [5,9].

Эффективность комбинации препаратов у пациентов, оптимально не ответивших на один из них, пока не отмечена в плацебо-контролируемых исследованиях. Хотя по результатам открытых исследований и клиническому впечатлению специалисты предполагают, что комбинированная терапия может быть эффективной в таких случаях [12].

Тактика применения медикаментозных препаратов для профилактического лечения хронической ежедневной головной боли суммарно представлена в табл. 3 [20].

Для пациентов, злоупотребляющих симптоматическими обезболивающими препаратами, эффективно прекратить их прием (уровень рекомендаций В) [44].

Немедикаментозные методы лечения хронической ежедневной головной боли

Наряду с лекарственными препаратами необходимо применять немедикаментозные методы лечения. На сегодняшний день это — обязательное условие успешного лечения пациентов.

На основании результатов соответствующих рандомизированных контролируемых и проспек-

Препараты для профилактического лечения хронической ежедневной головной боли

Препарат	ХМ	ХГБН	НЕПГБ	НГ
1-го выбора	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС)	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС)	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС)	Индометацин
2-го выбора	Антиконвульсанты (вальпроат, габапентин, топирамат)	Антиконвульсанты (вальпроат, габапентин, топирамат)	Антиконвульсанты (вальпроат, габапентин, топирамат)	
При мышечном напряжении	Миорелаксанты (ботулотоксин типа А, тизанидин)	Миорелаксанты (ботулотоксин типа А, тизанидин)	Миорелаксанты (ботулотоксин типа А, тизанидин)	
При тревожном расстройстве	Анксиолитики	Анксиолитики	Анксиолитики	

Примечание. ХМ – хроническая мигрень, ХГБН – хроническая головная боль напряжения, НЕПГБ – недавно описанная первичная головная боль. НГ – непрерывная гемикрания.

тивных сравнительных исследований рекомендуется [15]:

✓ Обучение релаксации, биологическая обратная связь или обучение релаксации, электромиографическая обратная связь и когнитивно-поведенческая терапия могут рассматриваться как метод профилактической терапии мигрени (уровень рекомендаций А).

✓ Поведенческая терапия (например, когнитивно-поведенческая терапия, релаксация или биологическая обратная связь) может быть скомбинирована с профилактической лекарственной терапией у пациентов с мигренью для облегчения головной боли (уровень рекомендаций В).

✓ Научно-доказательные рекомендации еще не возможны по таким немедикаментозным методам лечения, как гипноз, рефлексотерапия, чрескожная электронейростимуляция, гипербарическая оксигенация.

Таким образом, врачебная тактика ведения пациента включает несколько последовательных пунктов: тщательный сбор (жалобы, анамнез), неврологическое и соматическое обследование пациента, исключение симптоматического генеза головной боли, установление типа первичной головной боли, определение сочетанных психических расстройств, сопутствующей патологии, информирование пациента о природе заболевания в доступной ему форме, возможном прогнозе, методах лечения. План лечения составляется на основании вида первичной головной боли, наличия или отсутствия лекарственного злоупотребления, сочетанных психических расстройств, сопутствующих заболеваний, ука-

заний в анамнезе на непереносимость некоторых лекарственных средств. При злоупотреблении обезболивающими лекарствами в последние 3 мес – детоксикация. Лекарственная терапия первичной формы головной боли включает профилактическое лечение и купирование приступов головной боли. Должны применяться лекарственные и немедикаментозные методы. Из немедикаментозных методов лечения головной боли особое внимание уделяется когнитивно-поведенческой терапии, биологической обратной связи и релаксации. Для успешного лечения необходимо достичь взаимопонимания с пациентом, его приверженности к предложенной терапии. Важно объяснить пациенту, что лечение длительное, с периодами обострений и ремиссий, поэтому требует терпения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. М.: АБВ-пресс, 2012. С. 488.
2. Боль. Под ред. Яхно Н.Н. М.: МЕД-пресс-информ, 2010. С. 304.
3. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ. (Пер. с англ.) Под ред. Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. М.: АБВ-пресс, 2012. С. 696.
4. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. М.: Врач, 2000. С. 150.
5. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial // Cephalalgia. 2010. Vol. 30. P. 793-803.
6. Bartolini M., Silvestrini M., Taffi R. et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine // Clin. Neuropharmacol. 2005. Vol. 28. P. 277-279.

7. Castillo J., Munoz P., Guitera V. et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population // *Headache*. 1999. Vol. 39. P. 190-6.
8. Chronic daily headache: diagnosis and treatment. In: Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. *Headache in clinical practice*. 2d ed. London: Martin Dunitz, 2002: 129 p.
9. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial // *Cephalalgia*. 2010. Vol. 30. P. 804-814.
10. Diener H.C., Dodick D.W., Goadsby P.J. et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse // *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29. P. 1021-1027.
11. Dodick D.W. Clinical clues and clinical rules: primary vs secondary headache // *Adv. Stud. Med.* 2003. Vol. 3. P. 550-555.
12. Halker R.B., Hastriter E.V., Dodick D.W. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem // *Neurology*. 2011. Vol. 76. P. 37-43.
13. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*, 2nd ed. // *Cephalalgia*. 2004. Vol. 24 (suppl. 1). P. 1-160.
14. Holroyd K.A., O'Donnell F.J., Stensland M., Lipchik G.L., Cordingley G.E., Carlson B.W. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, or their combination: a randomized control trial // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2208-2215.
15. Johnson C.J. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *John Hopkins Advanced Studies in Medicine*. http://www.jhasim.com/cdh/ASIM_6_9C_pJohnson.pdf.
16. Junker J.A., Aitken Jr.P.V. How should we treat chronic daily headache when conservative measures fail? *The Journal of family practice*. 2004. Vol. 53. № 10. P. 825-827.
17. Kavuk I., Yavus A., Cetindere U. et al. Epidemiology of chronic daily headache. // *Europ. Journ. Med. Res.* 2003. Vol. 8. P. 236-240.
18. Lake A.E. 3rd, Rains J.C., Penzien D.B., Lipchik G.L. Headache and psychiatric comorbidity: historical context, clinical implication, and research relevance // *Headache*. 2005. Vol. 45. P. 493-506.
19. Li D., Rosen T.D. The clinical characteristics of new daily persistent headache // *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22. P. 66-69.
20. Liou B., Sahai-Srivastava S. Chronic daily headache. *PPM*. 2008; 8 (4): <http://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/chronic-daily-headache>.
21. Maizels M. The patient with daily headaches // *Am. Fam. Physician*. 2004. Vol. 70. № 12. P. 2299-2306.
22. Monzon M.J., Lainez M.J. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients // *Cephalalgia*. 1998. Vol. 18. P. 638-643.
23. Nappi G., Perrotta A., Rossi P. et al. Chronic daily headache // *Expert. Rev. Neurother.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 361-384.
24. Olesen J., Bonica J.J. *Headache // The management of pain*. Bonica J.J. (ed.). 1990. Vol. 1. P. 687-726.
25. Pascual J., Colar R., Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache // *Curr. Pain. Headache Rep.* 2001. Vol. 5. № 6. P. 529-536.
26. Redillas C., Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache // *Headache*. 2000. Vol. 40. P. 83-102.
27. Relja G., Grant A., Bratina A. et al. Outcome of medication overuse headache after abrupt in-patient withdrawal // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26. № 5. P. 589-595.
28. Sancisi E., Cevoli S., Pierangeli G. et al. Application of ICHD-II and revised diagnostic criteria to patient with chronic daily headache // *Neurol. Sci.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 2-8.
29. Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E., Winters M.E. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine // *Headache*. 1994. Vol. 34. P. 497-502.
30. Saper J.R., Lake A.E., Cantrell D.T., Winner P.K., White J.R. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study // *Headache*. 2002. Vol. 42. P. 470-482.
31. Scher A.I., Stewart W.F., Liberman J. et al. Prevalence of frequent headache in a population sample // *Headache*. 1998. Vol. 38. P. 497-506.
32. Scher A.I., Stewart W.F., Ricci J.A. et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study // *Pain*. 2003. Vol. 106. P. 81-89.
33. Silberstein S. Chronic daily headache // *JAOA*. 2005. Vol. 105. № 4. P. 23-29.
34. Silberstein S.D., Lipton R.B., Solomon S. et al. Classification of daily and near daily headaches: proposed revisions to the HIS criteria // *Headache*. 1994. Vol. 34. P. 1-7.
35. Silberstein S.D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2000. 55. P. 754-762.
36. Silvestrini M., Bartolini M., Coccia M. et al. // Topiramate in the treatment of chronic migraine. 2003. Vol. 23. P. 820-824.
37. Spira P.J., Beran R.G. Gabapentin the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study for the Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group // *Neurology* 2003. Vol. 61. P. 1753-1759.
38. Standgaard S., Henry P. Arterial hypertension. In: Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K.M. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. P. 819-822.
39. Tomkins G.E., Jackson J.L., O'Malley P.G. et al. Treatment of chronic headache with anti-depressants: a meta-analysis // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. P. 54-63.
40. Unger J. Chronic daily headache // *The Female Patient*. 2000. Vol. 25. P. 14-27.
41. Vasquez-Barguero A., Ibanez F.J., Herrera S. et al. Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study // *Cephalalgia*. 1994. Vol. 14. P. 270-272.
42. Walling A.D. *Headache. Home Study Self-Assessment Monograph No. 265*. Leawood, Kan.: American Academy of Family Physicians, 2001.
43. Yurkeli V.A., Akhan G., Kutuhan S., Uzar E., Koyuncuoglu H.R., Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups // *J. Headache Pain*. 2008. Vol. 9. P. 3741.
44. Zed P.J., Loewen P.S., Robinson G. Medication-induced headache: overview and systematic review of therapeutic approaches // *Ann. Pharmacother.* 1999. Vol. 33. P. 61-72.

Поступила 16.09.2013

УДК 615.03; 616.8-008.64

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ

А. В. Кучаева¹

*ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Республика Татарстан, Казань, Россия*

Применение способа плацебо-контроля терапии депрессивных расстройств позволяет выявить предикторы эффективности антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с различными депрессивными расстройствами, увеличить комплаентность и эффективность проводимой психофармакотерапии.

Ключевые слова: предикторы эффективности, антидепрессанты, депрессия, комплаентность
Key words: predictors of the effectiveness, antidepressants, depression, compliance

Прогнозирование предикторов эффективности антидепрессантов – основа психофармакотерапии. На протяжении истории применения антидепрессантов были проведены исследования с целью определения надежных и объективных критериев прогноза эффективности тимоаналептической терапии у пожилых пациентов [2]. Своевременное выявление предикторов эффективности антидепрессантов влияет на терапевтический прогноз депрессии и комплаентность. Проблема поиска предикторов эффективности терапии антидепрессантами у пожилых пациен-

тов недостаточно изучена, что и послужило причиной данного исследования [4,5].

Цель исследования – выявление предикторов эффективности антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с различными депрессивными расстройствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. акад. В.М. Бехтерева» г. Казани. Работа основана на изучении 150 пациентов с непсихотической депрессией: 49 пациентов с диагнозом «органическое депрессивное расстройство» – F06.3, 51 – с диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» – F33.0 и 50 – с диагнозом «смешанное тревож-

¹ Кучаева Александра Вадимовна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГБОУ ДПО КГМА. 420012, Казань, ул. Муштары, 11. E-mail: alexakv@mail.ru.

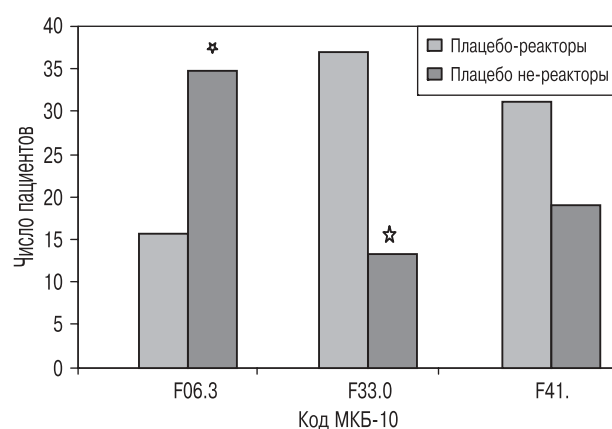
ное и депрессивное расстройство» – F41.2; женщин – 97, мужчин – 53 человек, возраст 56–74 года, средний возраст 65 ± 9 лет. Все пациенты получали лечение трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (норадреналина), ингибиторами МАО в терапевтических дозах. Динамику состояния пациентов на фоне терапии антидепрессантами оценивали при помощи шкалы общего клинического впечатления CGI-I (динамика состояния) и шкалы депрессии Гамильтона (HDRS). Статистическую обработку материала проводили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 2012. Достоверными считали различия при уровне статистической значимости 95% ($p < 0,05$). Для выявления уровня комплаентности к тимоаналептической терапии применяли способ плацебо-контроля терапии аффективных расстройств [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 150 пожилых пациентов с различными типами депрессии у 83 (56%) выявлен быстрый, положительный терапевтический эффект на антидепрессант после первой-второй дозы от начала терапии (плацебо-реакторы; $K_{\text{критич.}}(r) < 0,745$; шкала Гамильтона HAM-A – 32 балла, шкала общего клинического впечатления CGI-I – 3,7%), у 66 (44%) не было выявлено изменений в виде положительного терапевтического эффекта на антидепрессант после приема первой-второй дозы антидепрессанта (плацебо – не реакторы; $K_{\text{критич.}}(r) = 1,000$; шкала Гамильтона HAM-A – 34 балла, шкала общего клинического впечатления CGI-I – 4,1%).

Тимоаналептическое действие антидепрессантов развивается со 2-й, 3-й недели терапии, поэтому положительный эффект, возникающий после первой–второй дозы препарата, связан не с фармакологическим действием антидепрессанта, а с П-реактивностью пациентов. Быстрый положительный ответ на препарат может служить прогностическим критерием успешности тимоаналептической терапии. П-реактивность, отражая общий «ответ» организма на прием лекарственного средства, может служить предиктором эффективности антидепрессивной терапии [2].

В результате исследования с использованием способа плацебо-контроля терапии аффектив-



Сравнение пациентов с различными депрессивными состояниями, имеющими различный способ ответа на плацебо-контроль, 2013 г., * – ($p < 0,05$).

ных расстройств выявлено, что в группе пожилых пациентов с диагнозом «органическое депрессивное расстройство» – F06.3 в 2 раза чаще по сравнению с пожилыми пациентами с диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» – F33.0 встречались плацебо – не реакторы ($p < 0,05$), у пациентов с диагнозом «смешанное тревожное и депрессивное расстройство» – F41, 31 пациент были плацебо-реакторами, 19 – плацебо–нереакторами (рисунок).

Своеобразный психологический феномен, наблюдаемый у пожилых пациентов с диагнозом «органическое депрессивное расстройство» – F06.3, можно рассматривать как пассивное неприятие рекомендаций.

Возможно, сложившаяся ситуация отражает низкую медицинскую культуру населения, выражающуюся в недостаточно сформированной заботе о сохранении собственного психического здоровья [3].

В результате лечения на 28-й день терапии 83 (56%) пожилых пациента с изучаемыми нами типами депрессии, плацебо-реакторы имели по шкале Гамильтона HAM-A – 7 баллов, по шкале общего клинического впечатления CGI-I – 47%, а 66 пациентов (44%) плацебо-не реакторы по шкале Гамильтона HAM-A – 18 баллов, шкале общего клинического впечатления CGI-I – 32%, что говорит о более полном терапевтическом ответе на тимоаналептическую терапию у пациентов плацебо-реакторов.

ВЫВОДЫ

Предложенный способ плацебо-контроля терапии депрессивных расстройств у пожилых пациентов позволяет выявить предикторы эффективности тимоаналептической терапии у пациентов с различными депрессивными расстройствами и тем самым увеличить комплаентность и эффективность проводимой психофармакотерапии.

У пожилых пациентов с диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» – F33.0, быстрый положительный терапевтический ответ на применение антидепрессанта может служить прогностическим критерием успешности тимоаналептической терапии.

Для успешного лечения необходимо проведение общеобразовательных программ с курсом психофармакотерапии для пожилых пациентов и врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблахатов Ю.И., Лапин И.П. Нестабильность и стабильность выбора цвета и плацебо-реактивность психически больных // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 1994. Т. 4. С. 80-83.
2. Аведисова А.С., Канаева Л.С., Ибрагимов Д.Ф., Люпова Н.В. Неспецифические, психологические и биологические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 4. С. 167-170.
3. Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга. М.: Медицина, 1998. 144 с.
4. Cole J. The evaluation of the effectiveness of treatment in psychiatry // Psychopharmacology. Problems of evaluation // Nat. Acad. of Sci. 1959. P. 92-107.
5. Weissman M.M. et al. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes // Amer. J. Psychiatry. 2007. Vol. 136. P. 555-558.

Поступила 18.09.2013

Внимание!

**В издательстве Ньюдиамед вышла новая книга —
«ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ»**

под редакцией д-ра Лауды (Польша)



Впервые в России издается подобная книга. Ее актуальность связана в том числе с обсуждением в настоящее время Стратегии развития лекарственного обеспечения Населения РФ на период до 2025 года.

Книга рассматривает вопросы лекарственного обеспечения под углом экономики и оценки медицинских технологий. В ней собраны и систематизированы сведения о лекарственном обеспечении и возмещении затрат на лекарства в разных странах мира. Авторы проводят сравнительный анализ различных подходов. Среди наиболее значимых обеспечение прозрачности принимаемых решений и их подсудность, переговорная основа принимаемых решений. Книга предназначена для организаторов здравоохранения, работников фармацевтической отрасли, клинических фармакологов, врачей различных специальностей и студентов медицинских и фармацевтических вузов.

ДАЛЬ ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ

1801–1872

Русский писатель, лексикограф, этнограф, врач

Э.М. Шпилянский¹

Для нас, потомков, Даль — это 4 тома «Толкового словаря живого великорусского языка», сборник «Пословицы русского народа».

Владимир Даль родился в семье врача, датчанина, приехавшего в Россию по приглашению Екатерины II. Мать — обрусевшая немка. Получил хорошее домашнее образование. В 13 лет поступил в Морской корпус в Петербурге, от учебы в котором, по его словам, «в памяти остались лишь розги» [5, с. 276].

Выпущен из Морского корпуса мичманом. Учился на медицинском факультете Дерптского университета. В 1829 г. Даль выдержал экзамен, защитил диссертацию и был направлен врачом в действующую армию.

Некоторое время он был врачом. Прославился своими хирургическими операциями, особенно глазными. Работал чиновником в Оренбурге и Петербурге, 10 лет служил управляющим Нижегородской удельной конторы (1849–1859) [4].

Служебное положение требовало от Даля длительных разъездов по краю и дало возможность узнать естественные и этнографические богатства далекой и новой для него окраины России. Он собирает материалы о языке и народной словесности, пословицы, поговорки, сказки русского народа.

В 1837 г. безотлучно находится у постели смертельно раненного А.С. Пушкина. Весь трагизм последних часов, минут жизни поэта Даль оставил в «Записках о Пушкине»: «В продолжение долгой, томительной ночи глядел я с душевным сокрушением на эту таинственную борьбу жизни и смерти, — и не мог отбиться от трех слов из «Онегина», трех страшных слов, которые неотвязно раздавались в ушах, в голове моей, — слова: «Ну, что ж? — убить!» Сколько силы и красноречия в трех словах этих! Они стоят

знаменитого шекспировского рокового вопроса: «Быть или не быть?» [1, с. 268–269].

Осенью 1859 г., *в возрасте 58 лет*, в связи с болезнью, Даль подал прошение об отставке. За спиной — флот, турецкая война, естественное отделение Академии наук, Географическое общество, литературные произведения, которые в течение 40 лет издавал под собственным именем и под псевдонимом Казак Луганский.

Самое главное — он увозил из Нижнего в Москву «Толковый словарь», окончательно обработанный до буквы «П» [3, с. 349].

Часы отбивают время. *Далю под 60, за 60, 70* — в доме на Пресне он проживет до самой кончины, безвыездно, а от переезда в Москву до холмика на Ваганьковском кладбище у Владимира Ивановича еще 13 лет. Впереди — труд огромного масштаба. «Пока ноги ходят, — он ходит; пока уши слышат — не перестает слушать. Ему все еще нужны слова. Он все боронит свое поле».

Вот уже тысячи слов приобрели свое значение, заняли свое место в его «Словаре». Он уже не молод. Он понимает, какой огромный труд придется взвалить на свои плечи. «Помощников в отделке словаря найти очень трудно. Надо отдать безвозмездно целые годы жизни своей, работая не на себя, как батрак» [3, с. 353–354].

Дело было новое, неизведанное. Даже типографские наборщики испытывали трудности, встречаясь с незнакомыми словами.

Сам Даль замечает, что в его словаре 83 тыс. слов, которых нет ни в одном другом словаре. В словаре нельзя допустить ни одной опечатки. Поэтому Даль 14 раз подряд с величайшей тщательностью, цепляясь за каждую букву, за каждую запятую, прочитал 2485 больших страниц плотного текста. Он вздыхал: «Для одной пары старых глаз работа и впрямь тяжела и мешкотна» [3, с. 356].

В собрании Даля более 30 тыс. пословиц, поговорок, прибауток. Свыше 50 лет Даль отдал работе над «Толковым словарем живого велико-

¹ Шпилянский Эдуард Маркович, д-р мед. наук, профессор ПМГМУ, кафедра общественного здоровья и профилактической медицины. Тел.: 8-915-437-00-31.

русского языка», содержащим около 200 тысяч слов, за который удостоен Ломоносовской премии Петербургской академии наук и звания почетного академика (1863). Дерптский университет присудил почетную премию за успехи в языкознании бывшему своему питомцу.

Владимиру Ивановичу Далю 70 лет. Он – дряхлый старик: «Из дряхлости своей я, как изволите видеть, едва вожу рукой... Я плох стал, едва могу написать связно несколько строк».

Однако труд для Даля не прекращался, потому что конца у ДАЛЕВА ДЕЛА не было: с утра он садится за стол, кладет по правую руку табакерку, красный платок, ножницы. Даль по привычке пишет гусиным пером: так буквы получаются круглее и четче. Неразборчиво писать он не имеет права – неизвестно успеет ли переписать. Во 2-е издание «Словаря» Владимир Иванович внес около 5 тыс. поправок и дополнений. Это 8 тыс. печатных страниц убористого шрифта! [2; 3, с. 376-377].

Он часто повторял любимую прибаутку: «А когда досуг-то будет? А когда нас не будет».

В конце жизни на вопрос, кем себя считает «немцем» или «русским», Даль отвечал: «Ни призвание, ни вероисповедание, ни самая кровь предков не делают человека принадлежностью той или иной народности. Дух, душа человека – вот где надо искать принадлежности его к тому или иному народу... Кто на каком языке думает, тот к тому народу и принадлежит. Я думаю по-русски» [3, с. 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Даль В.И. Воспоминания о Пушкине. – А.С. Пушкин в воспоминаниях современников. В 2 т. Т. 2. – М.: Худож. лит., 1985. С. 267-271.
2. Даль В.И. Толковый словарь живого великорусского языка. Т. 1–4. – М.: Госиздат, 1955.
3. Порудоминский. В.И. Даль. – М.: Молодая гвардия, 1971. – 383 с.
4. Христофоров В. Неизвестный Владимир Даль // Мед. газета. – № 20. – 21.3.2007.
5. Щукин А.Н. Самые знаменитые люди России. Даль Владимир Иванович. Том 1. – М.: Вече, 2001. – С. 276-278.



В издательстве «Ньюдиамед» новая книга!

Сборник «Пролежни. Экономика и профилактика» содержит нормативные документы «Протокол ведения больных. Пролежни» и отчет «Клинико-экономический анализ эффективности использования подгузников Molicare premium extra soft (Моликар Премиум экстра софт) для профилактики развития дерматита и пролежней у неподвижных больных с недержанием мочи». Книга актуальна как для лиц, осуществляющих помощь обездвиженным больным, так и для лиц, принимающих решения.

**Редакторы-составители книги
П.А. Воробьев, Л.С. Краснова**

ФЛЕМИНГ АЛЕКСАНДР

1881–1955

Шотландский бактериолог,
лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине

Э.М. Шпилянский¹

*Искусство старения заключается в том, чтобы быть
для молодых опорой, а не препятствием, ... учителем,
а не соперником, понимающим, а не равнодушным.*

Андре Моруа

Александр Флеминг родился в графстве Эйшир в Шотландии в семье фермера Хью Флеминга и его второй жены Грейс. Он был седьмым ребенком у отца и третьим — у матери.

«Я думаю мне очень повезло, — говорил Флеминг, — что рос я в многодетной семье». Дети сами придумывали себе развлечения. Это было нелегко: у них были домашние животные, рыбы, птицы... Александр еще совсем юным, сам того не замечая, стал естествоиспытателем, от взгляда которого ничто не ускользало из окружающего его мира.

В возрасте 13 лет он вслед за старшими братьями отправился в Лондон, где работал клерком, посещал занятия в Политехническом институте, а в 1900 г. вступил в Лондонский шотландский полк, где сочетал военную службу с участием в спортивных клубах [1, с. 15-17, 20].

В 1906 г., окончив медицинское училище при больнице Сент-Мэри в Лондоне, занялся иммунологическими исследованиями в лаборатории патологии профессора Алмрота Райта. Оставаясь работать в лаборатории, в 1908 г. получил степени бакалавра и магистра наук в Лондонском университете [3, с. 341].

23 декабря 1915 г. Александр женился на старшей медицинской сестре Саре Марион Мак-Элрой, ирландке по происхождению. Через 9 лет у них родился сын Роберт.

Став военным врачом во время Первой мировой войны (1914–1918 гг.), изучая инфекции в ранах, Флеминг обнаружил поразительное явление:

многие антисептики разрушают больше клеток человеческого тела, чем микробы. Он понял: требуется некое вещество, которое уничтожит бактерии, не окажется бы вредным для клеток человека. Проведенные им блестящие опыты, показавшие, какой вред тканям организма приносит неправильное применение антисептиков, — самая законченная и искусная из всех сделанных им работ [1, с. 92; 4, с. 241].

Свое великое открытие Александр Флеминг сделал в 1928 г. В тесной темной лаборатории больницы Сент-Мэри повсюду стояли чашки с бактериальными культурами. Флеминг не выбрасывал культуры по 2-3 недели, пока его лабораторный стол не оказался загроможденным сорока или пятьюдесятью чашками [1, с. 132, 133].

Убирая лабораторию, в одной из чашек он обнаружил плесень, которая, к его удивлению, угнетала высеванную культуру бактерий. Вскоре сделал вывод: «Бульон, на котором выросла плесень, приобрел отчетливо выраженную способность подавлять рост микроорганизмов, а также бактерицидные и бактериологические свойства» [2, с. 335]. Плесень производила какое-то вещество, оказавшееся ядовитым для бактерий стафилококков, стрептококков, дифтерийных палочек и бациллы сибирской язвы. Это вещество, названное им **пенициллином**, не было ядовитым ни для людей, ни для животных [1, с. 135; 4, с. 242].

Александр понимал, что для практического использования необходимо выделить чистый пенициллин, но сам не мог выполнить эту задачу. 13 февраля 1929 г. в медицинском клубе Флеминг делает первое сообщение об открытии пенициллина; в 1932 г. публикует результаты первых

¹ Шпилянский Эдуард Маркович, д-р мед. наук, профессор ПМГМУ, кафедра общественного здоровья и профилактической медицины. Тел.: 8-915-437-00-31.

опытов по применению пенициллина для лечения инфицированных ран; в 1936 г. выступает на II Международном конгрессе микробиологов, где в который раз рассказывает о пенициллине и продельвает на глазах своих коллег опыты, доказывающие эффективность нового препарата. Но и на этот раз сообщение вызвало слабый интерес [1, с. 167; 4, с. 242].

1939 год. Александру Флемингу 58 лет. Он узнает, что британские исследователи-медики Говард Уолтер Флори и Эрнст Борис Чейн повторили его опыты и удостоверились в их результатах: выделили пенициллин и проверили его на лабораторных животных.

Вторая мировая война. Флеминг продолжает заниматься темой, которую хорошо изучил в годы прошлой войны: инфекциями, сопутствующими фронтовым ранениям. В Сент-Мэри стали поступать раненые. Флеминг потребовал, чтобы после каждой хирургической операции на гнойных ранах ему передавали срезы тканей. Он исследовал под микроскопом удаляемую ткань и давал ценные советы [1, с. 195].

1941 год – Флемингу 60 лет. Прошли первые проверки действия пенициллина на больных людях. Новое средство оказалось удивительно мощным. В 1943 г. началось массовое производство пенициллина в Америке и Англии. В 1945 г. применение пенициллина распространилось по всему миру

25 октября 1945 г. Александр Флеминг получил телеграмму из Стокгольма с сообщением, что ему, Флори и Чейну присуждена Нобелевская премия «за открытие пенициллина и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях» [4, с. 242].

Когда Флеминга называли *изобретателем* пенициллина, он отвечал: «Ни один человек не мог *изобрести* пенициллин, потому что еще в незапамятные времена это вещество выделялось природой из определенной плесени... Нет, я не *изобрел* пенициллиновое вещество, но я обратил на него внимание людей и дал ему название» [2, с. 333–337].

Всемирная слава буквально обрушилась на ученого. Он ездит по миру, знакомится с известными учеными, изучает работу бактериологических лабораторий, читает лекции.

Май 1948 года. Флеминг с женой в Испании. Никогда еще не встречал он такого народного энтузиазма и поклонения больных, которых спас пенициллином. Люди вставали перед ним на колени, целовали руки, подарки лились рекой.

Однако полное счастье было недолгим. В Мадриде тяжело заболела жена. 14 июня они вернулись в Лондон. Состояние Сарин (так ее называл Александр) ухудшалось. Она уже не могла сопровождать мужа в его путешествиях. А он вынужден был выполнять данные обещания.

Александру Флемингу – 68. Он в Италии: избран членом папской Академии наук. В Риме был принят папой. Вернувшись в Лондон, вскоре отплыл в Соединенные Штаты Америки. Он пытался отказаться от этой поездки, ссылаясь на то, что уже немолод, но не смог: обещал присутствовать при учреждении Оклахомского фонда для научно-исследовательской работы. Вернувшись домой, он понял, что дни жены сочтены, и сказал: «Самое ужасное, что пенициллин не может ей помочь. Сарин он бесполезен»... Она умерла в ноябре 1949 г.

Похоронив жену, Флеминг в тот же день пришел в лабораторию. Он не говорил о своем горе, но постарел на 20 лет. В течение нескольких недель он выглядел трогательным старичком с дрожащими руками. Он стал еще дольше задерживаться на работе. В опустевшем доме ему было одиноко и тоскливо. Одно придавало ему мужество и было опорой – его работа [1, с. 261, 262].

Современники утверждали, что Флеминг сделал большие успехи в ораторском искусстве. Его простые, убедительные выступления производили впечатление. Он любил встречаться с молодежью. Выступая перед студентами-медиками, Флеминг говорил: «... изучение медицины предполагает нечто гораздо большее, чем одни только книжные знания. Надо понять людей и знать человеческую природу. А нет лучшего средства постичь человеческую природу, чем спорт, и особенно участие в спортивных командах».

«Когда вы входите в команду, вы играете не за себя одного, а за весь свой коллектив. И это чудесная тренировка для вашей будущей врачебной деятельности. Потому что врач должен играть в игру жизни, думая не о себе, не о своем материальном успехе, а о благе своих пациентов, и неважно выигрывает ли он при этом сам или нет.

Все врачи составляют единую команду. Те из них, кто играет эгоистично, нарушают сплоченность команды и принижают нашу профессию. Занимайтесь спортом и вы сможете лучше воспользоваться сведениями, которые почерпнете из книг. Вам легче будет понять больных, и вы станете хорошими врачами» [1, с. 32].

1951 год. **Александр Флемингу – 70.** Из Шотландии приходит телеграмма: «Согласитесь ли вы на назначение ректором Эдинбургского университета? Ответ дайте срочно». В Шотландии ректор избирается самими студентами и его должность в основном почетная. Эдинбургские студенты пользуются своим правом, чтобы воздать должное выдающимся людям, которыми они по тем или иным причинам восхищаются: политический деятель, писатель, ученый или известный актер. На почетную должность ректора было выдвинуто 8 кандидатов. Из всех агитационных афиш, выпущенных во время выборной кампании, самый большой успех имела та, на которой было только одно слово – **ФЛЕМИНГ**.

1953 год. Флеминг женился на Амалии Вурека, бактериологе, своей бывшей студентке. Он помолодел. «Я стану старым, – говорил он, – когда жизнь потускнеет». А его жизнь отнюдь не была тусклой. 16 апреля супруги вылетели на Кубу, 30 апреля – в Нью-Йорк. Расписание поездок было изнуряющим: лекции, выступления по радио, телевидению, интервью, долгие научные беседы с врачами в клиниках. Леди Флеминг падала от усталости. А 72-летний ученый был неутомим. Амалия восхищалась поразительной трудоспособностью, неистовой энергией мужа.

Октябрь 1953 года. Александр Флеминг заболел пневмонией. В своем дневнике он записывает: «...я, наконец, получил возможность увидеть разницу между пневмонией в те времена, когда я был студентом, и тем, что она представляет собой сейчас, даже у старого человека».

15 января 1955 года в своей речи на торжественном ужине членов Микробиологического общества по случаю своего ухода с поста руководителя Института Флеминг сказал: «Я не уезжаю в деревню выращивать капусту. Я предпочитаю выращивать микробы и еще не расстался с надеждой, что на одном из ваших собраний прочитаю новое сообщение».

11 марта 1955 года ему стало плохо: появилась тошнота, рвота. Амалия в испуге кинулась к телефону: вызвала врача. Флеминг уговорил жену, что все обойдется, а врача попросил не беспокоиться и заниматься своими больными. «Внезапно он упал лицом вниз. Александр Флеминг скончался от сердечного приступа. Так, из-за своей предельной скромности и стремления никого не беспокоить, из-за твердого решения никогда не пользоваться никакими преимуществами человек, давший медицине самое мощное оружие против болезней, умер в центре Лондона, не дождавшись медицинской помощи. Он умер так, как он хотел бы умереть, – счастливым, полным сил, не утратив своих блестящих умственных способностей. Он умер так, как жил, – скромно, мужественно, молчаливо» [1, с. 278-308]. Этими словами завершил свою книгу о выдающемся шотландском бактериологе известный французский писатель Андре Моруа.

Моруа было 70 лет, когда началась его работа над книгой «Жизнь Александра Флеминга». До сих пор он писал о поэтах, писателях, политических деятелях, но никогда еще не писал о людях науки. Его новый выбор определила леди Флеминг. Она обратилась с просьбой к Андре Моруа описать жизнь мужа. Она предоставила в полное распоряжение писателя все рукописи и работы Флеминга. Моруа помогали Роберт Флеминг – брат Александра, товарищ его детских игр; доктор Роберт Флеминг – сын ученого. Если перечислять имена всех, кто любезно согласился рассказать или продиктовать свои воспоминания о великом Александре Флеминге, врачей-исследователей, которые консультировали Андре Моруа, составилась бы очень длинный список [1, с. 5-7]. Над книгой, которая стала основой настоящей статьи, автор работал 4 года (1955–1959).

ЛИТЕРАТУРА

1. Моруа А. Жизнь Александра Флеминга. Пер. с француз. И. Эренбурга. Послесловие И. Кассирского. М.: Молодая гвардия, 1964. 328 с.
2. Мусский С.А. Александр Флеминг. 100 великих Нобелевских лауреатов. М.: Вече, 2004. С. 333-337.
3. Самин Д.К. Александр Флеминг. 100 великих ученых. М.: Вече, 2010. С. 341-343.
4. Харт М.Х. Александр Флеминг. 100 великих людей. М.: Вече, 2000. С. 241-243.

SUMMARY

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERTENSIVE CRISIS**N.V. Vakhnina¹, T.G. Fateeva***First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*¹ *Vakhnina Natalia, graduate student of department of nervous diseases. Tel.: 8-903-710-73-25. E-mail: nvakhnina71@mail.ru.*

Modern approaches to the differential diagnosis of hypertensive crisis are presented. In domestic clinical hypertensive crisis is one of the most frequent diagnoses. It is put in cases where an increase in blood pressure (BP) is accompanied by headache, dizziness, or other neurologic and (or) cardiac symptoms. At the same time, the countries of Western Europe and North America diagnosis of hypertensive crisis is rare. Often the cause-and-effect relationship between neurological symptoms and elevated blood pressure is reversed: primary headaches, peripheral vertigo, severe anxiety in neurotic disorders can cause a reflex increase in blood pressure. In other cases, a diagnosis of «hypertensive crisis» may be hiding ischemic or hemorrhagic stroke. Presented by the clinical observation of the patient with subarachnoid hemorrhage, hypertensive crisis reminiscent.

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARDIAC RHYTHM**Y.K. Kazakova¹, A.S. Kotov***GBUZ MO Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow*¹ *Kazakova Yelena Konstantinovna, graduate student of Department of Neurology of GBUZ MO Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow. Tel.: 8-916-039-72-53. E-mail: kot2503@bk.ru.*

The study included 40 patients with heart rhythm disorders – options dysfunction sinoatrial node. 22 (54 %) patients were diagnosed with sick sinus syndrome, 10 (26%) – atrial fibrillation, in 8 (20 %) – AV-blockade. Cognitive function were assessed on a scale Mini-mental State Examination (MMSE) and drawing test clock (TRCH). Prior to the installation of the pacemaker by the MMSE absence of cognitive impairment is assessed in 18 (45%), mild cognitive impairment – in 14 (35%), mild dementia – in 4 (10%), moderate dementia – in 4 (10%). By drawing the test results in 14 (35%) the result was 10 points (normal), 12 (30%) – 9, in 4 (10%) – 8, in 2 (5%) – 7, in 4 (10%) – 4 points. In the second test on the second day after the installation of a pacemaker statistically significant difference in test scores from baseline were not found. In article the causes of cognitive decline in patients with heart rhythm disorders, methods of diagnosis and prevention are presented and analyzed.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF THE USE OF NEUROPROTECTIVE DRUGS AND PSYCHOACTIVE EFFECT: CORTEXIN, PIRACETAM, CITICOLINE, CEREBROLIZIN**P.A. Vorobiev, L.Y. Bezmelnitsyna¹, L.S. Krasnova, M.A. Holownia, I.V. Turyrina***Russian Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow*¹ *Bezmelnitsyna Ludmila, main researcher of RSPOR, Tel.: 8-499-782-31-09. E-mail: mtpndm@dol.ru.*

In article are presented the results of health technology assessment of the use of drugs of ATX NO6BX group (other psychostimulants and nootropics): piracetam and citicoline, as well as preparations containing complex peptides from pig brain (Cerebrolizin) and cattle (cortexin) for ischemic stroke, dementia, Alzheimer's disease and traumatic brain injury with a depth of search of 20 years.

FEATURES OF STROKE OF SMALL URBAN SETTLEMENT OF MOSCOW REGION**V.V. Kozyaykin, S.V. Kotov, Y.V. Isakova¹, N.V. Kel, T.V. Volchenkova***GBUZ MO Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow*¹ *Elena V. Isakova, M.D., professor, GBUZ MO Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow. Tel.: 8-495-631-74-32. E-mail: moniki@moniki.web.ru*

The data of the study the incidence of cerebral stroke residents of settlements near Moscow, their cause (risk factors), age, social and clinical aspects, including adherence to treatment are presented.

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PAIN IN THE LOWER BACK FROM A POSITION OF EVIDENCE-BASED MEDICINE**E.Y. Suslova¹***First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*¹ *Suslova Elena, graduate student of department of nervous diseases of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. Tel.: 8-926-830-98-83. E-mail: elenasuslova@list.ru.*

Management of patients with pain in the lower back is the actual problem of modern medicine. The article assesses the main causes, the diagnosis and treatment of patients with chronic nonspecific pain in the lower back from the point of view of evidence-based medicine. There is a high efficiency of therapeutic physical training, cognitive-behavioral therapy, multidisciplinary treatment.

**AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION,
AND NEURODEGENERATIVE DISEASES
(CLINICO-MORPHOLOGICAL
AND PATHOGENIC PARALLELS)**

V.V. Yermilov¹, A.A. Nesterova, O.V. Makhonina

Volgograd State Medical University

¹ *Yermilov Viktor, M.D., Professor, Department
of Forensic Medicine of Volgograd State Medical University.
Tel.: 8 (8442) 37 56 27.
E-mail: vladimirovich2001@hotmail.com.*

The pathogenesis of senile amyloidosis local eyes for age – related macular degeneration has similarities with the mechanisms of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease. An analysis of recent data on molecular and cellular disorders in neurodegenerative diseases and age-related macular degeneration makes it possible to refer to the group last proteinopathy, whose light motive – the formation of abnormal proteins – β -amyloid. This review provides a contemporary look at the community etiopathogenetic and morphological manifestations of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and age-related macular degeneration. Such an approach – a promising attempt to clarify the mechanisms of emergence and the development of neurodegenerative diseases, their markers and the ability to identify new directions for their treatment.

**CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC DAILY HEADACHE:
FROM UNDERSTANDING TO SUCCESS**

V.A. Golovacheva¹

*First Moscow State Medical University
named after I.M. Sechenov*

¹ *Golovacheva Veronika, graduate student of department
of nervous diseases of First Moscow State Medical University
named after I.M. Sechenov. Tel. 8-903-233-12-49.
E-mail: xoxo.veronicka@gmail.com.*

The review of the literature on the methods of diagnosis and treatment of chronic daily headache – a heterogeneous group of primary forms of headaches that occur 15 days or more per month for 3 months or more. Some patients are abusing painkillers and they have been drug-induced headache. Diagnosis is based on careful questioning the patient (complaints, anamnesis) neurological and physical examination to exclude symptomatic headache genesis used neuroimaging. There are effective

medications and non-drug therapies. Unfortunately, in clinical practice, chronic headache is often not diagnosed, especially in elderly patients.

**PREDICTORS OF EFFICACY OF ANTIDEPRESSANT
THERAPY IN THE ELDERLY**

A.V. Kuchaeva¹

*GBOU DPO Kazan State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Republic of Tatarstan, Kazan, Russia*

¹ *Kuchaeva Alexandra, Ph.D, Associate Professor
of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
of GBOU DPO Kazan State Medical Academy
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Republic of Tatarstan. 420012, Kazan, 11 Mushtari Str., 11.
E-mail: alexakv@mail.ru.*

Application of the method placebo-controlled treatment of depressive disorders can identify predictors of the effectiveness of antidepressant therapy in elderly patients with various depressive disorders, increase compliance and effectiveness of the pharmacotherapy.

**VLADIMIR IVANOVICH DAL
1801–1872
RUSSIAN WRITER, LEXICOGRAPHER
AND ETHNOGRAPHER, PHYSICIAN**

E.M. Shpilyansky¹

*First Moscow State Medical University
named after I.M. Sechenov*

¹ *Shpilyansky Edward Markovich, M.D., professor
of Public Health and Preventive Medicine.
Tel.: 8-915-437-00-31.*

**ALEXANDER FLEMING
1881–1955
SCOTTISH BACTERIOLOGIST AND NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE WINNER**

E.M. Shpilyansky¹

*First Moscow State Medical University
named after I.M. Sechenov*

¹ *Shpilyansky Edward Markovich, M.D., professor
of Public Health and Preventive Medicine*

ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА

Н.В. Вахнина, Т.Г. Фатеева 3

EDITORIAL

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF HYPERTENSIVE CRISIS

N.V. Vakhnina, T.G. Fateeva 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ
С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА

Е.К. Казакова, А.С. Котов 10

ORIGINAL ARTICLES

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS
WITH IMPAIRED CARDIAC RHYTHM

Y.K. Kazakova, A.S. Kotov 10

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ
ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
С НООТРОПНЫМ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩИМ
ДЕЙСТВИЕМ: КОРТЕКСИН, ПИРАЦЕТАМ,
ЦИТИКОЛИН, ЦЕРЕБРОЛИЗИНП.А. Воробьев, Л.Ю. Безмельницына, Л.С. Краснова,
М.А. Холовня, И.В. Тюрина 14HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
OF THE USE OF NEUROPROTECTIVE DRUGS
AND PSYCHOACTIVE EFFECT:
CORTEXIN, PIRACETAM, CITICOLINE,
CEREBROLIZINP.A. Vorobiev, L.Y. Bezmelnitsyna, L.S. Krasnova,
M.A. Holownia, I.V. Turyina 14ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ
МАЛОГО ГОРОДСКОГО ПОСЕЛЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИВ.В. Козыайкин, С.В. Котов, Е.В. Исакова, Н.В. Кель,
Т.В. Волченкова 26FEATURES OF STROKE
OF SMALL URBAN SETTLEMENT
OF MOSCOW REGIONV.V. Kozyaykin, S.V. Kotov, Y.V. Isakova, N.V. Kel,
T.V. Volchenkova 26

ЛЕКЦИЯ

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ
СПИНЫ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.Ю. Сулова 29

LECTURE

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC
NONSPECIFIC PAIN IN THE LOWER BACK
FROM A POSITION OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

E.J. Suslova 29

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ
И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
(КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

В.В. Ермилов, А.А. Нестерова, О.В. Махонина 36

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION,
AND NEURODEGENERATIVE DISEASES
(CLINICO-MORPHOLOGICAL AND PATHOGENIC
PARALLELS)

V.V. Yermilov, A.A. Nesterova, O.V. Makhonina 36

ОБЗОР

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ЕЖЕДНЕВНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ: ОТ ПОНИМАНИЯ
К УСПЕХУ

В.А. Головачева 45

REVIEW

CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC DAILY HEADACHE:
FROM UNDERSTANDING TO SUCCESS

V.A. Golovacheva 45

СРОЧНО В НОМЕР

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ

А.В. Кучаева 53

ДАЛЬ ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ

Э.М. Шпилянский 56

ФЛЕМИНГ АЛЕКСАНДР

Э.М. Шпилянский 58

URGENT ISSUE

PREDICTORS OF EFFICACY OF ANTIDEPRESSANT
THERAPY IN THE ELDERLY

A.V. Kuchaeva 53

DAL VLADIMIR IVANOVICH

E.M. Shpilyanskiy 56

ALEXANDER FLEMING

E.M. Shpilyanskiy 58

SUMMARY 61

SUMMARY 61