

БОЛЕЗНИ МОЗГА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Под редакцией

Е.И. Гусева, А.Б. Гехт

Москва 2023

ББК 56.1
УДК 616.8 (082)
Б 79

Болезни мозга: современные технологии и перспективы развития/
под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.: ООО «Сам Полиграфист», 2023, 284 с.

Рецензенты

- **Б.Д. Цыганков**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

- **О.В. Воробьева**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)

Понятие «Болезни мозга» объединяет ряд неврологических и психических расстройств, широко распространенных в популяции, что обуславливает их высокую социальную значимость и актуальность дальнейших исследований. Данная коллективная монография объединяет ряд работ, отражающих широкий спектр современных достижений в диагностике и лечении этих заболеваний. Среди них - демиелинизирующие, нервно-мышечные заболевания, эпилепсия, когнитивные нарушения и деменции, депрессии и другие. В монографии представлены результаты научной работы ведущих отечественных и зарубежных неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, специалистов в области фундаментальных наук.

Издание основано на материалах тематической конференции с международным участием (Москва, 2023). Предназначено для врачей, научных сотрудников и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

©Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие Гусева Е.И. 11

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 15

**Уровень кортикостерона предсказывает позднюю смертность в смешанной
группе крыс SHR и нормотензивных Sprague — Dawley: U-образная
вероятность выживания** 15

О. В. Костюнина, И. Г. Комольцев, Д. А. Башкатова, Д. В. Шальнева,
П. А. Кострюков, С. И. Балан, А. А. Беликова, А. С. Соловьёва, М. Р. Новикова,
Н. В. Гуляева
(Москва, Россия)

**Оценка уровней нейротрофических факторов в слезной жидкости
и в сыворотке крови при биполярном расстройстве и униполярной
депрессии** 29

А. А. Шпак, М. С. Зинчук, М. Ю. Жанина, Т. А. Дружкова, А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева
(Москва, Россия)

Слезная жидкость как источник биомаркеров заболеваний мозга 39

Я. С. Вавилина, А. А. Шпак, Т. А. Дружкова, А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева
(Москва, Россия)

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 47

Артериальная гипертензия у больных с тревожными расстройствами 47

В. Р. Мкртчян, В. Д. Хайкин, М. А. Гасташева
(Москва, Россия)

**Ассоциации объемов корковых и лимбических структур мозга в остром
периоде ишемического инсульта с развитием постинсультных когнитивных
и аффективных нарушений** 55

М. Ю. Жанина, Т. А. Дружкова, Н. В. Иерусалимский, Е. В. Владимирова,
Н. Н. Еремина, Н. В. Гуляева
(Москва, Россия)

**Вторичная профилактика некардиоэмболического ишемического
инсульта/гии: контроль эффективности антитромбоцитарных препаратов –
блокаторов рецепторов тромбоцитов** 77

В. В. Алферова, Н. А. Павлов, А. Н. Ясаманова, И. А. Кольцов
(Москва, Россия)

**Вопросы резистентности к ацетилсалициловой кислоте при вторичной
профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта/гии** 95

А. Н. Ясаманова, В. В. Алферова, Н. А. Павлов, А. А. Гудкова
(Москва, Россия)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА..... 109

Изменения автономной регуляции сердечного ритма во время ритмической транскраниальной магнитной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры. 109

Д. В. Журавлёв, Д. А. Тумуров, М. А. Лебедева, Р. С. Бикаев
(Москва, Россия)

Отдалённые мрт-исходы острых очаговых повреждений, выявленных на КТ в остром периоде черепно-мозговой травмы 115

И. Г. Комольцев, А. В. Тимохова, С. И. Балан, А. А. Беликова, М. В. Синкин,
М. М. Махмудов, С. Е. Буркитбаев, Н. С. Семеновых, Р. В. Лузин, А. Э. Талыпов,
Н. В. Гуляева, А. Б. Гехт
(Москва, Россия)

Психогенные неэпилептические приступы при фармакорезистентной эпилепсии: недооцененная патология 131

Ф. К. Ридер, А. М. Турчинец, Г. В. Кустов, И. С. Трифионов, А. А. Яковлев,
В. В. Крылов
(Москва, Россия)

Глюкокортикоиды при лечении миастении и резистентность к ним 143

С. И. Дедаев, Д. А. Тумуров, Ю. В. Повольнова
(Москва, Россия)

Посттравматическое стрессовое расстройство: особенности диагностики, клиники и лечения 149

Р. Г. Акжигитов, И. И. Дачевская, В. В. Кошелев, А. Г. Герсамя, А. В. Размахнин,
Ю. Э. Лесс
(Москва, Россия)

Влияние семейных факторов на риск совершения суицидальной попытки лицами с непсихотическими психическими расстройствами 157

М. С. Зинчук, Г. В. Кустов, И. Н. Мишин, Н. И. Войнова, М. А. Спрышкова,
К. А. Кочнева, Р. Г. Акжигитов
(Москва, Россия)

Алкогольиндуцированные приступы: распространенность, патогенез и прогноз. 169

О. А. Тихонова, Ф. К. Ридер
(Москва, Россия)

Ч АСТЬ II.

ТЕЗИСЫ

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ НЕЙРОНАУКИ	181
Ассоциация интерлейкина-6 в остром и отдалённом периодах черепно-мозговой травмой с летальным исходом и отдалёнными судорожными приступами.	181
С. И. Балан, И. Г. Комольцев, А. В. Тимохова, М. М. Махмудов, Т. А. Дружкова, М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
Уровень кортизола в остром и отдалённом периодах черепно-мозговой травмы ассоциирован с летальным исходом и наличием острых судорожных приступов.	182
А. А. Беликова, И. Г. Комольцев, А. В. Тимохова, М. М. Махмудов, Т. А. Дружкова, М. В. Синкин, А. Э. Талыпов, А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССТРОЙСТВА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	184
Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на функциональное восстановление речи у пациентов с афазией брока в остром периоде ишемического инсульта	184
Г. Р. Гайнетдинова, Т. В. Данилова, Д. Ш. Киреева (Казань, Россия)	
Роль мышечной системы в возникновении нарушений функции поддержания вертикальной позы у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения	185
Т. С. Павловская, А. В. Астапенко, С. А. Лихачев, Э. К. Сидорович, Н. А. Васильева, И. В. Плешко, Н. С. Гаевский (Минск, Беларусь)	
Динамика показателей нейромедиаторного обмена у пациентов с постинсультной болью под влиянием мультимодального афферентного воздействия	187
Н. Н. Усова, С. А. Лихачев, О. В. Осипкина, А. С. Лавренова, А. С. Шафорост, Т. В. Грибанова (Гомель, Минск, Беларусь)	
Сравнительный анализ течения ишемического инсульта в условиях новых инфекционных вызовов.	189
Л. В. Чичановская, О. Н. Бахарева, С. А. Бахарев (Тверь, Россия)	

Возможности среды виртуальной реальности в коррекции психоэмоциональных нарушений у пациентов с инфарктом мозга и внутримозговым кровоизлиянием	190
И. П. Марьенко, М. П. Можейко, С. А. Лихачев, А. Н. Крамаренко (Минск, Беларусь)	
Разработка лечебно-диагностического алгоритма у больных с окклюзией внутренней сонной артерии	192
В. В. Ахметов, К. В. Можаровский, М. С. Гапизов, Р. В. Шилов, И. П. Дуданов (Петрозаводск, Москва, Россия)	
Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с окклюзией внутренней сонной артерией	194
К. В. Можаровский, В. В. Ахметов, М. С. Гапизов, Р. В. Шилов, И. П. Дуданов (Петрозаводск, Москва, Россия)	
Альтернативные методы реконструкций при редрессации патологических деформаций сонных артериях	196
Р. В. Шилов, К. В. Можаровский, М. С. Гапизов, В. В. Ахметов, И. П. Дуданов (Петрозаводск, Россия)	
Постинсультная реабилитация и афазия	197
М. Н. Сафронова, А. В. Коваленко (Кемерово, Россия)	
Динамика вербальной беглости свободных и направленных фонологических ассоциаций у пациентов с постинсультной эфферентной моторной афазией при традиционной речевой терапии и терапии в моделированной сенсорно обогащенной среде	199
К. М. Шипкова (Москва, Россия)	
Геномные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов при ишемическом инсульте: анализ транскриптомных данных	202
Н. Н. Трубникова, Д. А. Филимонов, Д. А. Терещенко, И. Н. Носова, М. А. Белоцерковская (Донецк, Россия)	
Риск развития центральной венозной гипертензии у пациентов с различными типами кисты эпифиза	203
А. В. Шилова, Л. В. Лукина (Санкт-Петербург, Россия)	
Нетоз как возможный механизм ассоциации гипертиреоза с процессами гиперкоагуляции при кардиоэмболическом инсульте: результаты анализа транскриптомных данных	206
Д. А. Филимонов, Н. Н. Трубникова, Д. А. Терещенко, И. Н. Носова, И. А. Кисиленко (Донецк, Россия)	

Врожденный центральный гиповентиляционный синдром с отсроченным началом (LO-CCHS). Особенности клинического случая	208
М. Н. Журавлев (Тюмень, Россия)	
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение в практике невролога.	210
А. В. Клебан, И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, М. П. Можейко, А. А. Поддубный (Минск, Беларусь)	
Полиневропатия на фоне химиотерапии у женщин с раком молочной железы	213
А. И. Клименко, Х. К. Тамбиева, С. М. Карпов, И. А. Вышлова (Ставрополь, Россия)	
Клиническая картина расстройства вегетативной нервной системы	214
И. В. Хяникяйнен, Н. А. Ржеутская (Петрозаводск, Россия)	
Принципиальные аспекты ведения пациентов с головокружением и неустойчивостью на практических примерах.	216
И. Н. Самарцев, С. А. Живолупов ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия	
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
218	
Применение трансиммунизации (экстракорпорального фотофереза) у больного с рассеянным склерозом	218
А. В. Кильдюшевский, С. В. Котов, О. П. Сидорова, А. В. Бородин (Москва, Россия)	
Диагностика и тактика ведения основных форм демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей	220
А. С. Котов, М. В. Пантелева, Е. О. Овчинникова, Е. В. Мухина (Москва, Россия)	
Клиническое наблюдение COVID-энцефалопатии на фоне рассеянного склероза.	222
У. Ш. Кузьмина, А. В. Тухватуллин, В. А. Вахитов, К. З. Бахтиярова (Уфа, Россия)	
Оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита.	223
Е. С. Новикова, С. В. Котов, А. С. Котов, Е. О. Овчинникова (Москва, Россия)	
MOGAD и AQP-4-положительный оптиконевромиелит. Диагностика, лечение и отдаленный прогноз.	224
Е. О. Овчинникова, В. Е. Авдеева, А. С. Котов (Москва, Россия)	

Оценка показателей клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом	226
Ю. Ю. Чуксина, Ю. А. Белова (Москва, Россия)	

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Электрофизиологические показатели функции нервов верхних конечностей у пациентов с акромегалией	230
С. Н. Жулёв, А. С. Никищенкова, В. С. Жулёв, Ю. Ш. Халимов, Н. М. Жулёв (Санкт-Петербург, Россия)	

Особенности развития туннельных невропатий верхних конечностей у пациентов с гипотиреозом	232
Ю. Ш. Халимов, В. С. Жулёв, А. С. Никищенкова, С. Н. Жулёв, Н. М. Жулёв (Санкт-Петербург, Россия)	

Электрофизиологические показатели функции нервов верхних конечностей у пациентов с гипотиреозом	234
А. С. Никищенкова, С. Н. Жулёв, В. С. Жулёв, Ю. Ш. Халимов, Н. М. Жулёв (Санкт-Петербург, Россия)	

Влияние холина на мышечную силу у больных миастенией	236
О. П. Сидорова (Москва, Россия)	

ЭПИЛЕПСИЯ И ЭПИЛЕПТОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Возможность использования различной динамики уровня кортизола и пролактина в сыворотке крови для дифференциальной диагностики эпилептических и неэпилептических приступов	238
Ф. К. Ридер, Т. А. Дружкова, А. А. Яковлев, А. М. Турчинец, Г. В. Кустов, Н. В. Гуляева, А. Б. Гехт (Москва, Россия)	

Возрастная структура смертности у пациентов с первым острым симптоматическим и первым неспровоцированным приступом	240
О. А. Тихонова, Ф. К. Ридер, Н. Ф. Плавунин, А. М. Сидоров (Москва, Россия)	

Влияние психогенных неэпилептических приступов на показатели качества жизни пациентов с эпилепсией	243
Г. В. Кустов, А. Г. Герсамяя, О. А. Тихонова, С. Б. Попова, М. С. Зинчук, Ф. К. Ридер (Москва, Россия)	

Нейроспецифические белки — как маркеры повреждения мозговой паренхимы у детей с вирусным энцефалитом, протекающим с судорогами и без судорог	245
Л. А. Алексеева, Т. В. Бессонова, А. А. Жирков, Г. Ф. Железникова (Санкт-Петербург, Россия)	

Уровень инвалидизации у пациентов нейрохирургического отделения с фармакорезистентной эпилепсией	246
П. А. Любимова, Е. С. Монгалева (Санкт-Петербург, Россия)	

Трудовая занятость и инвалидность пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией	248
Е. С. Монгалева, П. А. Любимова (Санкт-Петербург, Россия)	

Структурные и функциональные особенности эпилепсии при рассеянном склерозе	250
Е. Р. Токарева (Симферополь, Севастополь, Россия)	

БОЛЕЗНИ ДВИЖЕНИЙ, МИГРЕНЬ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

253

Мигрень при антифосфолипидном синдроме и генетической тромбофилии: клинические особенности	253
Л. Р. Дашдамирова (Москва, Россия)	

Влияние озонотерапии на показатели оксидативного стресса, иммунного состояния и клинические проявления заболевания у пациентов с мигренью	254
А. А. Кармирян, Ю. В. Бобрин (Керчь, Симферополь, Россия)	

Применение идебенона для коррекции когнитивных нарушений у пациента с болезнью Гентингтона	256
Г. А. Аникин, С. В. Котов, А. Ш. Латыпов, Е. В. Проскурина, И. А. Василенко, О. П. Сидорова, Д. В. Кассина, А. В. Поляков, А. С. Котов (Москва, Россия)	

Особенности немоторных симптомов при болезни Паркинсона	258
Х. М. Муталиева, М. А. Гельпей, З. А. Гончарова (Ростов-на-Дону, Россия)	

Гемифациальный спазм: вопросы клинко-этиопатогенетического фенотипирования	261
Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев, А. Н. Жучок (Минск, Беларусь)	

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ
РАССТРОЙСТВА** 264

**Клинический профиль пациентов с различными функциями
несуицидального самоповреждающего поведения** 264

И. Н. Мишин, Г. В. Кустов, С. Б. Попова, Н. И. Войнова, М. С. Зинчук
(Москва, Россия)

Миокины и болезнь Альцгеймера 266

Е. А. Лысых, Ж. Ю. Чефранова, Е. А. Яценко, М. В. Давыдова, Д. А. Кривошапова,
С. Л. Шаповалова
(Белгород, Россия)

**Функциональная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне —
перспективный метод в исследованиях работы головного мозга** 268

И. Ю. Чаплиев, К. М. Наумов, П. П. Васильев, И. А. Чаплиева
(Санкт-Петербург, Россия)

**Стратегия корковой реорганизации для компенсации грубой степени
тяжести корковых левополушарных форм афазии** 270

М. М. Щербакова, С. В. Котов
(Москва, Россия)

**Исследование саккадических движений глаз, как ранний скрининг
нейродегенеративных заболеваний** 272

И. А. Чаплиева, К. М. Наумов, И. Ю. Чаплиев, П. П. Васильев
(Санкт-Петербург, Россия)

**Влияния хореографии и музыки на женщин среднего возраста
с тревожно-фобическим расстройством** 274

О. Ю. Окродзе, Н. А. Жаркинбекова
(Шымкент, Казахстан)

**Структура личности пациентов с расстройством вегетативной нервной
системы** 277

Н. А. Ржеутская¹, И. В. Хяникяйнен²
(Петрозаводск, Россия)

**Нейрофункциональный статус детей и подростков с расстройствами
круга шизофрении** 278

А. А. Сергиенко
(Москва, Россия)

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

Мы рады приветствовать участников конференции с международным участием «Болезни мозга: современные технологии и перспективы развития», которая проводится в Москве 25–27 октября 2023 года в онлайн-формате. Этот научно-практический и образовательный форум стал ежегодным мероприятием Всероссийского общества неврологов, Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения Москвы, и традиционно собирает значительное количество участников из всех регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья. В этом году в нем примут участие около 3000 неврологов, психиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей других специальностей.

В программе конференции представлены доклады всемирно признанных отечественных и зарубежных ученых – руководителей международных профессиональных ассоциаций и ведущих клиник мира и нашей страны. Среди приглашенных иностранных докладчиков – мировые лидеры в ряде областей неврологии. Среди них Jes Olesen – профессор Университета Копенгагена, зам. директора Датского центра лечения головных болей, сооснователь Международного центра лечения головных болей «Европа-Азия»; Ali Akbar Asadi-Pooya – профессор эпилептологии; директор Центра эпилепсии и программы хирургии эпилепсии при кафедре неврологии Медицинского университета Шираза (Иран), доцент кафедры неврологии Университета Томаса Джефферсона, (США); Andreas Brunclaus – профессор Университета Глазго, детский невролог-консультант Королевской детской больницы в Глазго, сопредседатель группы ILAE по клинической генетике (Великобритания); Массимо Леоне – профессор Института неврологии Карло Беста, основатель Исследовательской группы Итальянского неврологического общества по Африке и развивающимся странам (Италия); профессор Рикардо Аллегри – руководитель кафедры когнитивной неврологии, психоневрологии и нейропсихологии и Центра памяти и старения в Неврологическом исследовательском институте Флени, профессор клинической неврологии Университета Буэнос-Айреса (Аргентина). Лекции этих ученых в прямом эфире представляют нашим докторам уникальную возможность ознакомиться с передовым опытом изучения и лечения болезней мозга, задать вопросы и получить исчерпывающие ответы от мировых лидеров своих направлений, что, несомненно, является большой честью для нашей конференции.

К болезням мозга относится широкий ряд психических, неврологических, нейродегенеративных и других расстройств, нарушающих интеллектуальную и высшую нервную деятельность человека. Это одна из самых сложных и быстроразвивающихся областей медицины, которая постоянно ставит перед исследователями новые вызовы и задачи. Настоящая конференция – это возможность обсудить актуальные проблемы и найти решения для улучшения диагностики и лечения заболеваний. Она стала традиционной и регулярно собирает несколько тысяч специалистов – как молодых исследователей, так и опытных практикующих врачей.

Здоровье мозга – это развивающаяся концепция, привлекающая все большее внимание не только организаторов здравоохранения, но и общества в целом. Мозг и центральная нервная система являются руководящим центром организма, контролирующим как его сознательные, так и бессознательные функции и, тем самым, влияющим на все аспекты жизни. По данным ВОЗ у 1 из 3 человек в какой-то момент жизни могут развиваться болезни мозга, что делает их основной причиной инвалидности и второй по значимости причиной смерти. Кроме того, считается, что 43% детей в возрасте до пяти лет в странах с низким и средним уровнем дохода упускают свой потенциал развития из-за крайней бедности и задержки роста, что приводит к финансовым потерям и прогнозируемому снижению годового заработка во взрослом возрасте на 26%.

В разделах книги освещены последние достижения в вопросах изучения нейронаук, которые обсуждены ведущими отечественными и зарубежными специалистами в области цереброваскулярной патологии, эпилепсии, депрессии, когнитивных расстройств, аутоиммунных заболеваний, а также коморбидной им патологии. Значительное место уделено современным достижениям фундаментальных наук. Вопросы диагностики и лечения болезней мозга рассмотрены с точки зрения мультидисциплинарного подхода, с участием различных специалистов – неврологов, психиатров, нейрохирургов, реабилитологов, нейрофизиологов и других.

Конференция проводится под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы и Всероссийского общества неврологов. Обширная география присланных для публикации работ отражает плодотворные научные контакты специалистами, способствует дальнейшему обмену идей и развитию новых направлений исследований.

Организаторами Конференции являются Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы. Эти медицинские и образовательные организации демонстрируют пример успешного взаимодополняющего сотрудничества в области изучения и лечения широкого спектра болезней мозга и коморбидных расстройств.

Конференция имеет большое информационное и образовательное значение. Практические врачи, преподаватели, исследователи получают возможность обменяться мнениями и приобрести новые профессиональные и человеческие контакты. От имени и по поручению Президиума Правления Всероссийского общества неврологов приглашаю Вас принять участие в работе конференции «Болезни мозга: современные технологии и перспективы развития».

С глубоким уважением,

Председатель Правления

Всероссийского общества неврологов,

Академик РАН, профессор



Е.И. Гусев

Ч А С Т Ь I.

С Т А Т Ь И

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ПОЗДНЮЮ СМЕРТНОСТЬ В СМЕШАННОЙ ГРУППЕ КРЫС SHR И НОРМОТЕНЗИВНЫХ SPRAGUE — DAWLEY: U-ОБРАЗНАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫЖИВАНИЯ

О. В. Костюнина¹, И. Г. Комольцев^{1,2}, Д. А. Башкатова¹, Д. В. Шальнева¹,
П. А. Кострюков¹, С. И. Балан^{2,3}, А. А. Беликова^{2,3}, А. С. Соловьёва¹,
М. Р. Новикова¹, Н. В. Гуляева^{1,2}

¹ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьёва
ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации [2]. Нейродегенерация и нейровоспаление являются важными механизмами вторичного повреждения в результате ЧМТ, и они тесно связаны с эффектами острого выброса глюкокортикоидов (ГКС), индуцированного физиологическим травматическим стрессом [4]. Развитие дистантного повреждения гиппокампа, когнитивные нарушения и эпилепсия являются серьёзными осложнениями в отдалённом периоде ЧМТ, ассоциированными с действием ГКС [8]. Кроме того, как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях с повышенным уровнем ГКС связывают летальный исход после ЧМТ. Ранее мы показали, что у крыс линии Sprague — Dawley (SD) уровень кортикостерона (КС) повышается на третий день после ЧМТ и надёжно предсказывает летальный исход в течение последующих 3 месяцев [7]. В клинических исследованиях эффекты ГКС более сложные, а уровень ГКС зависит от тяжести ЧМТ и сопутствующей патологии. С одной стороны, признаки лёгкой ЧМТ, включающие отсутствие амнезии и более высокие баллы по шкале Глазго, ассоциированы с более высоким уровнем кортизола [5], при этом тяжесть комы положительно коррелирует с уровнем кортизола в остром периоде (в течение 6 часов после травмы). Однако, в течение первых 3 дней после ЧМТ уровень кортизола выше у пациентов с низким баллом по шкале Глазго и, как и в экспериментальных исследованиях, предсказывает летальный исход [13]. Механизм летального исхода при высоком уровне ГКС связан, вероятно, с их периферическим иммуносупрессивным действием [15]. Также убедительно

показано, что критическую роль в развитии осложнений после ЧМТ играет исходный уровень ГКС, который во многих клинических исследованиях оценить не удаётся. В целом, эффекты ГКС зависят от множества факторов, в том числе от фонового уровня, от степени и длительности стрессорного ответа после ЧМТ и сопутствующих состояний пациентов, что усложняет изучение ГКС-зависимых механизмов осложнений травмы.

Для разработки новых подходов в клинических исследованиях часто используются результаты экспериментальных работ, описывающих механизмы заболеваний в строго контролируемых лабораторных условиях. Но, в случае изучения ГКС-зависимых механизмов заболеваний человека, исследователи сталкиваются с высокой гетерогенностью клинических факторов, которые в полной мере не воспроизводятся в эксперименте. В данном исследовании мы предлагаем изучение общих закономерностей ГКС-зависимой патологии на группе животных с целенаправленно повышенной гетерогенностью. Для этого мы использовали две линии крыс — нормотензивную линию крыс Sprague — Dawley, и линию крыс со спонтанной артериальной гипертензией SHR (Spontaneously Hypertensive Rats), характеризующуюся повышенным базальным уровнем КС. С одной стороны, животные данной линии из-за повышенного фонового уровня КС могут быть более подвержены кортикостеронзависимому повреждению гиппокампа, что может привести к более тяжелым осложнениям ЧМТ. С другой стороны, крысы SHR могут быть лучше адаптированы к повышению уровня КС после ЧМТ вследствие продолжительности повышения ГКС. При этом «ценой» за такую адаптацию является снижение когнитивных функций и другие поведенческие особенности данной линии крыс, наблюдающиеся и без ЧМТ [7]. В целом, эффекты ЧМТ на крысах линии SHR не описаны достаточно подробно, и мы задались вопросом, будут ли справедливыми для гипертензивных животных предикторы летальности, найденные нами для нормотензивных крыс. В связи с этим мы объединили две линии крыс (SD + SHR) для анализа ГКС-зависимых последствий ЧМТ. Наличие животных с разным уровнем КС и разной степенью адаптации к нему позволило нам выявить более общие закономерности глюкокортикоидзависимой летальности, что может быть в дальнейшем использовано и в трансляционных исследованиях.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен с использованием самцов крыс двух линий: 42 крысы линии Sprague — Dawley (SD, 26 с ЧМТ и 16 ложноперированных, ЛО) и 25 крыс линии SHR (15 с ЧМТ и 10 ЛО). Также по отдельным параметрам мы провели ретроспективное сравнение с самцами крыс линии Вистар (данные представлены в разделе с дополнительными материалами, рис. 6). Для нанесения ЧМТ мы применяли модель латерального гидродинамического удара (ЛГУ), травма наносилась в область правой соматосенсорной коры. Средняя сила ЛГУ составила

2,90 ± 0,06 для крыс линии SHR и 2,54 ± 0,05 для линии SD. Немедленные пост-травматические судороги регистрировались с помощью видеокamеры непосредственно после травмы и впоследствии были проанализированы. Мы оценивали общую продолжительность судорог, длительность тонического и клонического компонентов, наличие и длительность прыжков, продолжительность апноэ, скорость восстановления правостороннего и левостороннего рейтинг-рефлекса, позы и болевой чувствительности. Мы отмечали наличие цианоза лап, как признака гемодинамических нарушений. Параметры оценивались в течение 5 минут, острая летальность регистрировалась в течение 30 минут, отдаленная — в течение 3 месяцев. Для определения уровня КС использовалась кровь из хвоста, взятая за 7 дней до ЧМТ, а также на 3-й, 7-й дни и через 1, 3 месяца после ЧМТ у обеих линий крыс. Через 3 месяца после травмы кровь брали дважды — до и после теста Порсолта. Измерение уровня КС в плазме крови проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа. Для сравнения выживаемости у крыс линий SD и SHR были использованы тест χ^2 и метод Каплана — Майера. Для выявления связи между различными параметрами судорог и линией крыс были применены тест χ^2 , тест Манна — Уитни, корреляции Спирмена. Оценка динамики уровня КС проводилась с помощью теста Уилкоксона и пост-хок теста Тьюки. Для построения моделей прогнозирования поздней летальности использовался ROC-анализ с измерением площади под кривой (AUC).

Результаты

Выживаемость у крыс линий SD и SHR

Выживаемость у крыс линий SD и SHR после ЛГУ значительно различалась (рис. 1). Крысы линии SHR были более устойчивы к ЛГУ, острая и отдаленная летальность у этих животных отсутствовала. В группе крыс линии SD летальность составила 58%.

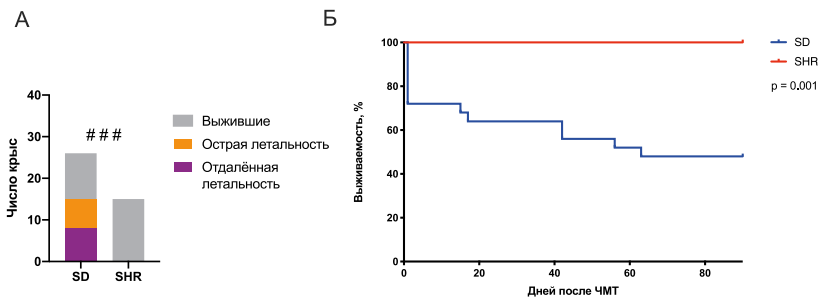


Рис. 1. Острая (в пределах 10 минут после ЛГУ) и отдаленная летальность (в течение 3 месяцев) у крыс линий SD и SHR. А — Доля выживших и умерших крыс линий SD и SHR, # # # — $p < 0,001$ (тест χ^2), Б — Выживаемость, метод Каплана-Мейера, $p = 0,001$

Предикторы острой летальности

Мы сравнили длительность немедленных судорог после ЛГУ у крыс двух линий. У крыс линии SHR длительность судорог, апноэ, а также восстановления позы были достоверно ниже, чем у нормотензивных крыс линии SD. Примечательно, что нарушение периферического кровообращения, о котором мы судили по наличию цианоза лап, у гипертензивных крыс не наблюдалось (рис. 2).

Продолжительность острого приступа предсказывала раннюю летальность в смешанной группе линий SHR + SD: как общая продолжительность приступа ($p < 0,001$), так и продолжительность апноэ ($p = 0,01$), правого и левого вестибулоспинального рефлекса ($p < 0,05$), длительность восстановления позы ($p = 0,06$, статистический тренд), и длительность восстановления реакции на боль ($p < 0,05$) были более продолжительными у животных, умерших в течение первых 10 минут после ЛГУ (острая летальность, рис. 2). Поскольку летальный исход наблюдался только в группе крыс линии SD, статистически предикторы были справедливы и отдельно для группы крыс линии SD.

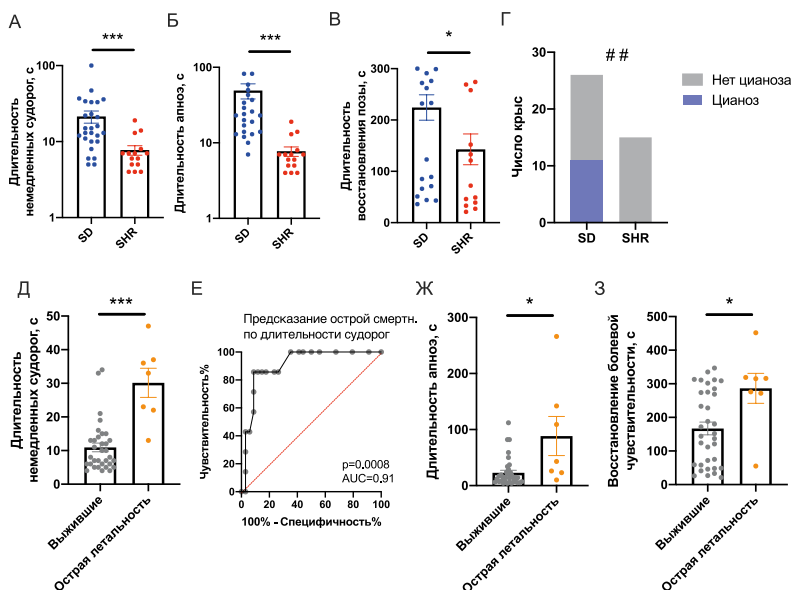


Рис. 2. Продолжительность судорог (А), апноэ (Б), восстановления позы (В) были меньше у крыс линии SHR, а также число крыс с цианозом лап (Г) было ниже у крыс линии SHR. Д — длительность судорог непосредственно после травмы было выше у крыс, которые умерли в течение 10 минут после ЛГУ. Е — ROC-анализ: длительность немедленных судорог предсказывает острую летальность. Длительность апноэ (Ж) и восстановление болевой чувствительности (З) были выше в группе умерших крыс. * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$, тест Манна – Уитни, # — $p < 0,01$ (тест χ^2)

Предикторы поздней летальности

В отличие от острой летальности, продолжительность немедленных судорог не предсказывает отдалённую летальность ($p > 0,5$ для всех измеренных параметров). Ранее мы показали, что уровень кортикостерона (КС) повышается на третий день у нормотензивных крыс SD после ЛГУ, и его повышение предсказывает позднюю летальность с точностью 88% [7]. Мы задались вопросом, может ли эта модель также предсказать летальность для смешанной группы SHR + SD. С точки зрения трансляционных исследований, такое объединение двух разных линий в анализ объясняется целью найти предикторы, справедливые и для разнородной группы. Наличие животных с разным уровнем КС и разной степенью адаптации к нему позволило нам выявить более общие закономерности глюкокортикоидзависимой летальности.

Для этого мы, во-первых, оценили динамику КС у крыс SD и SHR. Мы обнаружили, что динамика КС значительно отличалась у двух линий (рис. 3). У крыс SHR уровни КС через 3 и 7 дней, а также через 3 месяца после краниотомии были выше по сравнению с исходными значениями. Кроме того, на каждой временной точке уровень КС был выше, чем у крыс линии SD. У крыс линии SHR мы не выявили различий в уровне КС между группами ЛО и ЧМТ ($p > 0,05$).

Во-вторых, мы попытались предсказать исходы ЧМТ, исходя из уровня КС до и после ЛГУ. Вопреки ожиданиям, уровень КС на третий день после ЛГУ не предсказал позднюю летальность в смешанной группе, так же, как и уровень КС на третий день, нормализованный по исходному уровню КС (прирост или отношение к фоновому уровню). Кроме того, исходный уровень КС был слабым предиктором поздней летальности, хотя более высокие исходные уровни КС отрицательно коррелировали с продолжительностью острой судороги, что может указывать на возможные противосудорожные эффекты высокого уровня КС (рис. 3).

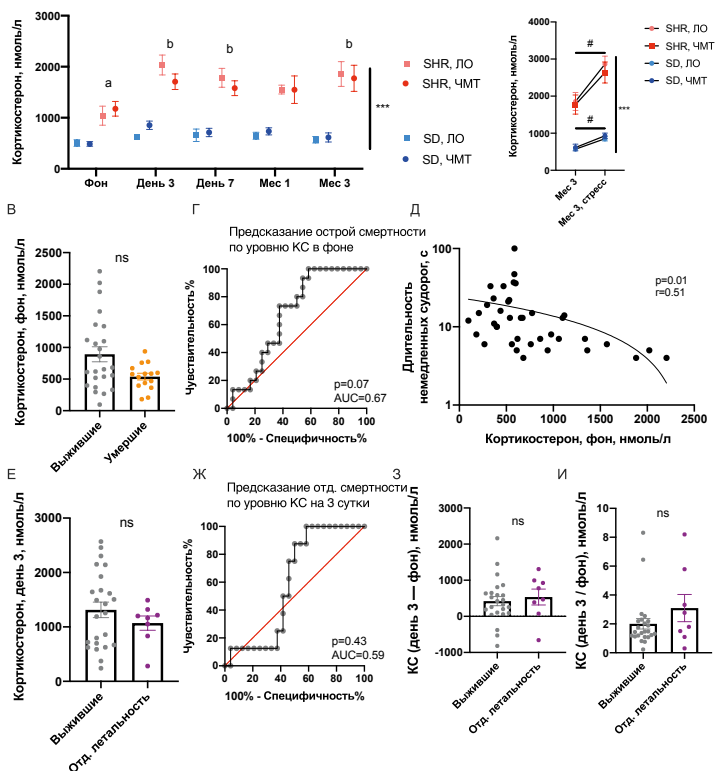


Рис. 3. Динамика уровня КС у крыс SD и SHR. А — динамика уровня КС, ANOVA для повторных измерений с межгрупповыми факторами группы (ЧМТ и LO) и линии (SD и SHR) показал, что значимыми являлись только фактор времени ($p = 0,001$) и фактор линии (***) — $p < 0,001$), но не наличие ЧМТ. Пост-хок тест Тьюки был значимым для каждой временной точки при сравнении SHR с SD ($p < 0,01$). У крыс SHR уровни КС в течение третьего, седьмого дней и трех месяцев после краниотомии были выше по сравнению с исходными значениями ($b > a$ для крыс SHR, $p < 0,05$, пост-хок тест Тьюки). Б — Уровень КС через 30 минут после теста принудительного плавания был выше, чем исходный уровень, как у крыс SHR, так и у крыс SD (# — $p < 0,05$, тест Уилкоксона). Уровень кортикоостерона в фоне (В, Г) и на 3 суток после ЧМТ (Е, Ж), как и нормализованный уровень (З, И) не предсказывали отдалённую летальность у смешанной группы крыс SD + SHR. Д — уровень КС в фоне обратно коррелировал с длительностью немедленных судорог

Третьим этапом, учитывая известные U-образные дозозависимые эффекты кортикоостерона на его рецепторы, мы сравнили две разные модели прогнозирования смертности: пороговую и ранговую модель предсказания отдалённой летальности (рис. 4). Пороговая модель строится на предсказании отдалённой летальности у крыс, у которых уровень КС выше порога (860

нмоль/л). Однако, такой подход не учитывает возможную адаптацию к исходно высокому уровню КС у крыс линий SHR, поэтому для смешанной группы SD + SHR мы использовали ранговую модель предсказания. Эта модель предсказывает летальный исход на основе попадания уровня КС на 3 сутки в диапазон от 860 нмоль/л до 1500 нмоль/л. Пороги были выбраны с использованием ROC-анализа. Мы показали, что ранговая модель прогнозирования поздней летальности в смешанной группе была достоверной, в отличие от пороговой модели. Кроме того, сравнивая AUC для двух моделей можно заключить, что ранговая модель гораздо более эффективна в предсказании отдалённых исходов ЧМТ. Для лучшей визуализации зависимости исхода от уровня КС мы построили зависимость вероятности выживания от уровня кортикостерона в смешанной группе SHR + SD, которая имеет форму буквы «U» (рис. 5).

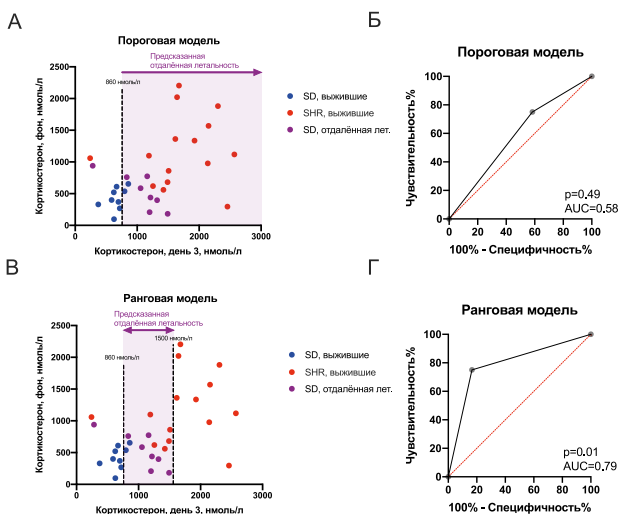


Рис. 4. Прогнозирование поздней летальности: сравнение пороговой и ранговой моделей. Пороговая модель (А) строится на предсказании отдалённой летальности у крыс, у которых уровень КС выше порога (860 нмоль/л, розовая область графика рассеяния). При использовании ранговой модели (В) предсказание делается на основе попадания уровня КС на 3 сутки в диапазон от 860 нмоль/л до 1500 нмоль/л. Б, Г — ROC-анализ для двух моделей, ранговая модель (Г) достоверно предсказывает отдалённый летальный исход, в отличие от пороговой (Б)

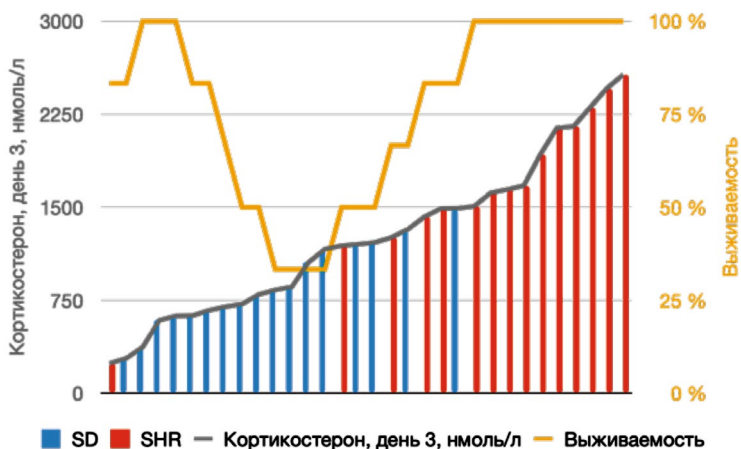


Рис. 5. U-образная вероятность выживания у крыс в зависимости от уровня КС на 3 сутки после ЧМТ. Каждая точка на графике выживаемости получена путём усреднения уровня кортикостерона у 6 ближайших крыс

Обсуждение

У крыс линии SHR по сравнению с крысами линии SD уровень КС был повышен на протяжении всего эксперимента, причем он увеличивался после краниотомии и оставался стабильно высоким, но травма не оказывала на него дополнительного влияния. Выживаемость гипертензивных крыс была выше по сравнению с крысами нормотензивной линии: среди животных линии SHR не было зафиксировано ни одного летального случая, в то время как крысы линии Вистар и SD умирали как в остром, так и в отдаленном периодах ЧМТ, а накопительная летальность у крыс SD составила 58%. Длительность немедленных посттравматических судорог после ЧМТ у крыс линии SHR была ниже, а восстановление рефлексов происходило быстрее. У гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных, кроме того, не было отмечено признаков гемодинамических нарушений (цианоза лап). Всё вышеперечисленное свидетельствует о том, что животные со спонтанной гипертензией более устойчивы к ЧМТ.

Связана ли устойчивость крыс линии SHR к последствиям ЧМТ с их экстремально высоким уровнем ГКС? По всей видимости, крысы SHR действительно лучше адаптированы к ГКС-зависимым последствиям ЧМТ за счет адаптации к исходно повышенному уровню КС. При этом у них сохранена реакция на физиологический стресс, как и у нормотензивных крыс: уровень кортикостерона повышается у крыс как после операции, так и после острого стресса вынужденного

плавания спустя 3 месяца от операции и ЧМТ. ГКС являются основными гормонами, регулирующими метаболизм глюкозы и иммунный ответ: они снижают воспаление и повышают уровень глюкозы в крови [12]. Специфические рецепторы к данным гормонам представлены в большинстве клеток организма. ГКС в том числе экспрессируются в головном мозге и регулируют поведенческий ответ на стресс, модулируя работу гиппокампа и влияя на многие сигнальные и метаболические системы [5]. Важно отметить, что, в отличие от других структур мозга, в гиппокампе только 30% поверхности кровеносных сосудов покрыто базальной мембраной, что облегчает поступление гормонов [9]. Действие ГКС в гиппокампе опосредовано высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами (МР) и низкоаффинными глюкокортикоидными (ГР). Таким образом, МР связывают ГКС при низких уровнях гормона, в то время как ГР активируются только высокими уровнями ГКС, например, при стрессе. МР экспрессируются в основном в головном мозге, а именно в структурах, ответственных за формирование памяти и эмоций (гиппокамп, миндалевидное тело, фронтальная, энторинальная и островковая кора). ГКС, действуя через эти рецепторы, возбуждают нейроны и, таким образом, стимулируют когнитивные функции, а также вызывают быстрое формирование адаптивного поведения. ГР экспрессируются в лимбических структурах и префронтальной коре и ответственны за когнитивные и исполнительные функции, такие, как внимание и исполнительные функции [10]. Они участвуют в работе механизма отрицательной обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Одним из механизмов ГКС-зависимой нейродегенерации может быть повышение внутриклеточного кальция и глутаматная эксайтотоксичность. Эффект ГКС на возбудимость нейронов является дозозависимым: глутаматергическая синаптическая передача усиливается «средними» дозами ГКС, действующими через МР (быстрый ответ на стресс), и снижается более высокими дозами ГКС, дополнительно активирующими ГР (восстановление после стресса) [1, 3]. Влияние ГКС на возбудимость нейронов может быть проиллюстрировано U-образной кривой: очень низкие (нефизиологические) и очень высокие концентрации ГКС подавляют нейрональную активность, в то время как промежуточные дозы увеличивают амплитуду ВПСР [6].

Интересно, что в данном исследовании на смешанной группе животных, в которой присутствуют крысы как с достаточно низким уровнем кортикостерона после травмы, так и с запредельно высоким уровнем ГКС, к которому эти крысы уже адаптированы, на уровне организма мы можем увидеть аналогичную дозозависимость эффектов ГКС. Мы показали, что гибнут крысы, находящиеся в группе с промежуточным уровнем КС, в то время как крысы с более высоким уровнем КС, то есть крысы линии SHR, выживают. Каким образом эффекты ГКС на уровне рецепторов опосредуют эффекты на организменном уровне яв-

ляется интригующим вопросом, для ответа на который необходимо проведение дополнительных исследований.

С другой стороны, необходимо отметить, что крысы линии SHR характеризуются спонтанной артериальной гипертензией, и отсутствие ожидаемой летальности у крыс линии SHR во время эксперимента может быть связано и с их адаптацией к физиологическому стрессу на уровне сердечно-сосудистой системы. Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток стенки сосудов ГМ, а также утолщение мягких мозговых оболочек за счет отека и избытка коллагеновых волокон у крыс линии SHR [16] могут обеспечивать механическую защиту ГМ во время нанесения ЧМТ. У гипертензивных крыс линии SHR отсутствовали признаки гемодинамических нарушений, что может быть обусловлено тем, что ЧМТ не приводила к резкому отеку ГМ и компрессии жизненно важных центров ствола, что является наиболее частой причиной смерти у пациентов с отёком мозга в результате тяжёлых ЧМТ. Протективные эффекты артериальной гипертензии могут также объясняться адаптацией организма не только на уровне ЦНС, но также и адаптацией сердечно-сосудистой системы. На модели судорог, индуцированных инъекцией хемоконвульсантов, была показана роль развития острой лёгочной гипертензии в первые 5 минут после начала судорог в развитии летального исхода у крыс. Давление в левом предсердии могло составлять более 600% от нормальных значений, а в лёгочной артерии — более 200%. Такое резкое повышение давления в малом круге кровообращения было ассоциировано с летальностью у крыс, вызванной судорогами [14]. В нашем эксперименте одним из отличий острого периода ЧМТ у крыс линии SHR было отсутствие цианоза лап и кровотечения из носа (косвенного признака отёка лёгких), что также косвенно подтверждает, что механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы к экстремальным физиологическим воздействиям могут играть роль в устойчивости крыс линии SHR к травме.

Заключение

- У крыс SHR уровень кортикостерона выше по сравнению с крысами SD и Wistar.
- Крысы SHR более устойчивы к травме головного мозга, что подтверждается более низкой смертностью и более короткой продолжительностью острых посттравматических судорог.
- Острые судороги предсказывают острую летальность после ЛГУ в смешанной (SD + SHR) группе.
- Уровень кортикостерона на третий день после ЛГУ предсказывает летальность в смешанной (SD + SHR) группе при использовании ранговой модели, что подтверждает форму буквы «U» для вероятности выживания в зависимости от уровня кортикостерона на 3 сутки после ЧМТ.

Дополнительные материалы

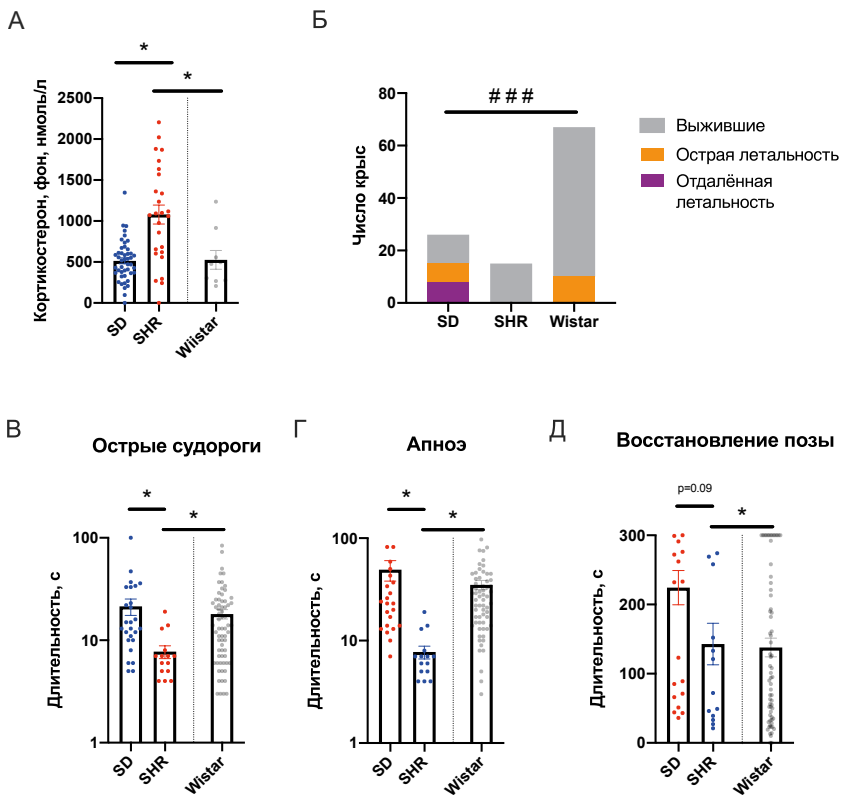


Рис. 6. Ретроспективное сравнение уровня КС (А), выживаемости (Б), продолжительности судорог (В), апноэ (Г) и восстановления позы (Д) у крыс трёх линий — SHR, SD и Wistar. У гипертензивных крыс линии SHR уровень кортикостерона был выше, а продолжительность судорог и доля умерших крыс — ниже по сравнению с обеими нормотензивными линиями. * — $p < 0,05$, тест Краскела — Уоллиса с последующим пост-хок анализом (тест Двасса — Стила — Кричлоу — Флигнера). ## — $p < 0,001$ (тест χ^2)

Литература

1. Eric M. Prager Luke R. Johnson, 2009. Stress at the Synapse: Signal Transduction Mechanisms of Adrenal Steroids at Neuronal Membranes | Science Signaling. Sci. Signal re5–re5. <https://doi.org/10.1126/scisignal.286re5>
2. Fordington, S., Manford, M., 2020. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol* 267, 3105–3111. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>
3. Gulyaeva, N.V., 2021. Glucocorticoid regulation of the glutamatergic synapse: Mechanisms of stress-dependent neuroplasticity. *Ros. Fiziol. Zhurnal im. I. M. Sechenova (SechenovPhysiol. Journal)* 518–523. <https://doi.org/doi:10.31857/S0869813921040099>
4. Gulyaeva, N.V., 2019. Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry Moscow* 84, 1306–1328. <https://doi.org/10.1134/S0006297919110087>
5. Gulyaeva, N.V., 2019. Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage | SpringerLink. *Neurochem Res* 1306–1322. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>
6. Joëls, M., Karst, H., Sarabdjitsingh, R.A., 2018. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiol (Oxf)* 223, e13066. <https://doi.org/10.1111/apha.13066>
7. Komoltsev, I., Shalneva, D., Kostyunina, O., Volkova, A., Frankevich, S., Shirobokova, N., Belikova, A., Balan, S., Chizhova, O., Salyp, O., Bashkatova, D., Kostrukov, P., Soloveva, A., Novikova, M., Gulyaeva, N., 2023. Delayed TBI-Induced Neuronal Death in the Ipsilateral Hippocampus and Behavioral Deficits in Rats: Influence of Corticosterone-Dependent Survivorship Bias? *Int J Mol Sci* 24, 4542. <https://doi.org/10.3390/ijms24054542>
8. Komoltsev, I.G., Frankevich, S.O., Shirobokova, N.I., Volkova, A.A., Onufriev, M.V., Moiseeva, J.V., Novikova, M.R., Gulyaeva, N.V., 2021. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats. *Int J Mol Sci* 22, 5883. <https://doi.org/10.3390/ijms22115883>
9. Licht, T., Sasson, E., Bell, B., Grunewald, M., Kumar, S., Kreisel, T., Ben-Zvi, A., Keshet, E., n.d. Hippocampal neural stem cells facilitate access from circulation via apical cytoplasmic processes. *eLife* 9, e52134. <https://doi.org/10.7554/eLife.52134>
10. Maggio, N., Segal, M., 2010. Corticosteroid Regulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *ScientificWorldJournal* 10, 462–469. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.48>
11. Nathalie Auphan et al., 1995. Immunosuppression by Glucocorticoids: Inhibi-

- tion of NF- κ B Activity Through Induction of I κ B Synthesis | Science. Science 286–290. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
12. Newton, R., 2000. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 55, 603–613. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.7.603>
 13. Saichan, X.; Wei, C.; Qinglong, F.; Jun, W.; Lei, X., 2016. Plasma cortisol as a noninvasive biomarker to assess severity and prognosis of patients with craniocerebral injury. *European Review* 20.
 14. Simon, R.P., 1997. Epileptic Sudden Death: Animal Models. *Epilepsia* 38, S35–S37. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06124.x>
 15. Tanriverdi, F., Schneider, H.J., Aimaretti, G., Masel, B.E., Casanueva, F.F., Kelestimur, F., 2015. Pituitary Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Clinical and Pathophysiological Approach. *Endocrine Reviews* 36, 305–342. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1065>
 16. Айдарова, В.С.; Наумова, О.В.; Кудокоцева, О.В.; Ломакин, И.; Бабийчук, В.Г., 2018. Структура Мозга Крыс Линии SHR с Генетически Детерминированной Артериальной Гипертензией. *Світ Медицини Та Біології* 115–119. <https://doi.org/doi:10.26724/2079-8334-2018-2-64-115-119>

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ БИПОЛЯРНОМ РАССТРОЙСТВЕ И УНИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИИ

**А. А. Шпак^{1,2}, М. С. Зинчук¹, М. Ю. Жанина^{1,4}, Т. А. Дружкова¹, А. Б. Гехт^{1,3},
Н. В. Гуляева^{1,4}**

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой
научно-технический комплекс Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова МЗ
РФ, Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

Согласно данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространённость биполярного аффективного расстройства (БАР) в течение жизни может достигать 2,4%. Риск совершения суицидальной попытки у лиц, страдающих БАР в 20–30 раз превышает таковой в популяции, а процент больных БАР, погибающих в результате самоубийства, достигает 6–7%.

Более чем в половине случаев заболевание начинается с депрессивной фазы (эпизода), а в случае БАР второго типа практически всегда причиной первого попадания пациента в поле зрения психиатров становится именно она. Феноменологическая схожесть депрессивных проявлений БАР и униполярной депрессии (УД), а также сложность выявления гипоманиакальных симптомов в анамнезе, объясняет гиподиагностику БАР. Неверная интерпретация состояния в качестве униполярной депрессии приводит к ошибочной терапевтической тактике, преимущественно состоящей в монотерапии антидепрессантами, которые у пациентов с БАР могут способствовать инверсии аффекта, развитию смешанных состояний, повышению риска формирования более быстрого циклического течения. Все это диктует необходимость разработки дополнительных методов дифференциации биполярной и униполярной депрессии на ранних стадиях заболевания. Поиск биомаркеров, позволяющих предсказать биполярный тип течения аффективного расстройства, проводится уже много лет, но до сих пор не дал ожидаемых результатов.

В настоящее время широкое распространение получила нейротрофическая гипотеза патогенеза депрессивных расстройств [1, 3]. Нейротрофические факторы играют ключевую роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе, выживании нейронов головного мозга, а также в процессах их адаптации к внешним воздействиям. Нейротрофические факторы разных семейств обладают широким спектром активности, но особое внимание привлекают те из них, которые влияют

на функционирование нейромедиаторных систем, включая серотонин(5HT)-ергическую и дофамин(ДА)-ергическую системы мозга.

В патогенезе депрессии наиболее полно изучена роль нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Метаболизм BDNF тесно связан с функционированием серотонинергической (5HT) системы мозга, нейрогенезом, процессами нейропластичности и изменениями в лимбической системе, в первую очередь, в гиппокампе и префронтальной коре [2, 4]. Однако многие исследования указывают на значительную роль глиального нейротрофического фактора (GDNF) в патогенезе расстройств настроения, включая БАП [5–7] и УД [7–12]. GDNF относится к семейству трансформирующих ростовых факторов β (TGF β) и считается преимущественно регулятором ДА-ергической системы. Функционально молекулярные каскады BDNF и GDNF проявляются на разном уровне и в соответствии с распределением экспрессии этих факторов в структурах мозга (экспрессия BDNF наиболее высока в гиппокампе и коре мозга, экспрессия GDNF – в стриатуме) [2]. Относительный вклад BDNF и GDNF в регуляции двух нейромедиаторных систем (5HT и ДА) тоже различна. Очевидно, что для BDNF приоритетной является 5HT-ергическая, а для GDNF — ДА-ергическая система мозга.

Выполненные ранее исследования [13–15] продемонстрировали, что нейротрофические факторы могут быть измерены в слезной жидкости (СЖ), а оценка их уровней позволяет получить дополнительную информацию при сравнении различных групп пациентов с психоневрологической патологией.

Целью исследования

Целью данного исследования была оценка уровней нейротрофических факторов в СЖ и сыворотке крови (СК) у женщин с униполярной депрессией и биполярным расстройством.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ГБУЗ НПЦ психоневрологии им. З. П. Соловьева с октября 2020 года по август 2021 года. В исследование было отобрано 60 пациентов с текущим депрессивным эпизодом: 30 женщин с униполярным депрессивным расстройством ($28,9 \pm 12,6$ лет) и 30 женщин с биполярным аффективным расстройством второго типа ($28,6 \pm 8,2$ года).

Диагноз психического расстройства был установлен психиатром с использованием русской версии Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI v 7.0.2) [16]. Критериями включения были: диагноз текущий депрессивный эпизод (сDE) (униполярная или биполярная депрессия), возраст 18 лет и старше, достаточное для анализа количество слезной жидкости, наличие информационного согласия. Критерии исключения были: когнитивные нарушения (балл менее или равный 24 по шкале Mini-Mental State Examination, MMSE) [17]; любые значимые офталь-

мологические заболевания; психотические заболевания в настоящее время или в прошлом; нарушения, связанные с алкоголем и психоактивными веществами; тяжелые сопутствующие соматические и неврологические заболевания. В процессе обследования не был исключен прием лекарственных препаратов, назначенных лечащим врачом-психиатром. Для оценки тяжести депрессии использовалась русская версия шкалы депрессии Бека — II (BDI-II) [18]. Для измерения тревожности черт и состояний использовалась русская версия шкалы тревожности Спилберга [19]. В контрольную группу были отобраны 30 женщин ($33,3 \pm 9,8$ лет) без психической и соматической патологии.

Забор стимулированной СЖ производили микроканюлей пипеточного дозатора в объеме 100–200 мкл из нижнего конъюнктивального свода одного глаза, выбранного случайным методом. Забор крови у пациентов на всех сроках обследования проводился из локтевой вены в утренние часы натощак в вакуумные системы с активатором свертывания для получения СК с последующим центрифугированием при 2000 g 15 минут. Уровень GDNF измеряли в биологических жидкостях с помощью иммуоферментного анализа (ИФА) наборами GDNF ELISA (Ray Biotech, Norcross, GA), уровни NGF и BDNF — наборами Quantikine ELISA test systems (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) в соответствии с инструкциями производителя на автоматизированном иммуоферментном анализаторе (ChemWell 2910, Awareness Technologies Inc., PalmCity, FL, USA). Уровни кортизола, тиреотропного гормона (TSH), пролактина, тестостерона измеряли в СК с использованием иммуохимического анализатора Access 2 (Beckman Coulter, USA) соответствующих наборов (Beckman Coulter, USA).

Результаты и их обсуждение

Участники исследования значимо не различались по возрасту, уровню образования и социальному положению. Показатели пациенток с БАР, оцененные по шкале депрессии Бека, были достоверно выше по сравнению с данными пациенток с УД ($p = 0,01$).

Была проведена оценка уровней нейротрофических факторов: BDNF в СК, NGF в СК и СЖ, GDNF в СК и СЖ у пациенток с БАР и УД.

При определении концентрации NGF в СК и СЖ не было найдено достоверных различий между показателями пациенток и здоровых испытуемых.

Уровень GDNF в СЖ по сравнению с показателями контрольной группы был достоверно снижен в среднем на 30% у пациенток с БАР и на 41% у пациенток с УД (рис. 1а). В СК концентрация GDNF была достоверно ниже у женщин с УД, как по отношению к здоровым испытуемым, так и по отношению к пациенткам с БАР (рис. 1б). Различий в уровне GDNF в СК у пациенток с БАР по отношению к показателям участников контрольной группы на данной когорте пациентов выявлено не было (рис. 1б). Уровень BDNF в СК у пациенток с УД и с БАР был достоверно снижен по сравнению с здоровым контролем (рис. 1в).

При поиске корреляций между показателями в СЖ и СК достоверная корреляция обнаружена только в контрольной группе и только между концентрациями GDNF в СЖ и СК (коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,45$, $P = 0,005$).

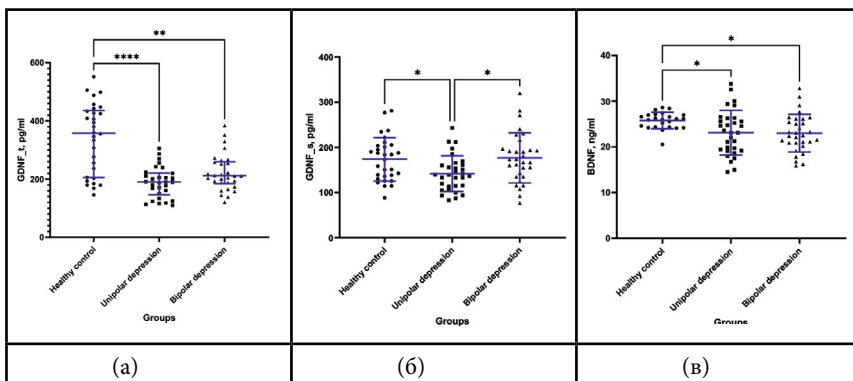


Рис. 1. Уровни GDNF в СЖ (а); GDNF в СК (б); BDNF в СК (в) в группах пациенток с УД, БАР, здорового контроля. One-way ANOVA test; post-hoc: Tukey's test; * $p < 0,05$. Kraskel — Wallis test для множественных сравнений — Dunn test. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

Результаты многочисленных исследований уровня GDNF в СК у пациентов с расстройствами настроения являются крайне противоречивыми. По данным большинства авторов у пациентов с депрессией уровень GDNF в СК был понижен по сравнению с здоровым контролем [7–10] или не отличался от него [11, 12, 20–22], что в целом согласуется с полученными результатами. Сообщалось, что у пациентов с БАР с маниакальным эпизодом уровни GDNF были либо повышены [23], либо не отличались от контрольного уровня [7], либо были снижены в депрессивном состоянии [6, 7]; повышены [22] или не отличались [7, 23] в эутимическом состоянии.

На фоне противоречивых литературных данных об уровне GDNF у пациентов с аффективными расстройствами, полученных с использованием СК, оценка его уровня в СЖ представляется высокочувствительным, неинвазивным и хорошо воспроизводимым методом исследования.

С использованием метода логистической регрессии на данной выборке пациентов были построены модели, определяющие вероятность возникновения БАР и УД, где в качестве предикторов были выбраны нейротрофические факторы. Статистически значимое влияние на вероятность развития обеих патологий оказывали изменения уровня GDNF в СЖ и BDNF в СК. Для модели, предсказывающей развитие БАР, значение псевдо R-квадрата Макфаддена равнялось 0,41, а для модели, предсказывающей развитие УД — 0,45. Эти значения указывают на то, что полученные модели хорошо соответствуют полученным данным и обладают умеренной предсказательной силой.

Анализ связей нейротрофических факторов по тесту ранговой корреляции Спирмена (таб. 1, 2) в совокупности с данными, полученными методом логистической регрессии, позволяет осторожно предполагать, что, с большой вероятностью, в развитии униполярной депрессии в большей степени задействованы система нейротрофинов, где ведущую роль играют BDNF и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Развитие биполярного расстройства, кроме нейротрофинов, в значительной степени сопряжено с системой GDNF и, возможно, тиреотропной осью, опосредованно влияющей на половую систему, что, в целом, согласуется с результатами исследований других авторов [24, 25].

Таблица 1. Корреляции между уровнями нейротрофических факторов в СЖ и СК при униполярной депрессии

параметры	униполярная депрессия (n; R; p-value)
BDNF в СК vs. NGF в СК	28; 0,38; 0,047
BDNF в СК vs. NGF в СЖ	28; 0,39; 0,042
NGF в СК vs. Cortisol в СК	28; -0,56; 0,002

Таблица 2. Корреляции между уровнями нейротрофических факторов в СЖ и СК при биполярном расстройстве

параметры	биполярное расстройство (n; R; p-value)
NGF в СЖ vs. TSH в СК	24; -0,55; 0,01
TSH в СК vs. BDNF в СК	30; 0,4; 0,03
GDNF в СЖ vs. NGF в СК	18; 0,64; 0,01

Принимая во внимание сложность регуляторных систем мозга, выдвинутые выше предположения носят заведомо упрощенный характер, но позволяют найти потенциальные опорные точки во взаимодействии нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов при развитии БАР, необходимые для планирования последующих исследований.

Выводы

1. Оценка уровня GDNF в СЖ по сравнению с определением его в СК является перспективным, неинвазивным и хорошо воспроизводимым методом исследования.
2. Уровни GDNF в СЖ и СК показали умеренную связь в контрольной группе, но не у пациентов с БАР и УД, что может свидетельствовать о существовании других значимых факторов, влияющих на содержание GDNF в СЖ у пациентов с депрессией.

3. Статистически значимое влияние на вероятность развития обеих патологий оказывали изменения уровня GDNF в СЖ и BDNF в СК. При этом предполагается, что в развитии УД больше задействована система BDNF, при развитии БАР — система GDNF.

Финансирование

Работа поддержана Автономной некоммерческой организацией «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», грант № 2412–55/22.

Литература

1. de Azevedo Cardoso T, Mondin TC, Wiener CD, Marques MB, Fucolo B de Á, Pinheiro RT, de Souza LD, da Silva RA, Jansen K, Oses JP. Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. *Neurochem Res*. 2014 Aug;39(8):1571–8. doi: 10.1007/s11064-014-1349-4. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24899094
2. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain *Biochemistry (Mosc)*. 2017 Mar;82(3):308–317. doi: 10.1134/S0006297917030099. PMID: 31991195 Review
3. Li YF. A hypothesis of monoamine (5-HT) — Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther*. 2020 Apr;208:107494. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107494. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31991195 Review.
4. Luca Colucci-D'Amato, Luisa Speranza, Floriana Volpicelli Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer *Review Int. J Mol Sci*. 2020,10, 21;21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
5. Scola, G., and Andreazza, A. C. The role of neurotrophins in bipolar disorder, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2015, 56, 122–128
6. 6. Tunçel ÖK, Sarisoy G, Çetin E, Kaynar Tunçel E, Bilgici B, Karaustaoglu A. Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode. *Turk J Med Sci*. 2020 Jun 23;50(4):985–993. doi: 10.3906/sag-1907-70. PMID: 32283906; PMCID: PMC7379459.
7. Idemoto K, Niitsu T, Hata T, Ishima T, Yoshida S, Hattori K, Horai T, Otsuka I, Yamamori H, Toda S, Kameno Y, Ota K, Oda Y, Kimura A, Hashimoto T, Mori N, Kikuchi M, Minabe Y, Hashimoto R, Hishimoto A, Nakagome K, Hashimoto K, Iyo M. Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders and lithium response. *Psychiatry Res*. 2021 Jul;301:113967. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113967. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33990070
8. Zhang X, Ru B, Sha W, Xin W, Zhou H, Zhang Y. Performance on the Wisconsin card-sorting test and serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Asia Pac Psychiatry*. 2014 Sep;6(3):302–7. doi: 10.1111/appy.12120. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24436216.
9. Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey RM, Mukhopadhyay AK. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):415–23. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.033. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23769609.

10. Tseng PT, Lee Y, Lin PY. Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan 10;40:334–9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.09.009. Epub 2012 Sep 27. Erratum in: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Mar 5;41:60. PMID: 23022671..
11. Lee BH, Hong JP, Hwang JA, Na KS, Kim WJ, Trigo J, Kim YK. Plasma glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder: a preliminary study. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Feb;28(1):45–50. doi: 10.1017/neu.2015.42. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122261.
12. Das R, Emon MPZ, Chowdhury SF, Huque S, Zahan T, Islam MR. Evaluation of Serum Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor in Bangladeshi Major Depressive Disorder Patients. *Cureus*. 2019 Nov 6;11(11): e6081. doi: 10.7759/cureus.6081. PMID: 31853432; PMCID: PMC6894901.
13. Shpak, A.A., et al., 2020. Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in patients with depression. *Neurochemical J*. 14(2), 239–242.
14. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Rider FK, Gulyaeva NV. Brain-derived neurotrophic factor in blood serum and lacrimal fluid of patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2021 Oct;176:106707. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106707. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34225232.
15. Shpak A, Guekht A, Druzhkova T, Rider F, Gudkova A, Gulyaeva N. Increased ciliary neurotrophic factor in blood serum and lacrimal fluid as a potential biomarkers of focal epilepsy. *Neurol Sci*. 2022 Jan;43(1):493–498. doi: 10.1007/s10072-021-05338-4. Epub 2021 May 24. PMID: 34031798.
16. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J. Clin Psychiatry*, 1998; 59 (suppl 20): 22–33. <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/1998/v59s20/v59s2005.aspx>
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204
18. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II). San Antonio: Psychological Corporation; 1996.
19. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R., & Jacobs, G.A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
20. Sun J, Kong L, Wu F, Wei Y, Zhu Y, Yin Z, Deng X, Jiang X, Tang Y, Wang F. Decreased plasma glial cell line-derived neurotrophic factor level in major depressive disorder is associated with age and clinical severity. *J Affect*

- Disord. 2019 Feb 15;245:602–607. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.068. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30445385.
21. Bilgiç A, ÇelikkolSadiç Ç, Kılınç İ, Akça ÖF. Exploring the association between depression, suicidality and serum neurotrophin levels in adolescents. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020 Jun;24(2):143–150. doi: 10.1080/13651501.2020.1723643. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32027188.
 22. Barbosa IG, Huguet RB, Sousa LP, Abreu MN, Rocha NP, Bauer ME, Carvalho LA, Teixeira AL. Circulating levels of GDNF in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2011 Sep 15;502(2):103–6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.07.031. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21820487.
 23. Rosa AR, Frey BN, Andrezza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2006 Oct 23;407(2):146–50. doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.026. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16959421.
 24. Chao Li, Jianbo Lai, Tingting Huang, Yuqing Han, Yanli Du, Yi Xu, Shaohua Hu. Thyroid functions in patients with bipolar disorder and the impact of quetiapine monotherapy: a retrospective, naturalistic study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2285–2290. Published online 2019 Aug 9. doi: 10.2147/NDT.S196661PMCID: PMC6691940 PMID: 31496710.
 25. Shengnan Zhao, Xu Zhang, Yaling Zhou, Hao Xu, Yuwei Li, Yuexin Chen, Bo Zhang, Xueli Sun. Comparison of thyroid function in different emotional states of drug-naïve patients with bipolar disorder. *Endocr Disord.* 2021 Oct 21;21(1):210. doi: 10.1186/s12902-021-00869-5.

СЛЕЗНАЯ ЖИДКОСТЬ КАК ИСТОЧНИК БИОМАРКЕРОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА

Я. С. Вавилина^{1,2}, А. А. Шпак^{2,3}, Т. А. Дружкова², А. Б. Гехт^{2,4}, Н. В. Гуляева^{2,5}

¹ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

⁵ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Введение

Рационализация и оптимизация клинической деятельности требует поиска новых индикаторов физиологических и патологических процессов. Важными критериями современных биомаркеров (БМ) является их легкая доступность и концентрация целевых соединений, достаточная для последующего анализа. Принимая во внимание технологическую возможность анализа незначительных объемов, особый интерес представляет слезная жидкость (СЖ) [1, 2, 3].

Существующие исследования сосредоточены на выявлении изменений состава СЖ при широком спектре заболеваний: от болезни Альцгеймера до онкологических процессов [1, 4–8]. Большое значение имеют научные данные, свидетельствующие о том, что многие биохимические процессы в тканях глаза отражают такие процессы в структурах ЦНС. Например, сетчатка и зрительный нерв являются частями центральной нервной системы, и их повреждение может вызвать как ретроградную, так и антероградную дегенерацию аксонов, а также аномальную агрегацию белка. В такой ситуации потенциальными БМ нейродегенерации могут стать молекулы в жидкости переднего сегмента глаза — водянистой влаге, и слезная пленка, которые сопоставимы с цереброспинальной (спинномозговой жидкостью, ЦСЖ) [9].

Современные биомаркеры неврологических заболеваний

Прижизненная диагностика такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА) затруднена ввиду схожих клинических проявлений с другими деменциями. Kalló и соавт. [10] выявили увеличение концентрации слезного белка ($8,8 \pm 2,9$ мкг/мкл) у пациентов с БА по сравнению с таковой в нормальном контроле ($4,4 \pm 1,4$ мкг/мкл). Кенпу и соавт. [11] обнаружили, что комбинация четырех слезных белков — липокалина-1, дермицидина, лизоцима С и лакритина — обладает чувствительностью 81% и специфичностью 77% для

БА. В дальнейшем исследовании БМ на основе микроРНК команда обнаружила фактор инициации удлинения 4E (eIF4E), уникальный белок, присутствующий только в образцах пациентов с БА. Было выявлено, что общее содержание микроРНК выше в слезах пациентов с БА, а микроРНК-200b-5p была идентифицирована как потенциальный БМ при БА. Важно отметить, что уровень микроРНК, связанных с выработкой бета-амилоида ($A\beta$) (-101a, -15a и -342) и воспалением (-125b, -146a и -34a), значительно повышается в СЖ по мере прогрессирования заболевания [12]. При этом β -амилоидный пептид (1-42) интересен как БМ на ранних стадиях заболевания [13], уровень которого коррелирует с психометрическими показателями ($p < 0,001$) и толщиной хориоидеи ($p < 0,01$) [14].

Вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после БА является болезнь Паркинсона (БП). В СЖ больных с БП повышается уровень фактора некроза опухоли [15], увеличивается концентрация олигомерных форм α -синуклеина [16] и меняется протеомный профиль [17] в целом. У больных с БП и у мышей на моделях доклинической и клинической стадий БП обнаружено повышение концентрации норадреналина в СЖ на стороне, ипсилатеральной по отношению к стороне выраженных двигательных симптомов, поэтому уровень норадреналина в СЖ можно рассматривать как перспективный БМ для ранней диагностики БП [18]. В других исследованиях продемонстрировано билатеральное снижение уровня адреналина и α -2-макроглобулина в СЖ при БП в сравнении с контрольной группой [19]. Протеомный анализ СЖ показал при БП повышение уровня белков, участвующих в функционировании лизосом: катепсина D (CATD), кислотной керамидазы (ASAH1) и динеина 1 (DYHC1) [20].

Протеом слезы может отражать биологические нарушения, связанные с рассеянным склерозом и, возможно, с другими воспалительными процессами в ЦНС. При комбинированном протеомном анализе C. Salvisberg и соавт. [21] показали, что только $\alpha 1$ -антихимотрипсин был значительно повышен в СЖ, СМЖ и сыворотке крови пациентов [22]. Коэффициент соответствия между уровнями олигоклональных полос ЦСЖ и СЖ, как предиктора перехода клинически изолированного синдрома в рассеянный склероз, составил 78,3% при коэффициенте каппа 0,58 [23, 24]. Вероятно применение исследования СЖ позволит избегать применения инвазивных люмбальных пункций, применяемых в диагностике рассеянного склероза.

Измерения уровня наиболее мощного известного сосудорасширяющего пептида CGRP, участвующего в механизме патогенеза мигрени, могут оказаться полезными в качестве клинически значимых БМ для прогнозирования ответа на терапию заболевания, включая терапию препаратами анти-CGRP моноклональных антител [25]. При этом имеющиеся данные пока не подтверждают возможности использование нейропептида в слезной жидкости в качестве БМ для диагностики заболевания или для определения его тяжести у отдельных пациентов [26].

Нейротрофические факторы в СЖ могут быть перспективными БМ при эпилепсии. Так А. Шпак и соавт. [27, 28] выявили, что низкий уровень BDNF и высокий уровень CNTF в слезной жидкости можно рассматривать как неинвазивные БМ фокальной эпилепсии. Сопутствующая депрессия не оказывала влияния на уровни BDNF и CNTF. Тем не менее, поиск БМ психических заболеваний, в т.ч. заболеваний, ассоциированных со стрессом, в СЖ пациентов можно считать перспективным направлением. Например, концентрация GDNF в СЖ может быть БМ текущего эпизода депрессии (как униполярной, так и биполярной), хотя чувствительность этого потенциального БМ может быть ниже у депрессивных пациентов с симптомами тревоги [29]. Тенденция к снижению уровня NGF и увеличению уровня BDNF была выявлена как в СЖ, так и в слюне, в исследовании эффектов стресса, проведенных Zapella и соавт. [30].

Результаты исследования с использованием различных методов оценки состава СЖ, проведенного Krajčiková и соавт. [31], показали, что потенциал БМ СЖ при большом депрессивном расстройстве достаточно высок. Потенциально анализ СЖ мог бы способствовать разработке полезного инструмента в клинической психиатрии, включая дифференциальную диагностику, мониторинг прогрессирования заболевания и результатов лечения. Mrugacz и соавт. [32] продемонстрировали, что уровни IL-6, IL-17 и TNF- α в СЖ пациентов с депрессией были выше, чем в контрольной группе. Клиническая тяжесть синдрома сухого глаза значимо коррелировала с уровнями IL-17 и TNF- α , что привело к предположению, что решающую роль в развитии тяжелого синдрома сухого глаза у пациентов с депрессией играют воспалительные цитокины, особенно IL-17 и TNF- α .

По данным ряда исследований известно, что качество сна может играть важную роль в развитии этого синдрома, влияя на секрецию слез и стабильность слезной пленки и/или косвенно усиливая тревогу и депрессию, что приводит к более выраженным симптомам, о которых сообщают сами пациенты [33]. Li и соавт. [34] в исследовании на мышах продемонстрировали, что недостаточный ночной сон повышает уровень активных форм кислорода в СЖ, при этом снижая антиоксидантную способность слезной пленки, что приводит к гиперпролиферации эпителиальных клеток-предшественников роговицы через активацию сигнального пути PI3K/AKT. Длительная депривация сна в конечном итоге приводит к раннему проявлению дефицита лимбальных стволовых клеток, что способствует развитию синдрома сухого глаза.

Заключение

Исследования СЖ перспективны для поиска БМ. Прежде чем будет доказана клиническая ценность конкретных БМ из СЖ, их аналитическая валидность должна быть оценена на предмет точности, воспроизводимости и надежности. Простота сбора и оценки СЖ потенциально может обеспечить удобный неин-

вазивный метод диагностики, легко вписывающийся в персонализированный подход к медицине, основанный на оценке рисков. Однако к настоящему времени большинство БМ из СЖ еще не готовы к рутинному использованию из-за необходимости их клинической валидации. Учитывая ряд существенных клинических преимуществ СЖ перед инвазивным биоматериалом и появляющиеся передовые технические подходы, разработанные для протеомного, липидного и метаболомного анализа СЖ [35–40], включая исследования экзосом СЖ [41] и микроРНК [42], мы полагаем, что анализ слезной жидкости станет рутинным тестом в клинике болезней мозга уже в недалеком будущем, а каждая исследованная капля слез дополнит океан современных знаний о мозге.

Исследование поддержано грантом Московского центра инновационных технологий в здравоохранении № 2412–55/22.

Литература

1. Zhou, L., Beuerman, R.W., Expert review of proteomics, 2017, vol.14, 189–91.
2. Ponzini, E., Santambrogio, C., De Palma, A., Mauri, P., Tavazzi, S., Grandori, R., *Mass Spectrom Rev*, 2022, vol. 41, 842–860.
3. Ravishankar, P., Daily, A., *Applied Sciences*, 2022, vol.12, 2884.
4. Barmada, A., and Shippy, S.A., *Eye*, 2020, vol. 34, pp. 1731–1733.
5. Feigenbaum, D., Lew, M., Janga S., Shah, M.K., Mack, W., Okamoto, C., and Hamm-Alvarez, S., *Neurology*, 2018, vol. 90 (Supplement15), S3.006AAN Enterprises.
6. Pieragostino, D., D'Alessandro, M., di Ioia, M., Di Ilio, C., Sacchetta, P., and Del Boccio, P., *Proteomics–Clinical Applications*, 2015, vol. 9, pp.169–86.
7. Hagan, S., Martin, E., and Enriquez-de-Salamanca, A., *EPMA J.*, 2016, vol.7, 15.
8. Gijs, M., Nuijts, R.M., Ramakers, I., Verhey, F., and Webers C. A., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019, vol. 60, 1744.
9. Romaus-Sanjurjo, D., Regueiro, U., López-López, M., Vázquez-Vázquez, L., Ouro, A., Lema, I., and Sobrino, T., *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol.23, 2486.
10. Kalló, G., Emri, M., Varga, Z., Ujhelyi, B., Tözsér, J., Csutak, A., Csósz É., *PLoS ONE.*, 2016, vol.11, e0158000.
11. Kenny, A., Jiménez-Mateos, E.M., Zea-Sevilla, M.A., Rábano, A., Gili-Manzanaro, P., Prehn, J.H.M., Henshall, D.C., Ávila, J., Engel, T., and Hernández, F. *Sci. Rep.*, 2019, vol.9, 15437.
12. Wijesinghe, P., Xi, J., Cui, J., Campbell, M., Pham, W., and Matsubara, J. A. *Life Sc.i Alliance.*, 2023, vol.6, e202201757.
13. Gijs, M., Ramakers, I.H.G.B., Visser, P.J., Verhey, F.R.J., van de Waenburg, M.P.H., Schalkwijk, C.G., Nuijts, R.M.M.A., and Webers, C.A.B., *Sci. Rep.*, 2021, vol.11, 22675.
14. Gharbiya, M., Visioli, G., Trebbastoni, A., Albanese, G.M., Colardo, M., D'Antonio, F., Segatto, M., and Lambiase, A., *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, 2590.
15. Çomoğlu, S.S., Güven, H., Acar, M., Öztürk, G., and Koçer, B., *Neurosci. Lett.*, 2013, vol.553, pp. 63–67.
16. Hamm-Alvarez, S.F., Okamoto, C.T., Janga, S.R., Feigenbaum, D., Edman, M.C., Freire, D., Shah, M., Ghanshani, R., Mack, W.J., and Lew, M.F., *Biomark. Med.*, 2019, vol.13, pp. 941–952.
17. Boerger, M., Funke, S., Leha, A., Roser, A.E., Wuestemann, A.K., Maass, F., Bähr, M., Grus, F., and Lingor, P., *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2019, vol.63, pp. 3–9.
18. Kim, A.R., Nodel, M.R., Pavlenko, T.A., Chesnokova, N.B., Yakhno, N.N., and Ugrumov, M.V., *Acta Naturae*, 2019, vol.11, pp. 99–103.

19. Bogdanov, V., Kim, A., Nodel, M., Pavlenko, T., Pavlova, E., Blokhin, V., Chesnokova N, and Ugrumov M., *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol.22, 4736
20. Acera, A., Gómez-Esteban, J.C., Murueta-Goyena, A., Galdos, M., Azkargorta, M., Elortza, F., Ruzafa, N., Ibarrondo, O., Pereiro, X., and Vecino, E. *Proteomes*. 2022, vol.10, 4.
21. Salvisberg, C., Tajouri, N., Hainard, A., Burkhard, P.R., Lalive, P.H., and Turck, N., *Proteomics Clin. Appl.*, 2014, vol.8, pp. 185–194.
22. Tintore, M., Rovira, A., Ri 'o, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C., Téllez, N., Perkal, H., Comabella, M., Sastre-Garriga, J., and Montalban, X., *Neurology*, 2008, vol. 70, pp. 1079–1083.
23. Calais, G., Forzy, G., Crinquette, C., Mackowiak, A., de Seze, J., Blanc, F., Lebrun, C., Heinzlef, O., Clavelou, P., Moreau, T., Hennache, B., Zephir, H., Verier, A., Neuville, V., Confavreux, C., Vermersch, P., and Hautecoeur, P., *Mult. Scler.*, 2010, vol.16, pp. 87–92.
24. Lebrun, C., Forzy, G., Collongues, N., Cohen, M., de Seze, J., and Hautecoeur, P., *Revue Neurologique*, 2015, vol.171, pp.390–393.
25. Tesfay B, Karlsson WK, Moreno RD, Hay DL, Hougaard A. «Is calcitonin gene-related peptide a reliable biochemical marker of migraine?» *Curr Opin Neurol*. 35.3 (2022): 343–352.
26. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. «Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology.» *Physiol Rev*. 94.4 (2014): 1099–142.
27. Shpak, A.A., Guekht, A.B., Druzhkova, T.A., Rider, F.K., and Gulyaeva, N.V., *Epilepsy Res.*, 2021, vol.176, 106707.
28. Shpak, A., Guekht, A., Druzhkova, T., Rider, F., Gudkova, A., and Gulyaeva, N., *Neurol. Sci.*, 2022, vol.43, pp.493–498.
29. Zinchuk, M.S., Guekht, A.B., Druzhkova, T.A., Gulyaeva, N.V., and Shpak, A.A., *J. Affect. Disord.* 2022, vol. 318, pp. 409–413.
30. Zappella, M., Biamonte, F., Balzamino, B.O., Manieri, R., Cortes, M., Santucci, D, Di Stasio, E., Rizzuto, M., and Micera, A., *Front. Psychiatry*, 2021, vol. 12, 655453.
31. Krajčíková, K., Semančíková, E., Zakutanská, K., Kondrakhova, D., Mašlanková, J., Stupák, M., Talian, I., Tomašovičová, N., Kimáková, T., Komanický, V., Dubayová, K., Breznoščáková, D., Pálová, E., Semančík, J., and Tomečková, V., *J. Psychiatr. Res.*, 2021, vol.138, pp.75–82.
32. Mrugacz, M., Ostrowska, L., Bryl, A., Szulc, A., Zelazowska-Rutkowska, B., and Mrugacz, G., *Adv. Med. Sci.*, 2017, vol.62, pp. 338–344.
33. Wu, M., Liu, X., Han, J., Shao, T., and Wang, Y., *Cornea.*, 2019, vol.38, pp. 311–317.
34. Li S, Tang L, Zhou J, Anchouche S, Li D, Yang Y, Liu Z, Wu J, Hu J, Zhou Y, Yin J, Liu Z, Li W. «Sleep deprivation induces corneal epithelial progenitor

- cell over-expansion through disruption of redox homeostasis in the tear film.»
Stem Cell Reports 17.5 (2022): 1105–1119.
35. Catanese, S., Khanna, R.K., Lefevre, A., Alarcan, H., Pisella, P.J., Emond, P., and Blasco, H., *Talanta*, 2023, vol.253, 123932.
 36. Nandi, S.K., Singh, D., Upadhyay, J., Gupta, N., Dhiman, N., Mittal, S.K., and Mahindroo, N., *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, vol.193(Pt A), pp. 838–846.
 37. Adigal, S.S., Rizvi, A., Rayaroth, N.V., John, R.V., Barik, A., Bhandari, S., George, S.D., Lukose, J., Kartha, V.B., and Chidangil, S., *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2021, vol.21, pp.767–787.
 38. Ghosh, A., and Nishtala, K., *Clin. Transl. Med.*, 2017, vol.6, 22.
 39. Hagan, S., Martin, E., and Enríquez-de-Salamanca, A., *EPMA J.*, 2016, vol.7, 15.
 40. Harkness, B.M., Hegarty, D.M., Saugstad, J.A., Behrens, H., Betz, J., David, L.L., Lapidus, J.A., Chen, S., Stutzman, R., Chamberlain, W., Perez-Blanco, M., Galor, A., and Aicher, S.A., *Ocul. Surf.*, 2023, vol.28, pp. 58–78.
 41. Hu, L., Zhang, T., Ma, H., Pan, Y., Wang, S., Liu, X., Dai, X., Zheng, Y., Lee, L.P., and Liu, F., *ACS Nano*, 2022, vol.16, pp. 11720–11732.
 42. Altman, J., Jones, G., Ahmed, S., Sharma, S., and Sharma, A., *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol.24, 3694.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В. Р. Мкртчян, В. Д. Хайкин, М. А. Гасташева

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Артериальная гипертония (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных болезней (ЦВБ) — ишемического или геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки и почечных заболеваний (1).

По данным зарубежных исследований распространенность АГ составляет 30–45% среди взрослого населения, по данным российских исследований — около 40%, в некоторых регионах она достигает 47%. В РФ распространенность АГ среди мужчин несколько выше. ССЗ и ЦВБ являются ведущими причинами смертности населения в РФ, на их долю от общего числа умерших от всех причин приходится 48% (2). По оценкам экспертов, к 2025 г. число лиц с АГ увеличится на 15–20%, достигнув около 1,6 миллиардов человек (3).

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии 2019 года, АГ определяется как синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. (1).

Термин «гипертоническая болезнь» (ГБ), предложенный Г. Ф. Лангом в 1948 г., соответствует термину «эссенциальная гипертензия» (гипертония), используемому зарубежом. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ. В силу того, что ГБ — заболевание, имеющее разные клинико-патогенетические варианты течения, в литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» используется термин «артериальная гипертония». ГБ преобладает среди всех форм АГ, ее распространенность составляет свыше 90%.

По мере совершенствования методов диагностики, удастся верифицировать все больше причин АГ, соответственно растет количество симптоматических гипертоний.

Выделяют АГ при хронических заболеваниях почек.

- Хронический гломерулонефрит.
- Хронический пиелонефрит.
- Диабетическая нефропатия.
- Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек.

- Поражение почек при системных васкулитах.
- Амилоидоз почек.
- Туберкулез почек.
- Опухоли и травмы почек.,
- Нефропатия беременных (первичная и вторичная).
- Врожденные аномалии числа, позиции, формы почек: гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз, подковообразная почка.

Вазоренальная АГ.

- Атеросклероз почечных артерий.
- Фибромышечная дисплазия почечных артерий.
- Неспецифический аортоартериит.
- Гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии.
- Врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы.

Центрогенные АГ.

- При органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения.
- При синдроме ночного апноэ.
- Интоксикация свинцом.
- Острая порфирия.

АГ при приеме лекарственных средств и воздействии экзогенных вещества, способных ее вызвать.

- Гормональные противозачаточные средства.
- Кортикостероиды.
- Симпатомиметики.
- Минералокортикоиды.
- Кокаин.
- Пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы.
- Нестероидные противовоспалительные средства.
- Циклоспорин.
- Эритропоэтин.

Кроме того выделяют **«Гипертонию белого халата»** (синонимы: «кабинетная», «офисная») — вариант АГ, при которой повышение АД (более 140/90 мм рт. ст.) отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом самоконтроля АД и/или суточного мониторирования АД показатели АД в пределах нормы.

«Эффект белого халата», является дополнительным прессорным ответом (реакцией) у пациента с АГ на измерение АД (реакция тревоги), чаще наблюдается в условиях медицинской организации. «Эффект белого халат» чаще встречается у пациентов с АГ пожилого возраста при изолированной систолической АГ (ИСАГ).

Из приведенной классификации видно, что тревожные расстройства не выделены как причины АГ.

В то же время в МКБ 11 тревожные расстройства выделены в отдельный класс (6B0) (4):

6B00 Генерализованное тревожное расстройство

6B01 Паническое расстройство

6B02 Агорафобия

6B03 Специфическая фобия

6B04 Социальное тревожное расстройство

6B0Y Другие уточненные тревожные и связанные со страхом расстройства

6B0Z Тревожные и связанные со страхом расстройства, неуточненные

Следует отметить, что АГ является симптомом большинства перечисленных тревожных расстройств, что зачастую трактуется специалистами, как эссенциальная АГ, особенно при отсутствии оценки психического статуса пациентов.

Между тем, еще в российском многоцентровом исследовании «КООРДИНАТА» значимая тревожная симптоматика была выявлена у 33% больных с АГ и 38% с ИБС, депрессивная симптоматика — у 30% с АГ и 38% больных ИБС (5). Было показано, что коморбидные ССЗ тревожные и депрессивные состояния являются причиной избыточного использования больными ресурсов здравоохранения.

Принципиально важно установить, является ли АГ заболеванием, коморбидным тревоге, или одним из проявлений тревоги. Трудности дифференциальной диагностики состоят в:

- общих механизмах патогенеза (ИБС, АГ, КС, СД и другие);
- описательном характере диагностики тревоги, депрессии (требуется объективизация — правильный выбор опросников);
- отсутствию зачастую возможности консультации психиатров;
- запаздывание диагностики тревоги и депрессии в общемедицинской сети.

Кроме того, психоэмоциональный стресс, представляя собой совокупность психологических, физиологических и поведенческих реакций человека, является весьма трудным для анализа, особенно с точки зрения доказательной медицины, из-за сложности количественных измерений его составляющих, так как они проявляются опосредованным влиянием через нейромедиаторные системы и метаболические эффекты.

На сегодняшний день отсутствует единство подходов к данной проблеме как концептуальное, так и методологическое.

Если говорить о механизмах становления АГ, то они весьма многочисленны (6) и, вероятнее всего, именно это приводит к определению АГ как синдрома, а не болезни с единым механизмом патогенеза. Механизмы формирования АГ полностью не выяснены. В то же время доказано, что гемодинамической основой повышения АД является повышение тонуса артериол, обусловленное гиперактивацией симпатической нервной системы (СНС). Основное значение имеют катехоламины (прежде всего, норадреналин) и серотонин. Их накопление в ЦНС поддерживает состояние повышенного возбуждения высших регуляторных сосудистых центров, что сопровождается повышением тонуса симпатического отдела нервной системы. Импульсы из симпатических центров передаются сложными механизмами:

1. по симпатическим нервным волокнам;
2. путем передачи возбуждения по преганглионарным нервным волокнам к надпочечникам с последующим выделением катехоламинов;
3. путем возбуждения гипофиза и гипоталамуса с последующим выделением в кровь вазопрессина.

В последующем помимо нейрогенного механизма могут дополнительно (последовательно) включаться и другие механизмы, повышающие АД, в частности, гуморальные (гормоны коры надпочечников и др.); ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС).

К гемодинамическим факторам регуляции АД относятся: ударный объем (характеристика насосной способности левого желудочка), объем циркулирующей крови, общее периферическое сопротивление сосудов и сопротивление резистивных сосудов (артериол и терминальных артерий с прекапиллярными сфинктерами), эластическое сопротивление стенок аорты и ее крупных ветвей, вязкость крови.

К среднесрочным механизмам регуляции АД относят: ренин-ангиотензиновую систему, антидиуретический гормон, капиллярную фильтрацию (при повышении АД некоторое количество жидкости проходит капиллярный барьер и проникает в интерстициальное пространство, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови).

Длительно действующие механизмы контроля АД, несмотря на то, что на их активацию требуется больше времени, вносят значительно более существенный вклад в контроль АД, чем короткодействующие системы. Основным длительно действующим механизмом регуляции АД является объемно-почечный. Повышение АД приводит к повышению экскреции соли и воды (диурез давлением). Действие АДГ не ограничивается краткосрочными эффектами регуляции АД. Этот гормон вовлечен и в механизмы долгосрочной регуляции АД, продолжая консервацию воды на протяжении всего периода действия стимула. Формирование АГ преимущественно связано с нарушением долгосрочных механизмов регуляции АД.

Система регуляции длительного действия условно может быть разделена на два контура: прессорный (в сосудах и сердце тканевые системы ренин-ангиотензиновой системы, почечная РАС, вазоконстрикторные вещества собственно эндотелия — эндотелины 1, 2 и 3) и депрессорный (система сосудистой стенки — мощный вазодилататор оксид азота, система натрийуретических пептидов и адrenomодулинов, система мозгового слоя почек — простагландины (E_2 , I_2 , A_2 , F_2) и калликреин-кинины, в ЦНС — имидазолиновые, дофаминергические, серотониновые и альфа₂-адренорецепторы, а также мозговые натрийуретические пептиды).

Элементы прессорного контура (особенно альдостерон) стимулируют выработку в стенке сосудов коллагена и способствуют развитию труднообратимых морфологических изменений в сосудах — ремоделированию.

Ремоделирование сосудов в свою очередь становится морфологической основой АГ. Аналогичные структурные изменения, происходящие в стенке сердца, способствуют повышению жесткости миокарда и развитию диастолической дисфункции.

При ГБ необходимо также учитывать ослабление механизмов, которые оказывают депрессорное действие (депрессорных барорецепторов и депрессорных механизмов длительной регуляции).

Нарушение соотношения активности прессорных и депрессорных систем приводит к развитию АГ.

Установлено, что скорость распространения пульсовой волны не зависит от скорости движения крови, а определяется преимущественно величиной кровяного давления и эластичностью стенок сосудов. Так, у людей молодого возраста при нормальном АД линейная скорость течения крови по артериям не превышает 0,3–0,5 м/с, тогда как скорость распространения пульсовой волны достигает 9 м/с. Уровень АД подчинен суточным ритмам и может изменяться под действием различных факторов более чем на 50 мм рт. ст.

К установленным механизмам формирования тревоги относятся: снижения бензодиазепиновых взаимодействий в различных отделах центральной нервной системы (фронтальных отделах коры, гиппокампе, миндалевидном теле, гипоталамусе) (7), снижение числа ГАМК-А-рецепторов в гиппокампе и коре головного мозга в ответ на неблагоприятные стимулы (8), особая значимость кортикотропин-рилизинг гормона (кортиколиберина, КРГ) в адаптации к стрессам и в формировании тревоги (9), в экспериментальных исследованиях показана роль холецистокининовой системы (10, 11).

Длительное время основная роль в патогенезе тревоги отводилась нарушениям норадренергической системы (12, 13) и имеются доказательства участия серотониновой системы (14, 15, 16, 17).

Как видно из приведенных данных о механизмах патогенеза АГ и тревожных расстройств, при них имеет место большое количество сходных патологиче-

ских процессов, которые могут приводить к АГ, как симптому при тревожных расстройствах.

Проведение дифференциальной диагностики между АГ как самостоятельным заболеванием или АГ как симптомом тревожных расстройств, а также их возможной коморбидностью является сложнейшей проблемой, требующей разработки четких диагностических критериев. Это особенно важно для правильного выбора медикаментозной терапии, когда речь идет о выборе противотревожных или антигипертензивных препаратов или необходимости их комбинации.

Литература

1. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). URL: <https://rosstat.gov.ru/emiss> (30.11.2021)
3. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of world wide data // *Lancet*. 2005; 365: 217–223]
4. [https://www.who.int/news/item/11-02-2022-who-s-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)-comes-into-effect](https://www.who.int/news/item/11-02-2022-who-s-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)-comes-into-effect):11 February 2022 Department alnews
5. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Ромасенко Л. В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования // *Кардиология*. 2007. № 3. С. 28–37
6. Gauer, R. Severe Asymptomatic Hypertension: Evaluation and Treatment / R. Gauer // *American Family Physician*.— 2017.— Vol. 95 (8).— P. 492–500. PMID: 28409616]
7. По материалам воршкопа, проведённого 3 марта 2016 г. в рамках проекта «Наука вне себя». Карпович Екатерина г. Минск (Беларусь) «Нейрофизиология тревожного реагирования 2: научный буддизм и когнитивно-поведенческая терапия» 22.03.2016г
8. А.С.Аведисова. История классификации тревожных расстройств и концепций возникновения тревоги. Пограничные психические расстройства: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. М.2014.С.111–133.)
9. Пол, Уильям Э. (сентябрь 1993 г.). «Инфекционные болезни и иммунная система». *Научный американец*. 269 (3):907. Бибкод:1993SciAm.269c.90P. doi:10.1038/scientific american 0993-90.PMID8211095
10. Rehfeld JF, VanSolinge WW. Co-transcription of the gastrin and cholecystokinin genes with selective translation of gastrin mRNA in a human gastric carcinoma cell line. *FEBS Letters*, 1992, 309: 47–50
11. DeMontigny C. Cholecystokinin in tetrapeptide in ducspanic-like attacks in healthy volunteers. *ArchGenPsychiatry*, 1989, 46: 511–517]
12. Kennedy JL, Bradwein J, Koszicky D etal. Investigation of cholecystokinin system genes in anxiety disorders. *Mol Psychiatr* 1999; 4: 284–5.
13. Munjack DJ, Baltazar PL, DeQuattro V et al. Generalized anxiety disorder: some biochemical aspects // *Psychiatry Res*. 1990. № 32. P. 35–43.
14. Garvey MJ, Noyes R, Woodman C et al. Relationship of generalized anxiety

- symptoms to urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillymandelic acid // *Psychiatry Res.* 1995. Vol.57. P. 1–5.
15. Van Praag HM. Anxiety and increased aggression as pacemakers of depression // *Acta Psychiatr Scand.* 1998. Vol. 98 (Suppl. 393). P. 81–88.
 16. Jetty PV, Charney DS, Goodard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; Vol.24.P.75–98.
 17. О.В. Григорова, Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств © *Journal of Neurology and Psychiatry* 2019, vol. 119, no 10, pp. 111–120 <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101111>.

АССОЦИАЦИИ ОБЪЕМОВ КОРКОВЫХ И ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С РАЗВИТИЕМ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

М. Ю. Жанина^{1,2}, Т. А. Дружкова¹, Н. В. Иерусалимский^{1,2},
Е. В. Владимиров³, Н. Н. Еремина³, Н. В. Гуляева^{1,2}

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Постинсультные когнитивные нарушения (ПКН) и постинсультные депрессивные расстройства (ПДР) являются одной из наиболее распространённых причин инвалидизации и неэффективной реабилитации пациентов (He A. et al., 2023). Причины развития когнитивных и аффективных расстройств у пациентов после ишемического инсульта (ИИ) легкой и средней степеней тяжести без серьезных неврологических последствий до сих пор остаются малоизученными. Вместе с тем, исследование патогенеза таких нарушений у пациентов на фоне неврологического восстановления представляется важным для понимания причин их развития и необходимым для разработки стратегий профилактики их лечения. Ранее было показано, что в патогенезе этих нарушений задействованы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО), симпатoadренальная медуллярная система (САМС), а также медиаторы воспаления (Zhanina M. Y. et al., 2022).

Предполагается, что ИИ, сам по себе сильный стрессорный фактор, запускает изменения в функционировании указанных систем. При этом актуальная стрессорная нагрузка после ИИ складывается из нескольких составляющих. Основными из них являются: уровень стресс-реактивности самого индивида, негативный опыт («накопленный стресс»), предшествующий наступлению инсульта, на фоне которого произошел инсульт и переживаемый стресс в ранний период после повреждения мозга, когда пациент испытывает физические и психологические страдания. При этом оценить влияние каждого из перечисленных факторов на развитие постинсультных психоневрологических нарушений сложно.

Известно, что когнитивные и/или аффективные нарушения развиваются далеко не у всех людей, переживших инсульт. Принципиально важным для их возникновения могут оказаться уже имеющиеся изменения в функционировании стрессреализующих систем, предшествующие инсульту. В этом случае фокальное

повреждение мозга будет выступать серьезным, но дополнительным стрессорным фактором, потенцирующим уже существующие нарушения, согласно, так называемой, теории «двух хитов» (Georgopoulos A. P. et al., 2019; Davis J. et al., 2016). Оценить предпосылки развития постинсультных нарушений, включая степень активации стрессреализующих систем у пациентов, предшествующих инсульту, достаточно сложно. Одним из немногих доступных косвенных методов такой оценки в настоящее время является ретроспективное определение уровня кортизола в волосах (Pochigaeva K. et al., 2017; Assayag E. B. et al., 2017). В связи с этим, любая информация, позволяющая выявить наличие предшествующих изменений в структурах головного мозга, связанных с функционированием стрессреализующих систем, у пациентов с ИИ, представляется крайне важной.

Хорошо известно, что активация ГНО практически всегда сопровождается выбросом избыточного количества глюкокортикоидов (кортизола) и приводит к повреждению структур лимбической системы головного мозга, в частности, гиппокампа, имеющего очень высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов (Gulyaeva N. V., 2019). Повреждение гиппокампа, ассоциированного с формированием памяти и эмоций, может быть ключевым звеном в развитии ПКН и ПДР. Морфометрический анализ корковых и лимбических структур мозга, проведенный в первые несколько дней после ИИ у пациентов, имеющих последующие когнитивные и/или аффективные нарушения и не имеющих их, позволил бы ретроспективно оценить и сравнить их параметры. Кроме гиппокампа, в настоящее морфометрическое исследование были включены: энторинальная кора, которая является основной входной и выходной частью гиппокампа и отвечает за формирование кратковременной памяти (Witter M. P. et al., 2017; Fransen E., 2005); миндалина, которая преимущественно участвует в формировании эмоций (Janal P. H. et al., 2015); супрамаргинальная извилина, расположенная в теменной доле, являющаяся частью соматосенсорной ассоциативной коры и отвечающая преимущественно за когнитивные функции (речь и ориентация) (Gazzaniga M. et al., 2009); височный полюс, ассоциированный с когнитивными функциями и тесно взаимодействующий с гиппокампом (Herfurth K. et al., 2010; Irish M. et al., 2013); средняя височная извилина, участвующая в обработке речи и семантической памяти (Onitsuka T. et al., 2004); передняя поясная кора, имеющая ассоциативные связи с лимбической системой и префронтальной корой, и, таким образом, играющая важную роль в интеграции аффективных и когнитивных функций (Stevens F. L. et al., 2011).

Цель исследования

Поиск ассоциаций относительных объемов корковых и лимбических структур мозга, исследованных в острый период, с развитием когнитивных и аффективных нарушений после ИИ легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 23 пациента (18 мужчин, 5 женщин, средний возраст 57 ± 11 лет), проходившие лечение в ГБУЗ им. Кончаловского, соответствующие следующим критериям включения: возраст 45–80 лет; ишемический инфаркт головного мозга (ИИ) полушарной локализации, не затрагивающий лимбические структуры; легкая и средняя тяжесть ИИ; поступление в стационар не позже 48 часов после ИИ. Критериями исключения были: наличие инсульта, черепно-мозговой травмы в анамнезе с остаточными очаговыми изменениями на КТ/МРТ; наличие когнитивных и депрессивных нарушений в анамнезе; острые и хронические соматические и гормональные заболевания; алкогольная или наркотическая зависимость.

Социально-демографические сведения, анамнез заболевания и жизни были собраны у пациентов после ИИ в период первичной госпитализации. Пациенты находились под динамическим наблюдением врача-невролога и психиатра в течение 1 года. Оценка неврологических, психиатрических и когнитивных показателей состояния испытуемых проводилась на 1-е, 30-е, 180-е и 365-е сутки после ИИ с использованием следующих шкал: шкала Национального Института Здравоохранения США (The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) (Lyden P., 2017); монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Nasreddine Z. S. et al., 2005); госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and depression Scale, HADS) (Zigmond A. S. et al., 1983); шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) (Beck A. T. et al., 1961); шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM) (Hamilton, M., 1960).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым включенным в исследование испытуемым.

Забор крови у пациентов на всех сроках обследования проводился из локтевой вены в утренние часы натощак в вакуумные системы с активатором свертывания для получения сыворотки крови с последующим центрифугированием при 2000 g 15 минут при 4 °C. Забор слюнной жидкости производился в пробирки с низкой адгезией SaliCap (IBL, Sweden) в количестве около 1 мл в период с 14 до 15 часов. Пробы со слюнной жидкостью центрифугировали при 2000 g в течение 15 минут. Образцы волос собирали с затылочной части головы, 1–2 см от корня (уровень кортизола в которых соответствует примерно 1 месяцу до исследования) и хранили до экстракции кортизола в отдельных герметичных пластиковых контейнерах. Экстракцию кортизола проводили как было описано ранее (Pochigaeva K. et al., 2017). Уровни исследуемых параметров сыворотки крови (кортизол, ИЛ-6), слюнной жидкости (кортизол) и волос (кортизол) оценивались на 1-е, 30-е, 180-е и 365-е сутки после ИИ с использованием иммунохимического анализатора Access2 (Beckman Coulter, USA) соответствующих наборов (Beckman

Coulter, USA). Активность α -амилазы слюны измеряли в те же сроки при помощи кинетического колориметрического метода на биохимическом анализаторе ILAB Aries (Instrumentation Laboratory, USA).

MPT головного мозга проводили на сканере с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с использованием импульсных последовательностей: FLAIR T2 ax, FLAIRcor, T2 PROPELLER ax, T2* ax, DWI 1000 бах, 3-рIT2* FGRE, IR-FSPGR-3DT1 ax в острый период и на 30-е сутки после ИИ. Для получения анатомического изображения использовали последовательность IR-FSPGR-3DT1 ax (TR = 7 мс, TE = 3 мс, матрица реконструкции — 256 × 256, толщина слоя 1 мм, FoV = 90, flipangle = 12, расстояние между срезами — 1 мм). Определение морфометрических характеристик структур головного мозга выполняли по данным T1-взвешенных изображений с помощью пакета программ FreeSurfer 7.2.0. В ходе предобработки и анализа были проведены стандартные манипуляции, такие как автоматическая трансформация в пространстве Талайраха, реконструкция коры ГМ, сегментация белого и серого вещества кортикальных и субкортикальных структур. Относительные объемы структур были рассчитаны следующим образом: относительный объем структуры (относительные единицы) = (абсолютный объем структуры / полный внутрочерепной объем) × 1000.

Статистический анализ был проведен в программе STATISTICA 10.0 и в Graph Pad Prism version 9.4.1. software. Для оценки значимости факторов, влияющих на развитие постинсультных психоневрологических нарушений, использовался метод логистической регрессии. Нормальность распределения определяли при помощи теста Шапиро — Уилка. Для сравнения двух несвязанных выборок был использован t-тест Стьюдента или тест Манна — Уитни. Для сравнения двух связанных выборок был применен t-тест Стьюдента или тест Вилкоксона. Результаты на графиках представлены как среднее и стандартная ошибка среднего, либо как медиана и размах. Корреляции считали при помощи теста Спирмена. При $p < 0,05$ различия считали достоверными; при $p < 0,1$ различия считали на уровне тенденции к достоверности.

Результаты

1. Характеристика когорты пациентов

Проведенное обследование выявило, что у 65% пациентов очаг ИИ локализовался в средней мозговой артерии, у 35% — в задней мозговой артерии, преимущественно с правой стороны (57%). В анамнезе 87% пациентов имели сопутствующую артериальную гипертензию, 17% — сопутствующую дислипидемию. Последующие постинсультные когнитивные и /или афферентные нарушения были обнаружены у 65% испытуемых. По результатам психометрического тестирования и оценке врача-психиатра постинсультное когнитивное нарушение было выявлено у 57% обследованных пациентов, постинсультное

депрессивное расстройство наблюдалось у 26% обследованных пациентов уже на 30-е сутки после ИИ.

При проведении тетракорической корреляции среди пациентов с постинсультными когнитивными и аффективными нарушениями и без них с сопутствующими соматическими заболеваниями были обнаружены положительные достоверные корреляции между возникновением постинсультных нарушений и артериальной гипертензией ($r = 0,62$; $p = 0,049$) и с дислипидемией ($r = 0,84$; $p = 0,03$).

В ходе исследования пациенты были условно разделены на четыре подгруппы: пациенты без ПКН, пациенты с ПКН, пациенты без ПДР, пациенты с ПДР. Методом логистической регрессии была проведена оценка влияния пола, возраста пациентов, а также локализации и латерализации инсульта на развитие когнитивных и/или аффективных постинсультных нарушений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для исследованной когорты влияние указанных параметров было статистически не значимо. При сравнении групп пациентов с ПКН и без ПКН были получены следующие статистические данные: пол ($p = 0,77$), возраст ($p = 0,31$), локализация инсульта ($p = 1$), латерализация инсульта ($p = 0,69$). При сравнении групп пациентов с ПДР и без депрессивной симптоматики были получены следующие статистические данные: пол ($p = 0,36$), возраст ($p = 0,08$), локализация инсульта ($p = 1$), латерализация инсульта ($p = 0,13$).

Результаты тестирования по шкале NIHSS показали, что неврологический статус статистически не различался между группами пациентов с постинсультными нарушениями и без постинсультных нарушений на всех сроках обследования.

При этом была найдена достоверно значимая динамика у всех пациентов с 1-х до 365 суток после ИИ (таб. 1, рис. 1).

Таблица 1. Результаты тестирования пациентов по шкале NIHSS

Дни после ИИ	Пациенты с ПКН (mean \pm SD), N = 13	Пациенты без ПКН (mean \pm SD), N = 10	p-value	Пациенты с ПДР (mean \pm S D), N = 6	Пациенты без ПДР (mean \pm SD), N = 17	p-value
1	5,2 \pm 2,2	7,3 \pm 6,5	0,93	8,2 \pm 7,0	4,4 \pm 1,7	0,33
3	2,9 \pm 2,2	4,0 \pm 2,2	0,23	4,2 \pm 1,3	2,6 \pm 2,1	0,15
7	2,7 \pm 2,3	2,6 \pm 2,1	0,98	3,8 \pm 1,5	2,4 \pm 2,3	0,1
14	2,6 \pm 2,3	2,6 \pm 2,1	0,98	3,7 \pm 1,5	2,4 \pm 2,3	0,1
30	1,5 \pm 1,6	2,0 \pm 1,8	0,52	1,8 \pm 1,5	1,8 \pm 1,9	0,75
180	1,2 \pm 1,4	1,0 \pm 0,8	0,97	1,2 \pm 0,9	1,1 \pm 1,4	0,69
365	1,4 \pm 1,4	0,6 \pm 0,5	0,20	1,2 \pm 0,8	0,8 \pm 1,2	0,37

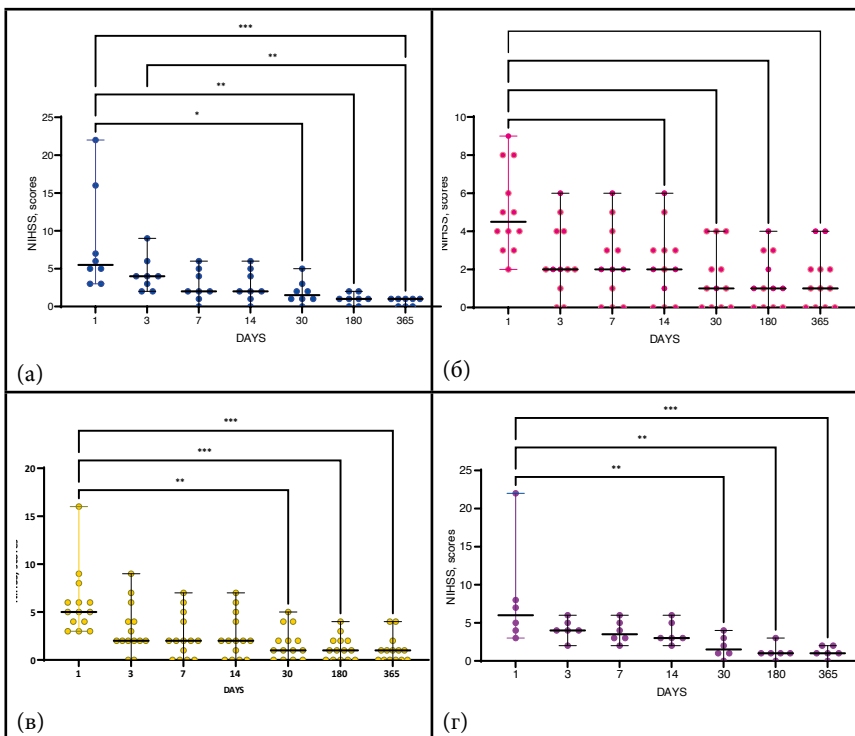


Рис. 1. Динамика изменения показателей NIHSS в группах без постинсультного когнитивного (а) и с когнитивным снижением (б), а также в группах без постинсультного депрессивного расстройства (в) и с депрессивным расстройством (г). Статистические различия между временными точками оценивались с помощью Friedman test с помощью анализа теста post-hoc Dunn's test: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

2. Сравнение показателей пациентов, с наличием и отсутствием постинсультных когнитивных нарушений

2.1. Психометрические показатели

Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели пациентов с ПКН и без ПКН, различались между собой по шкале MoCA, начиная уже с 7-х суток после инсульта, и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2а). При этом в группе пациентов с ПКН, отсутствовала динамика изменения когнитивного статуса в течение года после инсульта, в то время как в группе без ПКН отмечалось улучшение когнитивных функций уже на 30-е сутки после инсульта (рис. 2а). По психоневрологическим шкалам, оценивающим депрессивное расстройство, группы достоверно не различались (рис. 2 б, в, г).

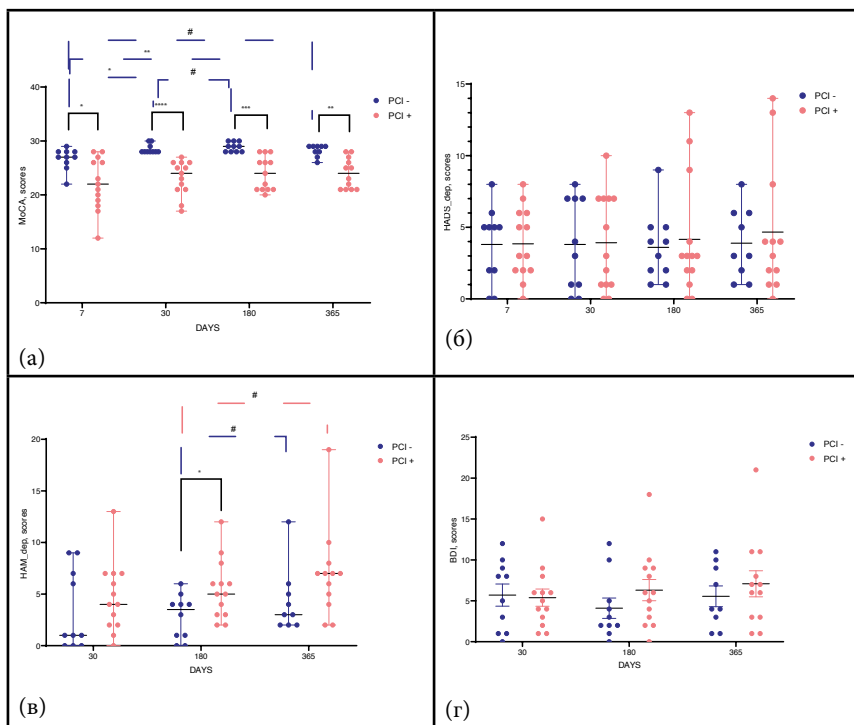


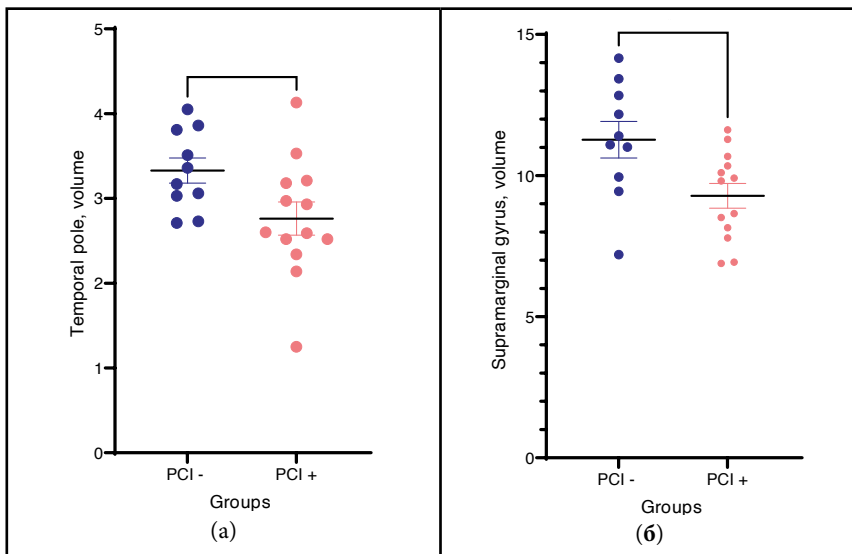
Рис. 2. Сравнение групп с постинсультными и без постинсультных когнитивных нарушений между собой в каждый момент времени и в динамике для каждой из групп с использованием шкал: MoCA (а), HADS (б), HAM (в), BDI (г). Статистические различия между группами оценивали по критерию Манна–Уитни для MoCA, HADS, HAM и по непарному t-критерию для шкалы BDI: # $p < 0,1$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Статистические различия динамики оценивали по критерию Вилкоксона для MoCA, HADS, HAM и парному t-критерию для шкалы BDI: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

2.2. Биохимические показатели

При сравнительном исследовании динамики изменения биохимических показателей у пациентов с выявленными ПКН и без ПКН были получены следующие результаты. Динамика изменения уровня α -амилазы слюны, косвенно характеризующей функциональное состояние САМС и отражающей уровень норадреналина (Nater U. M. et al., 2009) достоверно не различалась между сравниваемыми группами на протяжении всего срока наблюдения. У пациентов обеих групп активность α -амилазы слюны была снижена в острый период, достоверно возросла к 30-м суткам после ИИ и далее не изменялась.

При оценке уровня кортизола в волосах, ретроспективно характеризующего накопленную стрессорную нагрузку (Assayag E. V. et al., 2017), была отмечена разная динамика изменения показателя при сравнении групп пациентов с ПКН и без ПКН. У всех пациентов концентрация кортизола в волосах достоверно снижалась на 180-е сутки после ИИ по сравнению с его уровнем до ИИ, а также по сравнению с острым периодом после инсульта. При этом у пациентов без ПКН уровень кортизола далее не изменялся до конца срока наблюдения, а у пациентов с ПКН повторно возрастал к году до уровня острого периода.

2.3. Морфометрические показатели



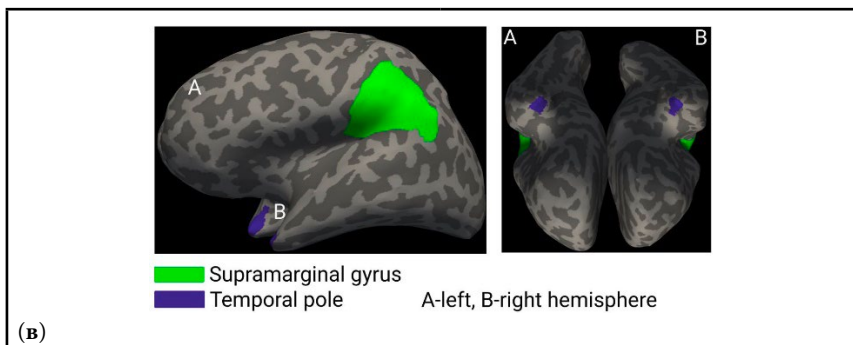


Рис. 3. Сравнение объемов височного полюса (а) и супрамаргинальной извилины (б) между группами с когнитивными нарушениями и без них. Статистические различия между группами оценивали по непарному *t*-критерию: * $p < 0,05$. Визуализация значимых структур мозга (в)

Сравнение относительных объемов структур головного мозга, проведенное в острый период после ИИ, показало, что у пациентов с ПКН относительные объемы височного полюса (рис. 3а) и супрамаргинальной извилины (рис. 3б) были достоверно меньше по сравнению с пациентами с отсутствием ПКН.

При этом были найдены положительные корреляции объемов супрамаргинальной извилины и височного полюса со шкалой МоСА, как на 30-е сутки после ИИ (R ; p -value 0,49; 0,02 и 0,45; 0,03, соответственно), так и на 365-е сутки после ИИ (R ; p -value 0,42; 0,06 и 0,44; 0,05; соответственно).

2.4. Факторы, повышающие вероятность развития ПКН

При проведении анализа множественной логистической регрессии в модель были включены предикторы, которые в совокупности оказывали наибольшее влияние на развитие ПКН (рис. 4). Ими оказались: более низкие показатели объемов супрамаргинальной извилины ($\beta_0 = 3,41$; $\beta = -0,99$; $p = 0,047$) и височного полюса ($\beta_0 = 3,41$; $\beta = -3,12$; $p = 0,06$), а также повышенный уровень кортизола в волосах на 1-е сутки после ИИ, который косвенно отражал накопленную стрессорную нагрузку, в течение последнего месяца до ИИ ($\beta_0 = 3,41$; $\beta = -0,05$; $p = 0,08$). PseudoR² для данной модели был равен 0,51.

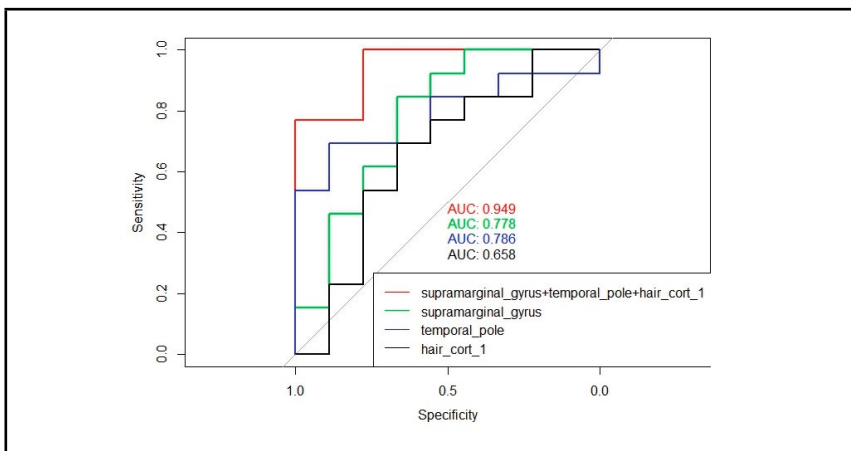


Рис. 4. Множественная логистическая регрессия и ROC-анализ предикторов, влияющих на развитие постинсультных когнитивных нарушений

2.5. Корреляционный анализ

При анализе корреляций относительных объемов корковых и лимбических структур головного мозга с уровнями биохимических параметров, отражающих функционирование ГНО и САМС, были получены следующие результаты. У пациентов с ПКН была найдена статистически значимая отрицательная корреляция между относительным объемом височного полюса с уровнем ИЛ-6 на 1-е и 30-сутки ($R = -0,62, -0,66$; $p = 0,04, 0,02$), а также с уровнем α -амилазы слюны на 365-е сутки после инсульта ($R = -0,76$, $p = 0,01$). В то же время у пациентов без ПКН были выявлены отрицательная корреляция относительного объема височного полюса с уровнем кортизола в волосах на 1-е и на 30-е сутки ($R = -0,68, -0,7$; $p = 0,04, 0,04$) и положительная корреляция с уровнем кортизола в слюне на 30-е сутки ($R = 0,87$; $p = 0,003$).

3. Сравнение показателей пациентов, не имеющих и имеющих постинсультное депрессивное расстройство

3.1. Психометрические показатели

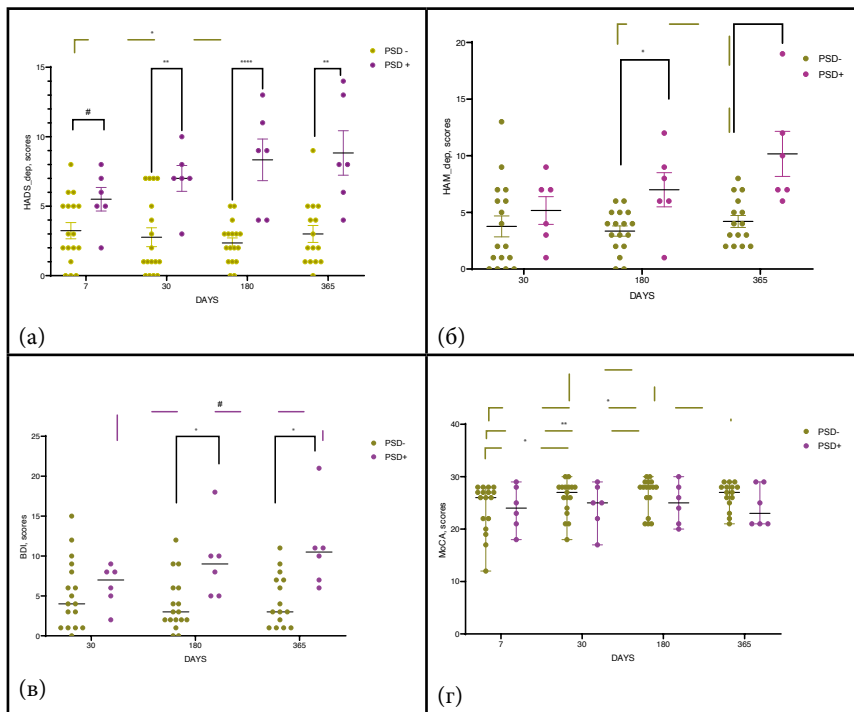


Рис. 5. Сравнение групп с постинсультным и без постинсультного депрессивного расстройства между собой в каждый момент времени и в динамике для каждой из групп с использованием таких шкал как: HADS (а), HAM (б), BDI (в), MoCA (г). Статистические различия между группами оценивали по непарному *t*-критерию по шкалам HADS и HAM и по критерию Манна — Уитни для BDI и MoCA: # $p < 0,1$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$. Статистические различия динамики оценивали по парному *t*-критерию для HADS, HAM и по критерию Вилкоксона по шкалам BDI и MoCA: # $p < 0,1$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Согласно показателям шкал HADS, HAM, BDI, оценивающих психоэмоциональный статус, группы пациентов с ПДР и без ПДР достоверно различались между собой уже на 30-е сутки после инсульта по шкале HADS (рис. 5а) и на 180-е сутки по шкалам HAM и BDI (рис. 5 б, в). По шкале MoCA достоверных различий между группами обнаружено не было, но наблюдалась положительная динамика в группе пациентов без ПДР, начиная с 30-х суток после инсульта (рис. 5 г).

3.2. Биохимические показатели

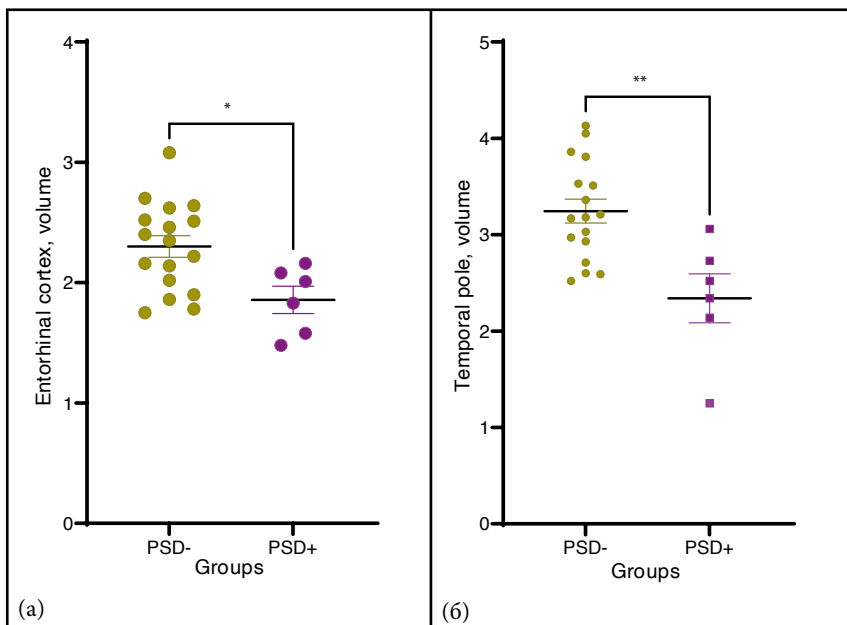
Результаты исследования динамики изменения биохимических параметров показали, что уровень α -амилазы слюны у пациентов с ПДР достоверно не изменялся на протяжении всего периода исследования по сравнению с первыми сутками после ИИ, но при этом был значимо выше показателей пациентов без выявленной депрессивной симптоматики, как на 1-е сутки, так и через год после ИИ.

У пациентов без ПДР активность α -амилазы слюны была понижена в острый период, достоверно возрастала к 30-м суткам после ИИ и далее не изменялась.

Уровень ИЛ-6 у пациентов с ПДР был достоверно выше показателей пациентов без ПДР в течение всего периода наблюдения.

3.3. Морфометрические показатели

Исследование структур головного мозга, проведенное в острый период после ИИ, показало, что относительный объем энторинальной коры, височного полюса и гиппокампа были достоверно меньше у пациентов с ПДР по сравнению с пациентами без ПДР (рис. 6). При этом были выявлены отрицательные корреляции показателей шкал, оценивающих депрессию, с объемом височного полюса, начиная с 7-х суток после инсульта, с объемом гиппокампа — начиная с 30 суток после инсульта, с объемом энторинальной коры — начиная с 180 суток после инсульта.



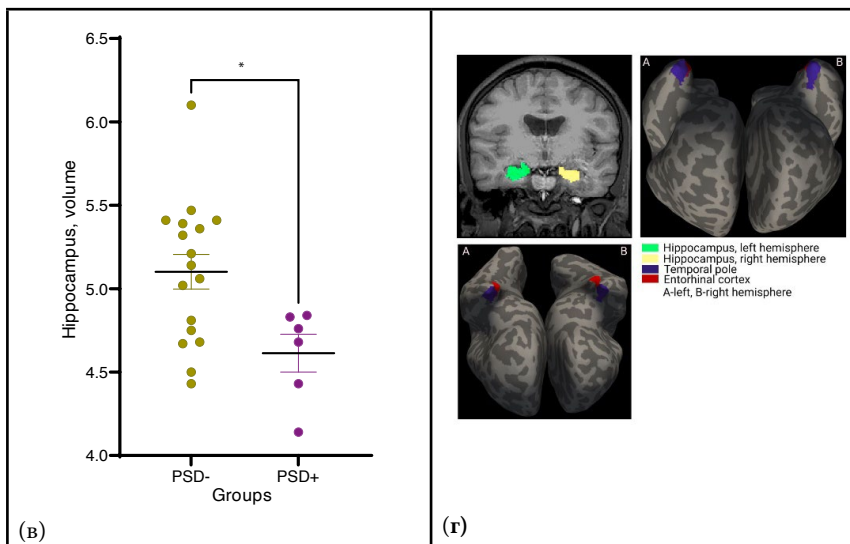


Рис. 6. Сравнение объемов энторинальной коры (а), височного полюса (б) и гиппокампа (в) между группами с когнитивными нарушениями и без них. Статистические различия между группами оценивали по непарному *t*-критерию: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Визуализация значимых структур мозга (г)

3.4. Факторы, повышающие вероятность развития ПДР

При проведении анализа множественной логистической регрессии было показано, что наибольшую вероятность развития ПДР имели пациенты с более низким показателем объема височного полюса ($\beta_0 = 10,9$; $\beta = -4,27$; $p = 0,04$; $\text{pseudoR}^2 = 0,42$) и повышенной активностью α -амилазы слюны ($\beta_0 = -3,55$; $\beta = 2,68$; $p = 0,02$, $\text{pseudoR}^2 = 0,4$) (рис. 7).

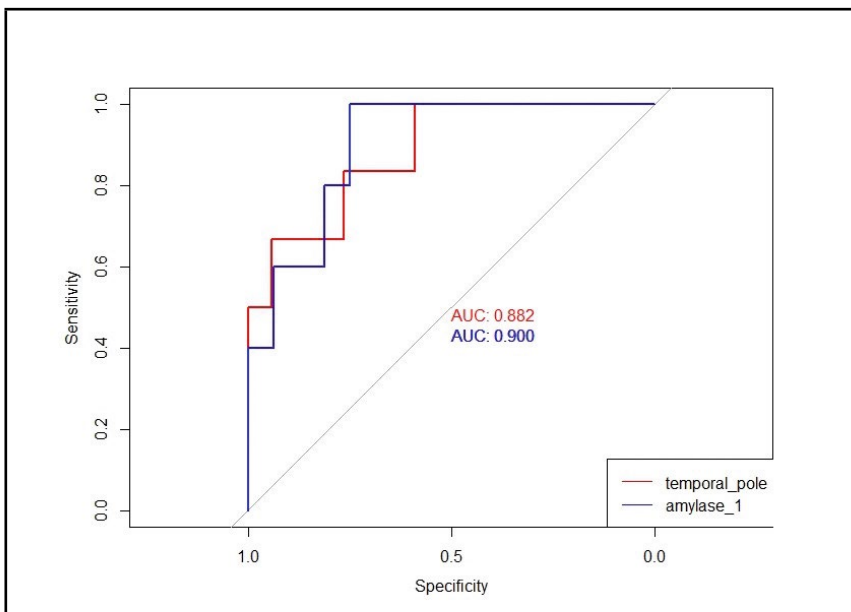


Рис. 7. Множественная логистическая регрессия и ROC-анализ влияния изменения объема височного полюса и уровня α -амилазы на развитие постинсультной депрессии

3.5. Корреляционный анализ

При анализе корреляций относительных объемов корковых и лимбических структур головного мозга с уровнем биохимических параметров, отражающих функционирование ГНО и САМС, были получены следующие результаты. Так, в группе пациентов с ПДР была выявлена отрицательная корреляция относительного объема энторинальной коры с уровнем кортизола в волосах на 1-е сутки после инсульта ($R = -0,9$; $p = 0,04$) и положительная корреляция — на 365-е сутки после инсульта ($R = 0,83$; $p = 0,04$). При этом в группе пациентов без ПДР была найдена отрицательная корреляция между относительным объемом энторинальной коры и уровнем кортизола в волосах на 30-е сутки ($R = -0,64$; $p = 0,01$), между относительным объемом височного полюса и уровнем кортизола в слюне на 1-е сутки ($R = -0,5$, $p = 0,049$) и между относительным объемом гиппокампа и уровнем кортизола в волосах на 1-е сутки после инсульта ($R = -0,48$; $p = 0,0496$). Положительная корреляция в данной группе пациентов была выявлена также между относительным объемом энторинальной коры и уровнем α -амилазы на 1-е сутки ($R = 0,51$; $p = 0,04$) и с ИЛ-6 на 365-е сутки после ИИ ($R = 0,67$; $p = 0,02$), между относительным объемом височного полюса и уровнем α -амилазы на 1-е сутки после ИИ ($R = 0,63$; $p = 0,01$).

Обсуждение

Известно, что существует множество факторов риска возникновения ИИ. Среди них выделяют немодифицируемые факторы риска, такие как: возраст, пол, семейный анамнез, этническая принадлежность (Arboix A. et al., 2008; Dichgans M., 2007; Furie K. L. et al., 2011), и модифицируемые факторы риска, такие как: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, психологический стресс, курение и др. (Mancia G., 2011; Arboix A. et al., 2006; Arboix A. et al., 2010; Hurtado-Alvarado G. et al., 2016).

Многократно показано, что модифицируемые факторы риска часто являются причиной системного хронического воспаления (Xiao L. et al., 2020; Sorriento, D., et al., 2019), которое способно приводить к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (Elwood E. et al., 2017) и развитию последующего нейровоспаления (Witter M. P. et al., 2017; Aktas O. et al., 2007).

Системное хроническое воспаление практически всегда связано с активацией стрессреализующих систем организма (Besedovsky H. et al., 1986; Nance D. M. et al., 2007). В частности, неоднократно показано, что продукты активации ГГНО запускают разные процессы: например, кортикотропинрилизинг гормон вызывает активацию микроглии; адренкортикотропный гормон может ингибировать активность иммунных клеток и оказывать противовоспалительное действие; глюкокортикоиды и минералокортикоиды могут связываться с глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами, тем самым играя важную роль в центральном воспалительном ответе. В зависимости от распределения этих рецепторов воспаление может запускаться в разных областях мозга (Herman J. P. et al., 2012; Reichmann F. et al., 2015), затрагивая, в первую очередь, наиболее чувствительные к нему структуры. Во многих исследованиях было показано, что гиппокамп, кора, миндалина и гипоталамус больше всего страдают от нейровоспаления, вызванного периферическим системным воспалением (Sexton E. et al., 2019; Zonis S. et al., 2015; Peppas S. et al., 2021).

Выше было отмечено, что одним из ведущих сопутствующих заболеваний испытуемых была артериальная гипертензия (87%), которая, с одной стороны, является наиболее частым фактором риска ИИ, с другой стороны — тесно связана с развитием системного воспаления, способного изменять функционирование САМС и ГГНО и опосредованно инициировать нейровоспаление, от которого в первую очередь страдают корковые и лимбические структуры, отвечающие за когнитивные функции и эмоции. Найденные положительные достоверные корреляции развития постинсультных когнитивных и аффективных нарушений с артериальной гипертензией ($r = 0,62$; $p = 0,049$) и дислипидемией ($r = 0,84$; $p = 0,03$) подтверждают высказанное предположение.

Проведенный в настоящей работе морфометрический анализ корковых и лимбических структур мозга показал, что у пациентов с постинсультными

когнитивными и/или аффективными нарушениями в первые несколько дней после ИИ были достоверно уменьшены относительные объемы височного полюса, гиппокампа, энториальной коры и субмаргинальной извилины по сравнению с пациентами, не имеющими подобных изменений. Представляется маловероятным, что эти изменения возникли вследствие самого инсульта в силу очень короткого срока наблюдения. Было высказано предположение, что у пациентов с ПКН и ПДР эти показатели уже были снижены по сравнению с пациентами, не имеющими таких нарушений до ИИ.

Хорошо известно, что нарушения в височном полюсе ассоциированы с развитием психических и неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, лобновисочная эпилепсия, шизофрения и многие другие (Meneses A. et al., 2021; SilvaFilho S.R. B. et al., 2017; Campo P. et al., 2016; Erp T. G. et al., 2018). Височный полюс функционально связан со многими областями коры головного мозга, что позволяет ему получать и обрабатывать информацию от различных органов чувств (Herlin B. et al., 2021). Энториальная кора является основной входной и выходной структурой гиппокампа, которая участвует в регуляции его нейрогенеза (Witter M. P. et al., 2017; Li Y. et al., 2009) и служит одним из основных источников возбуждения в зубчатой извилине гиппокампа. Последняя функционирует как ниша для генерации, созревания и включения зернистых клеток, которые становятся частью гиппокампальной цепи (Ge S. et al., 2008). В многочисленных исследованиях показано, что нарушение нейрогенеза в гиппокампе является отличительной чертой депрессии (Wang H. et al., 2015; Zhang J., 2020; Lee M. M. et al., 2013), а стимуляция энториальной коры, сопровождается сбросом тета-ритма гиппокампа, что обеспечивает оптимальную индукцию долговременной потенциации, приводящую к тонкому кодированию пространственной информации в гиппокампе (Buzsaki G. et al., 2013). Таким образом, нейрогенез гиппокампа и функционирование энториальной коры являются тесно взаимосвязанными процессами (Kim I. V. et al., 2021). Ухудшение их функционирования в результате атрофии может повышать риск развития депрессивного расстройства (Kim I. V. et al., 2021; Kino T., 2015).

Сравнительная оценка уровней и динамики изменения биохимических параметров, отражающих функционирование ГГНО, САМС и системы воспаления, проведенная между группами пациентов с постинсультными когнитивными и аффективными нарушениями и без них, свидетельствует о различной степени активации указанных систем при восстановлении после инсульта. Результаты, полученные по динамике изменения кортизола в волосах, позволили предположить, что дисрегуляция в функционировании ГГНО была более выражена у пациентов с последующими ПКН. При сравнительном анализе уровня и динамики изменения биохимических показателей у пациентов с ПДР были выявлены значимо повышенные уровни активности α -амилазы слюны, что косвенно указывает на активацию САМС, и ИЛ-6, характеризующего воспалительный процесс, по

сравнению с пациентами без ПДР, что согласуется с ранее опубликованными данными. Выявленные корреляции относительных объемов исследованных корковых и лимбических структур с уровнем показателей ГГНО, САМС и медиаторов воспаления предполагает их тесную взаимосвязь.

Результаты, полученные методом множественной логистической регрессии, свидетельствуют о том, что вероятность развития ПКН была выше у пациентов, имеющих достоверно более низкие показатели объемов супрамаргинальной извилины и височного полюса и повышенный уровень кортизола в волосах на 1-е сутки после ИИ, а развития ПДР — у пациентов с достоверно меньшим показателем объема височного полюса и повышенной активностью активности α -амилазы слюны.

На основании полученных данных можно предполагать, что развитие когнитивных и/или аффективных нарушений у пациентов после ИИ в значительной степени было предопределено до инсульта и ассоциировано со сниженной адаптацией пациентов к стрессорным факторам. Нарушения в функционировании стрессреализующих систем в комплексе с развитием хронического воспаления, предположительно имевшие место у части пациентов до фокального повреждения мозга, могли оказывать влияние на наиболее чувствительные к нему корковые и лимбические структуры, ответственные за реализацию когнитивных функций и эмоций, и усугублять изменения, вызванные непосредственно инсультом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты, имеющие достоверно более низкие параметры объемов ряда лимбических структур в начальном периоде после инсульта в совокупности с биохимическими показателями, свидетельствующими об активации ГГНО и САМС, попадают в группу риска развития у них в последующем постинсультных когнитивных и/или аффективных нарушений. При этом, развитие постинсультных когнитивных нарушений в наибольшей степени было обусловлено дисрегуляцией в ГГНО и сопряжено с уязвимостью височного полюса и субмаргинальной извилины. В развитии постинсультной депрессии в значительной степени были задействованы обе стрессреализующие системы и медиаторы воспаления, активность которых была ассоциирована с повреждением гиппокампа, энторинальной коры и височного полюса.

Литература

1. Aktas, O., Ullrich, O., Infante-Duarte, C., Nitsch, R., Zipp, F. Neuronal damage in brain inflammation. *Arch Neurol.* 2007, 64(2), 185–9 [doi: 10.1001/archneur.64.2.185.]
2. Arboix, A., Alio, J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010, 6(3), 150–61 [doi: 10.2174/157340310791658730.]
3. Arboix, A., Garcia-Eroles, L., Comes, E., Oliveres, M., Targa, C., et al. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2008, 61(10), 1020–9 [PMID: 18817678]
4. Arboix, A., Milian, M., Oliveres, M., Garcia-Eroles, Luis., Massons, J. Impact of female gender on prognosis in type 2 diabetic patients with ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2006, 56(1), 6–12 [doi: 10.1159/000094249.]
5. Assayag, E.B., Tene, O., Korczyn, A.D., Shopin, L., Auriel, E., et al. High hair cortisol concentrations predict worse cognitive outcome after stroke: Results from the TABASCO prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017, 82, 133–139 [doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.013.]
6. Beck, A.T.; Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. 1961, 4, 561–71 [doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.]
7. Besedovsky, H., del Rey, A., Sorkin, E., Dinarello, C. A. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986, 233(4764), 652–4 [doi: 10.1126/science.3014662.]
8. Buzsaki, G., Moser, E. I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci.* 2013, 16(2), 130–8 [doi: 10.1038/nn.3304]
9. Campo, P., Poch, C., Toledano, R., Igoa, J. M., Belinchon, M., et al. Visual object naming in patients with small lesions centered at the left temporopolar region. *Brain Struct Funct.* 2016, 221(1), 473–85 [doi: 10.1007/s00429-014-0919-1]
10. Davis, J., Eyre, H., Jacka, F.N., Dodd, S., Dean, O., et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2016, 65, 185–194 [doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017.]
11. Dichgans, M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2007, 6(2), 149–61 [doi: 10.1016/S1474-4422(07)70028-5.]
12. Elwood, E., Lim, Z., Naveed, H., Galea, I. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun.* 2017, 62, 35–40 [doi: 10.1016/j.bbi.2016.10.020.]
13. Erp, T.G. M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control

- subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry*. 2018, 84(9), 644–654 [doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.]
14. Fransen, E. Functional role of entorhinal cortex in working memory processing. *Neural Netw*. 2005, 18(9), 1141–9 [10.1016/j.neunet.2005.08.004]
 15. Furie, K.L., Kasner, S.E., Adams, R.J., Albers, G.W., Bush, R. L. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the americn heart association/ American stroke association. *Practice Guideline*. 2011, 42(1), 227–76 [doi: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.]
 16. Gazzaniga, M.; Ivry, R.; Mangun, G. *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. Norton Press, London. 2009, 768.
 17. Ge, S., Sailor, K.A., Ming, G., Song, H. Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *The Journal of Physiology*. 2008, 586(16), 3759–3765 [doi.org/10.1113/jphysiol.2008.155655]
 18. Georgopoulos, A. P., James, L.M., Christova, P., Engdahl, B. E. A two-hit model of the biological origin of posttraumatic stress disorder (PTSD). *J Ment Health Clin Psychol*. 2019, 2(5), 9–14 [PMID: 30957105; PMCID: PMC6446559.]
 19. Gulyaeva, N. V. Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochem Res*. 2019, 44(6), 1306–1322 [doi: 10.1007/s11064-018-2662-0]
 20. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960, 23(1), 56–62 [doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.]
 21. He A.; Wang Zu.; Wu X.; Sun W.; Yang K.; Feng W.; et al. Incidence of post-stroke cognitive impairment in patients with first-ever ischemic stroke: a multicenter cross-sectional study in China. *The Lancet Regional Health — Western Pacific*. 2023, 33, 100687 [doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100687]
 22. Herfurth, K.; Kasper, B.; Schwarz, M.; Stefan, H.; Pauli, E. Autobiographical memory in temporal lobe epilepsy: role of hippocampal and temporal lateral structures. *Epilepsy Behav*. 2010, 19(3), 365–71 [doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.012]
 23. Herlin, B., Navarro, V., Dupont, S. The temporal pole: From anatomy to function — A literature appraisal. *J Chem Neuroanat*. 2021, 113, 101925 [doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.101925.]
 24. Herman, J.P., McKlveen, J.M., Solomon, M.B., Carvalho-Netto, E., Myers, B. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 2012, 45(4), 292–8 [doi: 10.1590/s0100-879x2012007500041.]
 25. Hurtado-Alvarado, G., Dominguez-Salazar, E., Pavon, L., Velazquez-Moctezuma, J., Gomez-Gonzalez, B. Blood-Brain Barrier Disruption Induced by chronic

- sleep loss; Low-Grade inflammation may be the link. *J Immunol Res.* 2016, 4576012 [doi: 10.1155/2016/4576012]
26. Irish, M.; Piguët, O. The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future. *Front Behav Neurosci.* 2013, 7, 27 [10.3389/fnbeh.2013.00027]
 27. Janal, P.H.; Tye, K. M. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature.* 2015, 517, 284–292 [doi: 10.1038/nature14188]
 28. Kim, I.B., Park, S-C. The entorhinal cortex and adult neurogenesis in major depression. *Int J Mol Sci.* 2021, 22(21), 11725 [doi: 10.3390/ijms222111725.]
 29. Kino, T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front Physiol.* 2015, 6, 230 [doi: 10.3389/fphys.2015.00230. eCollection 2015]
 30. Lee, M.M., Reif, A., Schmitt, A. G. Major depression: a role for hippocampal neurogenesis? *Curr Top Behav Neurosci.* 2013, 14, 153–79 [doi: 10.1007/7854_2012_226.]
 31. Li, Y., Mu, Y., Gage, F. H. Chapter 5 Development of neural circuits in the adult hippocampus. *Current Topics in Development Biology*, Academic Press. 2009, 87, 149–174 [doi.org/10.1016/S0070–2153(09)01205–8]
 32. Lyden, P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke.* 2017, 48(2), 513–519
 33. Mancia, G. Prognostic value of long-term blood pressure variability. *Hypertension.* 2011, 57, 141–143 [https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165852]
 34. Meneses, A., Koga, S., O’Leary, J., Dickson, D.W., Bu, G., et al. TDP-43 Pathology in Alzheimer’s disease. *Mol Neurodegener.* 2021, 16(1), 84 [doi: 10.1186/s13024–021–00503-x]
 35. Nance, D.M., Sanders, V.M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain Behav Immun.* 2007, 21(6), 736–45 [doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.008.]
 36. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005, 53(4), 695–9 [doi: 10.1111/j.1532–5415.2005.53221.x.]
 37. Nater, U.M., Rohleder, N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system; current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009, 34(4), 486–96 [doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014.]
 38. Onitsuka, T.; Shenton, M.E.; Salisbury, D.F.; Dickey, C.C.; Kasai, K.; Toner, S. K.; et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *American Journal of Psychiatry.* 2004, 161(9), 1603–11 [doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603]

39. Peppas, S., Pansieri, C., Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., et al. The Brain-Gut Axis: Psychological functioning and inflammatory bowel diseases. *J Clin Med.* 2021, 10(3), 377 [doi: 10.3390/jcm10030377.]
40. Pochigaeva, K., Druzhkova, T., Yakovlev, A., Onufriev, M., Grishkina, M., et al. Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder. *Metab Brain Dis.* 2017, 32(2), 577–583 [doi: 10.1007/s11011-017-9952-0.]
41. Reichmann, F., Hassan, A. M., Farzi, A., Jain, P., Schuligoi, R., Holzer, P. Dextran sulfate sodium-induced colitis alters stress-associated behaviour and neuropeptide gene expression in the amygdala-hippocampus network of mice. *Sci Rep.* 2015, 5, 9970 [doi: 10.1038/srep09970.]
42. Riazi, K., Galic, M.A., Kentner, A.C., Reid, A.Y., Sharkey, K.A., et al. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. *J Neurosci.* 2015, 35(12), 4942–52 [doi: 10.1523/JNEUROSCI.4485-14.2015.]
43. Sexton, E.; McLoughlin, A.; Williams, D.J.; Merriman, N.A.; Donnelly, N.; et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J.* 2019, 4(2), 160–171 [doi: 10.1177/2396987318825484]
44. Silva Filho, S.R.B., Barbosa, J.H.O, Rondinoni, C., Dos Santos, A.C., Salmon, C.E.G., et al. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *Neuroimage.* 2017, 15, 15–24 [doi: 10.1016/j.nicl.2017.04.001]
45. Sorriento, D., Iaccarino, G. Inflammation and cardiovascular diseases: The most recent findings. *Int J Mol Sci.* 2019, 20(16), 3879 [doi: 10.3390/ijms20163879]
46. Stevens, F.L.; Hurley, R.A.; Taber, K. H. Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011, 23(2), 121–5 [doi: 10.1176/jnp.23.2.jnp121]
47. Sun, Y., Koyama, Y., Shimada, S. Inflammation from peripheral organs to the brain: how does systemic inflammation cause neuroinflammation? *Front Aging Neurosci.* 2022, 14, 903455 [doi: 10.3389/fnagi.2022.903455]
48. Wang, H., Warner-Schmidt, J., Varela, S., Enikolopov, G., Greengard, P., et al. Norbin ablation results in defective adult hippocampal neurogenesis and depressive-like behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015, 112(31), 9745–50 [doi: 10.1073/pnas.1510291112.]
49. Witter, M.P.; Doan, T.P.; Jacobsen, B.; Nilssen, E.S.; Ohara, S. Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in rodents with some comparative notes. *Front. Syst. Neurosci.* 2017, 11, 2017 [doi.org/10.3389/fnsys.2017.00046]
50. Xiao, L., Harrison, D. G. Inflammation in Hypertension. *Can J Cardiol.* 2020, 36(5), 635–647 [doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.013.]

51. Zigmond, A.S.; Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983, 67(6), 361–70. [doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.]
52. Zhang, J., He, Hui., Qiao, Y., Zhou, T., He, Haili., et al. Priming of microglia with IFN- γ impairs adult hippocampal neurogenesis and leads to depression-like behaviors and cognitive defects. *Glia.* 2020, 68(12), 2674–2692 [doi: 10.1002/glia.23878]
53. Zhanina, M.Y.; Druzhkova, T.A.; Yakovlev, A.A.; Vladimirova, E.E.; Freiman, S.V.; et al. Development of post-stroke cognitive and depressive disturbances: associations with neurohumoral indices. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 44(12), 6290–6305 [doi.org/10.3390/cimb44120429]
54. Zonis, S., Pechnick, R.N., Ljubimov, V.A., Mahgerefteh, M., Wawrowsky, K., et al. Chronic intestinal inflammation alters hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation.* 2015, 12, 65 [doi: 10.1186/s12974-015-0281-0.]

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА/ТИА: КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ – БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

В. В. Алферова¹, Н. А. Павлов^{1,2}, А. Н. Ясаманова¹, И. А. Кольцов¹

¹ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Всемирная организация по борьбе с инсультом в 2022 году выпустила очередной информационный бюллетень, согласно которому церебральный инсульт остается второй причиной смерти и третьей по значимости причиной преждевременно утраченных лет полноценной жизни в результате преждевременной смерти и инвалидности (Disability-Adjusted Life Years — DALYs) у взрослого населения во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно, церебральный инсульт отмечается более, чем у 7 миллионов человек, при этом частота встречаемости артериального ишемического инсульта (ИИ) не снижается и по-прежнему составляет около 85% случаев [1]. В течение последних 10 лет, несмотря на широкое внедрение первичной профилактики ИИ, отмечается увеличение доли некардиоэмболического инсульта, который, согласно критериям TOAST [2], включает в себя лакунарный инсульт, инсульт другой установленной этиологии и атеротромботический инсульт. По данным отечественных и зарубежных авторов, некардиоэмболический инсульт составляет от 37% до 50% случаев ИИ, при этом лидирует атеротромботический патогенетический вариант, связанный с патологией экстра- и интракраниальных артерий — около 37% случаев [3, 4, 5]. Известно, что патогенетические варианты первичного ИИ связаны с одной стороны с различной степенью риска повторного инсульта и неблагоприятного исхода заболевания, а с другой стороны — с выбором определенной стратегии вторичной профилактики [6]. Например, согласно результатам недавнего систематического обзора с метаанализом, посвященного проблеме повторного ИИ, атеротромботический патогенетический вариант (АТИ) и кардиоэмболический подтип инсульта (КЭИ) чаще всего ассоциируются с повторным инсультом, при этом повторный инсульт, как правило, связан с тем же патогенетическим вариантом, что и первичный ИИ [6]. В этих случаях повторный инсульт по сравнению с первичным, как правило, сопровождается более тяжелым неврологическим дефицитом и увеличивает риск летального исхода заболевания более чем в два раза [7, 8].

Современные стратегии вторичной профилактики ОНМК по ишемическому типу и других сосудистых событий при различных патогенетических вариантах

ИИ/ТИА разработаны на основании мультидисциплинарного подхода и принципов доказательной медицины [11]. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, при некардиоэмболическом инсульте/ТИА ранняя (≤ 48 часов от начала ОНМК) и долговременная вторичная профилактика ОНМК по ишемическому типу, как правило, включает назначение антитромбоцитарной терапии [11, 12, 13]. Начало применения от дебюта заболевания и выбор схемы антитромбоцитарной терапии определяются особенностью конкретной клинической ситуации (проведение реперфузионной терапии, тяжесть неврологического дефицита, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, включая сосудистую коморбидность), а также профилем факторов риска пациента [11]. Назначение антиагрегантов в качестве моно- или двойной антиагрегантной терапии, связано с универсальными патогенетическими реакциями — повреждением эндотелия сосудистой стенки, активацией тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза [14]. Антиагреганты предотвращают агрегацию тромбоцитов и препятствуют образованию тромбов, тем самым являясь средством профилактики артериоартериальной эмболизации [15].

В настоящее время в клинической практике широко применяются два класса антитромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью снижения риска тромбоэмболических событий [16, 17]:

- 1) ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота — АСК);
- 2) тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел).

В течение последних двух десятилетий монотерапия АСК по показателям эффективности и относительной безопасности при долговременном применении остается ведущим направлением вторичной профилактики повторного некардиоэмболического ИИ/ТИА. Исключение, как правило, составляет наличие специальных показаний у пациентов (например, ИБС/ОКС, операции коронарной реваскуляризации, мультифокальный атеросклероз), которые требуют назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей АСК в комбинации с различными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тиенопиридинов), таких как клопидогрел, тикагрелор, прасугрел [11, 18]. Краткосрочные курсы стартовой ДАТТ — АСК + клопидогрел, продемонстрировавшие уменьшение частоты острых ишемических сосудистых событий в течение первых 30–90 суток после эпизода ОНМК, проводятся также в случаях некардиоэмболического малого инсульта (балл по NIHSS ≤ 3)/ТИА высокого риска (> 3 баллов по шкале ABCD₂), а также пациентам с симптомным интракраниальным стенозом [11, 16, 17]. При наличии противопоказаний к терапии АСК, в качестве альтернативы для длительной вторичной профилактики тромбоэмболических событий обычно рекомендуется назначение клопидогрела [13], реже назначается тикагрелор в связи с недостаточной доказательной базой.

Таким образом, АСК и клопидогрел относятся к наиболее широко применяемым антиагрегантам в клинической практике для вторичной

профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА и других острых сосудистых событий [11, 16]. Однако, несмотря на проводимую моно- или двойную антиагрегантную терапию, повторные ОНМК по ишемическому типу и другие тромбоэмболические и сосудистые события возникают достаточно часто у этой категории пациентов. В 2021 году обновленный метаанализ [6] продемонстрировал отсутствие значимой динамики снижения «рецидивов» ИИ на протяжении последних 20 лет, прежде всего связанных с АТИ. Так, например, на основании данных общей популяционной когорты из 6052 пациентов с различными патогенетическими вариантами ИИ выявлено, что за период 2000–2018 гг. у пациентов с АТИ совокупная частота рецидивов ИИ, включая летальный исход составила на 3-й месяц заболевания 12,9% (10,2–16,1%), а через 1 год — 22,6% (19,2–26,5%) [19]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что частота случаев повторного ИИ остается практически неизменной, несмотря на внедрение методов реперфузионной терапии и последующей вторичной профилактики в практику ведения пациентов с ишемическим инсультом [6, 9, 10, 19].

Большинство случаев повторного некардиоэмболического ИИ, включая лакунарный инсульт, а также ТИА, происходят в течение первых 30 суток заболевания, особенно в течение первых 7 суток, несмотря на моно- или двойную терапию антитромбоцитарными препаратами [20, 21, 22]. Предполагается, что в этих случаях одна из причин связана с недостаточной эффективностью антитромбоцитарной терапии. В частности, индивидуальная пониженная чувствительность к АТП у пациента или «резистентность» — термин, который часто встречается в медицинской литературе, может быть как следствием феномена индивидуальной высокой агрегационной активности тромбоцитов, так и изменением фармакодинамики/фармакокинетики антиагреганта вследствие целого ряда других причин. Получены также данные, что генетические факторы оказывают значительное влияние на фармакологическую активность АТП [23]. Более того, известно, что механизмы ишемического инсульта гетерогенны, и, следовательно, степень, в которой тромбоциты подвергаются агрегации, зависит как от этиологии ИИ/ТИА, так и от сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Проблема пониженной чувствительности или резистентности к АТП исследуется уже на протяжении почти трех десятков лет специалистами разных медицинских профилей: кардиологами, неврологами, фармакологами и генетиками. В настоящее время установлено, что резистентность к АСК и клопидогрелу у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ/ТИА отмечается от 5% до 65% и от 28% до 44% случаев, соответственно, в зависимости от дизайна исследования [24, 25, 26, 27]. Резистентность к обоим препаратам встречается в около 6% случаев [28].

Постоянно увеличивающееся количество исследований, проводимых в последние годы, свидетельствует о высоком риске ОНМК по ишемическому типу и других тромбоэмболических событий у пациентов с пониженной чувствительностью или резистентности к АТП [23, 27]. Поэтому

раннее выявление такой категории пациентов позволяет своевременно скорректировать антитромботическую терапию и снизить вероятность развития некардиоэмболического ИИ/ТИА и других сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем, недостаточная реакция на среднюю терапевтическую дозу АТП не всегда означает формирование состояния резистентности, так как существует много различных факторов, оказывающих влияние на антитромбоцитарные эффекты препаратов.

Данный обзор посвящен обобщению известных и обсуждению относительно недавно выявленных данных об изменении чувствительности к антиагрегантам — блокаторам рецепторов тромбоцитов. Так как для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА применяются различные схемы, включающие клопидогрел или тикагрелор — ингибиторы рецепторов АДФ Р2У12, далее будут рассмотрены причины развития резистентности и снижения терапевтической эффективности этой группы АТП, преимущественно на примере наиболее изученного препарата — клопидогрела. Обсуждаются также лабораторные функциональные тесты тромбоцитов для диагностики снижения ответа к клопидогрелу и тактика ведения пациентов в этих случаях.

Методология

Проведён исследовательский поиск релевантных клинических исследований, обзорных научных статей и метаанализов за 2000–2023 гг. по данным электронных библиотек eLibrary, Pubmed, Google Scholar, MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Web of Science Cochrane Library, ScienceDirect и социальной сети Research Gate. Использовались ключевые слова: «взрослые», «ишемический инсульт», «ТИА», «повторный ишемический инсульт», «вторичная профилактика ишемического инсульта и ТИА» и «резистентность к антитромбоцитарным препаратам». Параметры критериев включения: все типы статей, написанные на английском языке или русском языке, опубликованные за 2000–2023 гг., в которых приводятся данные клинических исследований взрослых пациентов с верифицированными случаями церебрального ишемического инсульта или ТИА (ишемический инсульт, верифицирован методами структурной нейровизуализации, подтип инсульта, классифицирован в соответствии с исследованием Org 10172 критерии TOAST). Не включались в обзор статьи, содержащие результаты клинических исследований пациентов с вероятными случаями ОНМК, или написанные не на английском или русском языках, и/или не являющиеся полнотекстовой публикацией.

Концепция резистентности к антитромбоцитарным препаратам: клинические и лабораторные аспекты

Термин «**резистентность**» к лекарственному средству (ЛС) обычно используется, когда ЛС неспособно достичь своей фармакологической мишени в результате снижения биодоступности, изменения метаболизма или инактивации *in vivo*, негативного взаимодействия с другими веществами, а также при неверно

выбранной фармакологической цели [24]. «Резистентность» к ЛС в клинической практике часто рассматривается в качестве причины «несостоятельности лечения» — несоответствия между ожидаемыми и полученными клиническими результатами в ответ на данное ЛС. Однако «резистентность» к ЛС и «несостоятельности лечения» в результате применения конкретного ЛС не являются тождественными понятиями. Истинная резистентность к ЛС составляет небольшой процент от несостоятельности лечения конкретным ЛС. Поэтому в практике клинических исследований часто используются такие понятия как **клиническая резистентность к ЛС** (или несостоятельность лечения) и **лабораторная (истинная) резистентность к ЛС**.

Антитромбоцитарные препараты также могут показывать, как несостоятельность лечения, так и фармакокинетическую (абсорбция, распределение, метаболизм и элиминация АТП) и фармакодинамическую (процессы, вовлеченные в механизм действия АТП) индивидуальную вариабельность [29]. Так, например, клиническая резистентность к АТП, принимаемым *per os*, или «несостоятельность лечения» определяется как неспособность предотвратить ишемический инсульт/ТИА, а также другие тромбоэмболические события, несмотря на оптимальное использование антитромбоцитарных препаратов. Важно отметить, что клиническая резистентность или «несостоятельность лечения» не подразумевает лабораторную резистентность, поскольку отдельные представители АТП не ингибируют одновременно все пути активации тромбоцитов [24, 25, 29]. Лабораторная (истинная) резистентность к АТП связана с неадекватным блокированием реактивности тромбоцитов. В частности, в отношении к АСК — определяется как неспособность снизить уровень тромбоксана А₂ в тромбоцитах после ингибирования ЦОГ [24, 25, 29]. Аналогичным образом, лабораторная резистентность к тиенопиридинам на примере типичного представителя этой группы — клопидогрела, указывает на неспособность индуцировать АДФ-опосредованную агрегацию тромбоцитов после ингибирования тромбоцитарного рецептора P2Y₁₂. Для объективной количественной оценки резистентности к АТП при лабораторных тестах также применяется термин — высокая остаточная реактивность тромбоцитов — высокий уровень активности тромбоцитов, который определяется после приема пациентом рекомендованной нагрузочной дозы антиагреганта. В настоящее время истинную резистентность к клопидогрелу можно определить и при использовании функциональных тестов оценки остаточной реактивности тромбоцитов, и с помощью генотипирования.

В настоящее время АТП, блокирующие рецепторы тромбоцитов, подразделяются на три группы:

- ингибиторы рецепторов АДФ P2Y₁₂ (кангрелор, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор);
- антагонисты рецепторов PAR₁ (ворапаксар, атопаксар);

- ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид).

Ингибиторы рецепторов АДФ P2Y₁₂

Общая характеристика

Молекулярной мишенью ингибиторов рецепторов АДФ является P2Y₁₂-рецептор тромбоцита. Антагонисты P2Y₁₂-рецепторов ингибируют АДФ-индуцированное усиление активации тромбоцитов, что выражается в их сильном антитромботическом эффекте. К ингибиторам P2Y₁₂ относятся два класса препаратов:

- (1) **тиенопиридины** (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел);
- (2) **производные нуклеозид-нуклеотидов** (кангрелор и тикагрелор).

Тиенопиридины

Все тиенопиридины являются пролекарствами со сходной структурой, которые не действуют напрямую, а требуют трансформации в печени. Они избирательно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов на срок до 10 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцитов и не оказывают прямого влияния на метаболизм арахидоновой кислоты как АСК. Существует три поколения тиенопиридиновых препаратов, представленных тиклопидином, клопидогрелом и прасугрелом. Представитель третьего поколения — прасугрел обладает большей биодоступностью, образует более высокую концентрацию активного метаболита в плазме крови и ингибирует АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов намного быстрее, стабильнее и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы представителя второго поколения — клопидогрела.

Клопидогрел, являясь неактивным пролекарством, проходит биоактивацию после всасывания в ЖКТ, при этом инактивируется 85% препарата и только 15% образует активный метаболит, связанный с ингибированием агрегации тромбоцитов. На всех этапах образования активного метаболита препарата основную роль играют ферментные белки печени — изоферменты CYP2C19, CYP3A, частично изофермент 1A2 (CYP1A2). Образовавшийся активный метаболит является единственной формой, блокирующей P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. В результате этого происходит необратимое блокирование связывания молекул фибриногена с рецепторами IIb/IIIa на поверхности смежных тромбоцитов и снижение АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, которое развивается в течение нескольких часов после применения препарата. Показано, что ингибирующий эффект агрегации тромбоцитов постепенно усиливается, достигая стабильного состояния через 3–7 дней. При длительном, более одного года, приеме клопидогрела его антиагрегантная активность не ослабевает и может даже усиливаться [30, 31]. Рядом клинических исследований было показано, что снижение фармакологического ответа к клопидогрелу или высокая остаточ-

ная реактивность тромбоцитов, может обуславливаться влиянием различных факторов, которые в зависимости от этиологии подразделяют на клинические, клеточные и генетические [32].

Клинические факторы недостаточного фармакологического ответа к клопидогрелу

У пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт/ТИА, большинство клинических факторов можно рассматривать как модифицируемые (управляемые). Контроль влияния этих факторов способствует восстановлению терапевтической эффективности препарата. Основными клиническими факторами являются:

- несоответствующее (доза, показания) назначение, сделанное врачом;
- низкая приверженность или некомплаентность пациента к приему препарата;
- ожирение;
- высокий функциональный класс (ФК) стенокардии. Показано, что более тяжелый ФК стенокардии ассоциируется с более низкой степенью ингибирования агрегации тромбоцитов клопидогрелом;
- сахарный диабет 2 типа;
- снижение метаболизма микросомального окисления Р-450 — сложной системы, локализованной, в основном, в печени. Функция этой системы связана с детоксикацией и лучшим растворением сложных веществ для элиминации через почки. Показан, более высокий риск тромбоза стента, повторных ОКС при снижении метаболизма цитохрома Р450;
- различия в абсорбции, что связано с особенностями состояния пациента, дозировкой и лекарственной формой препарата, а также возможными межлекарственными взаимодействиями [30, 33]. Например, при тяжелом ИИ формирование гипоальбуминемии и снижение моторной активности ЖКТ приводит к нарушению биодоступности клопидогрела. Важно подчеркнуть, что клопидогрел не имеет парентеральной формы и при измельчении таблетки биодоступность препарата меняется, что необходимо учитывать при назначении пациентам с постинсультной дисфагией и наличием назогастрального зонда [27].

Конкуреннтное лекарственное взаимодействие

Межлекарственное взаимодействие определяется как изменение фармакологического эффекта одного или нескольких лекарственных препаратов при одновременном или последовательном их применении. В современной клинической практике широко распространено комбинированное применение лекарств. Полипрагмазия неизбежна у пожилых пациентов с коморбидной патологией, а также у пациентов с тяжелым ИИ. При приеме одновременно более 10 лекарственных препаратов риск нежелательных явлений и негативных

лекарственных взаимодействий достигает 100% [34]. Как было приведено выше, все тиенопиридины контролируются цитохромом P450 CYP3A4 и CYP2C19 с образованием активного метаболита. Метаболизм любого препарата, осуществляемый с участием цитохрома P450, подвержен влиянию многих лекарственных средств и даже компонентов пищи, особенно в случаях конкурентного лекарственного взаимодействия, когда два препарата метаболизируются в одной и той же изоформе системы CYP цитохрома P450. В этих случаях происходит замедление метаболизма обоих препаратов и снижение их терапевтического эффекта. При конкурентном лекарственном взаимодействии имеет значение также доза препаратов. Так, например, чем больше доза препарата-конкурента, тем меньше доза активного метаболита клопидогрела, и, соответственно, тем выше риск тромбоземболических событий, включая ИИ/ТИА.

Цитохром P450 участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотиков). Межиндивидуальные различия в активности ферментов (CYP2C19 и CYP3A4) системы цитохрома P450, которые связаны отчасти с генетическим полиморфизмом, влияют на концентрацию активного метаболита тиенопиридинов, например, клопидогрела, в плазме крови и, соответственно, на остаточную активность тромбоцитов [35]. Таким образом, одновременное применение препаратов, ингибирующих систему изоферментов цитохрома P450, приводит к снижению концентрации активного метаболита тиенопиридина в плазме крови и уменьшению его клинической эффективности.

CYP3A4 — один из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и целого ряда препаратов: иммунодепрессантов, противогрибковых средств, антибиотиков-макролидов, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, бензодиазепинов, статинов (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, нифедипин, фелодипин). Например, сильными ингибиторами CYP3A4 являются — ритонавир, эритромицин, аторвастатин, ловастатин и симвастатин, которые подавляют антиагрегантные свойства клопидогрела, ослабляя его эффект. Однако, правастатин и флувастатин не подвергаются в организме метаболизму с помощью цитохрома CYP3A4, и не оказывают влияние на действие клопидогрела. Индукторы CYP3A4, такие как антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин), рифампицин, фенобарбитал, наоборот, стимулируют систему цитохрома P450 (CYP) 3A4 и усиливают эффективность препарата.

CYP2C19 — это ферментный белок печени, входящий в подсемейство CYP2C системы оксидазы смешанной функции цитохрома P450. Он действует по меньшей мере на 10% лекарств, используемых в настоящее время в клинической практике,

включая клопидогрел. Сильными ингибиторами СYP2C19 являются моклобемид, флувоксамин, хлорамфеникол (левомицетин), НПВП, флуоксетин, тиклопидин, топирамат. Ингибитор протонной помпы омепразол, который часто назначается пациентам при проведении антитромбоцитарной терапии клопидогрелом приводит к уменьшению фармакологического эффекта препарата, повышению остаточной реактивности тромбоцитов и, соответственно, увеличению риска тромбоэмболических событий [36]. В этих случаях показано преимущество рабепразола по сравнению с омепразолом.

Фитопрепараты и продукты питания, инактивирующие ферментные белки печени

Грейпфруты инактивируют СYP3A4, влияя на метаболизм некоторых лекарств, поэтому приём многих лекарств с грейпфрутовым соком опасен. Зверобой может снижать фармакологический эффект клопидогрела.

Клеточные механизмы резистентности

В настоящее время клеточные механизмы резистентности клопидогрела не поддаются контролю:

- внутрииндивидуальные различия по рецепторам P2Y12 тромбоцитов, которые играют важнейшую роль в активации тромбоцита (агрегации, высвобождение факторов коагуляции, экспрессии молекул адгезии, конформационных изменений мембраны тромбоцита и др.);
- увеличение высвобождения АДФ;
- недостаточное подавление катехоламининдуцированной активации тромбоцитов;
- высокий уровень P2Y1-зависимой агрегации;
- повышенная регуляторная активность P2Y12-независимых путей активации тромбоцитов (тромбин, тромбосан, коллаген). Механизмы, которые активируют P2Y12-независимые пути, например, повышенная выработка тромбосана моноцитами, макрофагами или эндотелиальными клетками, приводят к повышенной реактивности тромбоцитов и снижению чувствительности к клопидогрелу. Открытым остается на сегодняшний день вопрос наличия высокой базовой реактивности тромбоцитов, то есть наличие пока не установленных факторов изначально высокой реактивности тромбоцитов, не позволяющих при рациональной антиагрегантной терапии достичь адекватного уровня ингибирования. Вместе с тем, повышение уровня и активности протромботических факторов свертывания крови, связанных с активацией тромбоцитов альтернативными путями наблюдается при целом ряде заболеваний и состояний — гиперхолестеринемия, стресс, ожирение, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность [27].

Генетические факторы

В течение последних 10 лет проведено много клинико-генетических исследований, связанных с определением генетических маркеров, влияющих на резистентность к терапии клопидогрелом и повышению риска больших тромбоэмболических событий [27]. В результате проведенных исследований продемонстрирована зависимость антитромбоцитарного эффекта клопидогрела от генетических особенностей функционирования системы CYP. Выявлено, что генетические особенности пациента могут быть ответственны за снижение фармакологического ответа на клопидогрел, что связано с нарушением фармакокинетики или фармакодинамики препарата [37]. В настоящее время выделено несколько групп генов, участвующие в метаболизме и рецепторной чувствительности к клопидогрелу [37]:

- гены, отвечающие за абсорбцию клопидогрела из ЖКТ;
- гены семейства цитохрома P-450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5), участвующие в биотрансформации клопидогрела;
- гены, кодирующие молекулы-мишени тромбоцитов (рецепторы, ферменты, ионные каналы) P2Y₁, P2Y₁₂, ITGA₂, ITGB₃.

Несмотря на достаточно большое количество выявленных генетических маркеров, полиморфизм которых влияют на антиагрегантный эффект клопидогрела, доказанное клиническое значение имеет лишь полиморфизм гена CYP2C19. Гомозиготность по изоферменту CYP2C19 связана со снижением ответа на клопидогрел. Аллельный ген CYP2C19 кодирует одноименный фермент, который играет ключевую роль в биоактивации клопидогрела в печени. Полиморфизм CYP2C19 включают как «слабофункциональные» или «медленные» аллели, связанные со снижением функции изофермента, так и аллели «повышенной функции». Фармакогенетическими исследованиями установлено, что носительство «слабофункциональных» или «медленных» аллелей CYP2C19 (аллель CYP2C19*2 и аллели *3 —*5) связано с уменьшением антиагрегантной активности стандартной дозы клопидогрела и повышением риска повторных больших тромбоэмболических событий по сравнению с носителями этого генотипа [38, 39]. Например, у носителей CYP2C19 «медленных» аллелей отмечалось трехкратное повышение риска тромбоза коронарных стентов [38, 39]. При некардиоэмболическом ИИ/ТИА носительство «слабофункциональной» аллели CYP2C19*2 связано со слабым антиагрегационным ответом на клопидогрел и риском больших сосудистых событий [27]. Недавний систематический обзор с метаанализом, включивший результаты 21 исследования 4312 пациентов с ИИ/ТИА, подтвердил неблагоприятное прогностическое значение и повышение риска повторного инсульта в два раза у пациентов — носителей «слабофункциональных» аллелей CYP2C19 *2 или *3 гена CYP2C19 по сравнению с пациентами — носителями [40].

Мониторинг антиагрегантной терапии

Проведение мониторинга тромбоцитарной активности при помощи различных лабораторных методик у пациентов, принимающих антиагреганты может обеспечить раннюю диагностику остаточной активности тромбоцитов, определяемую после приема рекомендованной нагрузочной дозы антиагрегантного препарата [41]. Стандартным эффектом клопидогрела считается снижение показателей активности тромбоцитов на 40–60% при оценке его влияния на вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов. Считается, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов, выявленная по лабораторным тестам, свидетельствует о снижении фармакологического ответа к клопидогрелу и повышает риск ОНМК по ишемическому типу, а также других сосудистых событий. По данным систематического обзора с метаанализом, включившим результаты 20 исследований (4989 пациентов с ИИ/ТИА), выявленное снижение фармакологического ответа к клопидогрелу по лабораторным тестам у пациентов варьирует в широких пределах: от 8% до 56% случаев [42]. Результаты метаанализа подтвердили значимую связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов по лабораторным тестам у пациентов и высоким риском повторного ИИ/ТИА, а также других сердечно-сосудистых событий [42]. Несмотря на несомненную пользу лабораторных тестов, высокая вариабельность ответа на клопидогрел связана с отсутствием единого стандартизированного метода измерения активности тромбоцитов. Также до сих пор не регламентированы оптимальные сроки проведения тестирования. Золотым стандартом для измерения антитромбоцитарного эффекта клопидогрела остается определение агрегации тромбоцитов по изменению светопрозрачности плазмы. С помощью этого метода подавление агрегации тромбоцитов определяют по изменению светопроведения через богатую тромбоцитами плазму в ответ на добавление к ней агонистов агрегации — АДФ. Кроме этого, используют анализатор функции тромбоцитов PFA-100, который позволяет измерять функцию тромбоцитов в условиях потока. При этом имитируется процесс первичного гемостаза в поврежденном кровеносном сосуде. Биологические стимулы и высокие скорости сдвига, создаваемые стандартизированным потоком, приводят к прикреплению, активации и агрегации тромбоцитов; поэтому система может обнаруживать дефекты на любой стадии функционирования тромбоцитов. Возможно также применение других методов:

- определение стабильного метаболита TXA_2 -11-дегидротромбоксана В2 в моче;
- проточная цитометрия, позволяющая выявлять прокоагулянтные, «некротические» тромбоциты.

Современные подходы к коррекции снижения ответа на клопидогрел

При низкой эффективности терапии клопидогрелом, прежде всего, следует исключить клинические факторы резистентности, влияние которых может быть обратимо. Например, уменьшение межлекарственного конкурентного взаимодействия может улучшить фармакодинамический ответ на клопидогрел. Тактика ведения пациентов с резистентностью к клопидогрелу включает:

- увеличение начальной нагрузочной дозы (до 600 мг по сравнению со стандартным режимом 300 мг), а также увеличение ежедневной поддерживающей дозы (150 мг 1 раз в сутки), что обеспечивает более длительное и выраженное подавление агрегации тромбоцитов [43];

- замена одного антиагреганта на другой, или использовании комбинации антиагрегантов. В качестве альтернативы клопидогрелу рассматривается АСК или новые антитромбоцитарные стратегии (prasugrel, ticagrelor, canagrelor).

Прасугрел является сильнодействующим пероральным ингибитором тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂. Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, 10 мг ежедневная поддерживающая доза) по сравнению с клопидогрелом (300 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневная поддерживающая доза) в течение 6–15 месяцев наблюдения обеспечивал у пациентов с ОКС умеренного и высокого риска более выраженное и продолжительное снижение активности тромбоцитов и снижение риска инфаркта миокарда и тромбоза стентов. Высокая антитромбоцитарная активность прасугрела была связана также с высоким риском угрожающих жизни кровотечений, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с цереброваскулярными заболеваниями [44].

Тикагрелор не является пролекарством и ингибирует тромбоциты исходной молекулой, хотя 30–40% своей активности он обязан метаболиту (AR C124910XX), образуемому при участии цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. Препарат обратимо связывает P2Y₁₂-рецептор тромбоцита и по сравнению с клопидогрелом даёт более быстрый, устойчивый и предсказуемый эффект. Кроме этого, тикагрелор ингибирует обратный захват аденозина, вызывая такие эффекты как расширение коронарных сосудов, снижение ишемического и реперфузионного повреждения, подавление воспалительного ответа при стрессе, отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты, снижение гломерулярной фильтрации. Аденозин также объясняет и побочные эффекты тикагрелора — экстрасистолы, повышение концентрации креатинина в сыворотке и диспноэ у 15–22% пациентов. Эффект тикагрелора наступает в течение 30 минут после его приема. К этому времени происходит подавление активности более 40% тромбоцитов. Максимальный эффект развивается уже через 2 часа. Тикагрелор является обратимым ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, поэтому при его отмене происходит более быстрое восстановление функции тромбоцитов, чем при приеме тиенопиридинов. Рекомендуемая нагрузочная доза тикагрелора 180 мг однократно, поддерживающая — 90 мг 2 раза в день внутрь.

Кангрелор является внутривенным ингибитором P2Y₁₂ рецепторов обратимого прямого действия. Является аналогом АТФ, обратимо блокирует рецепторы P2Y₁₂ тромбоцитов, не требует метаболической активации, отличается коротким периодом полуэлиминации (3–6 мин), оказывает быстрый антитромбоцитарный эффект в течение 60 мин. Кангрелор используется для достижения адекватного ингибирования тромбоцитов до тех пор, пока пероральные ингибиторы P2Y₁₂ не достигнут своего полного антитромбоцитарного эффекта у пациентов, перенесших коронарное стентирование или в случаях ДАТТ перед операцией.

Заключение

В настоящее время получены убедительные данные о повышенном риске повторных ОНМК по ишемическому типу и других тромбоэмболических событий у пациентов с некардиоэмболическим ИИ/ТИА при наличии пониженной чувствительности или резистентности к терапии антитромбоцитарными препаратами. Раннее выявление такой категории пациентов является крайне актуальным для клинической практики, так как позволяет своевременно скорректировать антитромботическую терапию и повысить эффективность вторичной профилактики ИИ/ТИА и других сердечно-сосудистых событий. Проведение мониторинга тромбоцитарной активности при помощи различных лабораторных методик могло бы обеспечить персонализированный подход к терапии пациентов со сниженным ответом или резистентностью к антиагрегантам. Однако, несмотря на несомненную пользу лабораторных тестов, высокая вариабельность ответа на два основных препарата для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА (АСК и клопидогрел) связана с отсутствием единого стандарта измерения активности тромбоцитов и оптимальных сроков проведения тестирования. Поэтому мониторинг тромбоцитарной активности до сих пор не внедрен в рутинную клиническую практику. Представляется перспективным повышение эффективности антитромбоцитарной терапии клопидогрелом путём фармакогенетического тестирования по изоферментам системы цитохрома P450, так как резистентность к препарату может быть обусловлена генетическими факторами — аллельными вариантами гена цитохрома CYP2C19. Вероятно, тестирование повышенной активности тромбоцитов и определение генетических факторов, связанных с резистентностью к клопидогрелу будут играть ведущую роль в оптимизации антитромбоцитарной терапии ИИ/ТИА. Однако, для настоящего момента, важно подчеркнуть, что меры, направленные на повышение приверженности пациентов к терапии, соблюдение схемы приема препарата, контроль ряда заболеваний и состояний, опосредованно связанных с активацией тромбоцитов, а также минимизация нежелательных межлекарственных взаимодействий остаются ведущими для повышения терапевтической эффективности антиагрегантов, в частности клопидогрела. Тактика ведения пациентов с резистентностью к клопидогрелу включает увеличение начальной

нагрузочной дозы, а также ежедневной поддерживающей дозы, что обеспечивает более длительное и выраженное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению со стандартным режимом. Перспективным направлением повышения эффективности вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА является разработка комплексных алгоритмов антиагрегантной терапии, учитывающих как генетические, так и клинико-лабораторные особенности пациента.

Литература

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving Bo, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P World Stroke Organisation (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17:18-29. Crossref. PubMed
2. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41
3. Шамалов Н. А., Стаховская Л. В., Ключихина О. А., Полунина О. С., Полунина Е. А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(3 вып. 2):5–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>
4. Максимова М. Ю. Современные возможности вторичной профилактики атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021;121(8):97105
5. Rosales, S.; Alet, M.; Lereis, V.P.; Ameriso, S. F. Abstract P561: Fall in the Proportion of Atherothrombotic Stroke in the Last Decade. Success of Current Medical Treatment? *Circulation* 2020, 141 (Suppl. S1)
6. Kolmos M., Christoffersen L., Kruuse C.. Recurrent Ischemic Stroke — A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Volume 30, Issue 8, 2021, 105935, ISSN1052–3057, DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis
7. Khanevski AN, Bjerkreim AT, Novotny V, Naess H, Thomassen L, Logallo N, Kvistad CE; NOR-STROKE study group. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand*. 2019 Jul;140(1):3–8. doi: 10.1111/ane.13093. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30929256; PMCID: PMC6594196
8. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998; 50(1): 208–216
9. Gorelick PB, Wong KS, Bae H-J, Pandey DK. Large Artery intracranial occlusive disease: A Large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* (2008) 39:2396–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505776
10. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569–73
11. https://cr.minzdrav.gov.ru/Рубрикатор_клинических_рекомендаций. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID:171
12. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52: e364-e467

13. <https://www.strokeguideline.org/app/uploads/2023/04/National-Clinical-Guideline-for-Stroke-2023>. National Clinical Guideline for Stroke for the UK and Ireland
14. McFadyen J. D., Schaff M., Peter K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis //Nature Reviews Cardiology.— 2018
15. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
16. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52: e364-e467
17. Dawson J, Merwick A, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J*. 2021;6: CLXXXVII–CXCI
18. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.7
19. Clare Flach, Walter Muruet, Charles D. A. Wolfe, Ajay Bhalla and Abdel Douiri. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence. 10 Jul 2020 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992> *Stroke*. 2020;51:2435–2444
20. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet*. 2011; 377:1681-1692; SPS3 Investigators
21. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367:817-825
22. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11:251–263. doi: 10.1586/ern.10.203
23. Yuesong Pan, Weiqi Chen, Yun Xu, Xingyang Yi, Yan Han. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913> *Circulation*. 2017;135:21–33
24. M. Cattaneo. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 5, Suppl. 1, 2007, P. 230–237. ISSN1538–7836, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02498>

25. Сулимов В. А., Мороз Е. В. Журн. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6) Стр. 71–77
26. Gorelick PB, Farooq MU. Advances in our understanding of “resistance” to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:727842. doi: 10.1155/2013/727842. Epub 2013 Jul 14. PMID: 23936730; PMCID: PMC3725785
27. Kailash Krishnan, N. Nguyen, Jason P., Zhe Kang Law. Antiplatelet Resistance: A Review of Concepts, Mechanisms, and Implications for Management in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke Vasc Interv Neurol.* 2023;3: e000576. DOI: 10.1161/SVIN.122.0005761 pp. 1–15
28. Gori A. M., Marcucci R., Migliorini A. et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(9):734–9
29. Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a high risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–1599
30. Saw J, Madsen EH, Chan S, Maurer–Spurej E. The ELAPSE (Evaluation of Long–Term Clopidogrel Antiplatelet and Systemic Anti–Inflammatory Effects) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 2;52(23):1826–33
31. Helgason CM, Grossi E, Pandey D, et al. Platelet aggregation and recruitment with aspirin–clopidogrel therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):392–400
32. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(8): 872–9
33. Taubert D., Kastrati A., Harlfinger S. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thrombosis Haemost* 2004; 92: 2: 311–316
34. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16 (6) Стр. 5–56 <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article>
35. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *Can Med Assoc J* 2006;174: 1715–22
36. Yun KH, Rhee SJ, Park HY, Yoo NJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Effects of omeprazole on the antiplatelet activity of clopidogrel. *Int Heart J.* 2010 Jan;51(1):13–6. doi: 10.1536/ihj.51.13. PMID: 20145345
37. Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Андреев Д. А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. Рос-

- сийский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 92–98 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-92-98>
38. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304(16): 1821–30
 39. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical Utility of CYP2C19 Genotyping to guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(4):647-652
 40. Alakbarzade V, Huang X, Ster IC, Mcentangart M, Pereira AC. High on-clopidogrel platelet reactivity in ischaemic stroke or transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020
 41. Комаров А. Л. Оценка чувствительности к клопидогрелу: современное состояние проблемы / А. Л. Комаров // *Атеротромбоз.* — 2015. — № 2. — С. 95–106
 42. Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Offiah C, Marquardt L, Kelly PJ, Bath PM, Lim Su-Y, et al. Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020; 267(10):3021-3037
 43. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560–64
 44. Wiviott, Stephen D. et al. “Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.” *The New England journal of medicine* 357 20 (2007): 2001–15

ВОПРОСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА/ТИА

А. Н. Ясаманова¹, В. В. Алферова¹, Н. А. Павлов^{1,2}, А. А. Гудкова^{1,2}

¹ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

На сегодняшний день антитромбоцитарные препараты являются неотъемлемой частью современной фармакотерапии некардиоэмболического ишемического инсульта. [1]. При ранней или долговременной вторичной профилактике ИИ/ТИА терапевтической мишенью антиагрегантной терапии становится коррекция функциональной активности тромбоцита. Она осуществляется путем блокады его рецепторного аппарата и/или ингибиторов ферментов тромбоцита, в связи с тем, что изменение системы регуляции агрегатного состояния крови, активация, адгезия и агрегация тромбоцитов при остром или хроническом повреждении сосудистой стенки приводят к образованию тромба и, соответственно, к повторным ишемическим событиям. Поэтому дозозависимая обоснованная антиагрегантная терапия остается ведущим направлением вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА, которая уменьшает риск развития острых сосудистых эпизодов на 25%. С этой целью активно применяются группы препаратов, ингибирующие тромбоцитарные ферменты. Это ингибиторы циклооксигеназы и фосфодиэстеразы. Ацетилсалициловая кислота (АСК), которая относится к ингибиторам циклооксигеназы остается наиболее часто применяемым препаратом для вторичной профилактики некардиоэмболического ИИ/ТИА. АСК также продолжает оставаться препаратом первой линии при отсутствии показаний для антикоагулянтной терапии при сопутствующей кардиальной патологии, а также в случаях ИИ/ТИА у беременных. Механизм действия и химическая структура АСК определяют ее эффективность и относительную безопасность. Однако, основная проблема фармакотерапии АСК заключается в том, что у значительной части пациентов (в среднем 25–33% случаев) отмечается снижение чувствительности к препарату. Многообразие факторов снижения чувствительности к терапии АСК в большинстве случаев не учитывается неврологами и, соответственно, не позволяет контролировать эффективность антитромбоцитарной терапии. Поэтому в обзоре рассматриваются данные, подтверждающие межиндивидуальную вариабельность и снижение чувствительности к АСК, возможные механизмы и причины АСК-резистентности, диагностика этого состояния и возможные пути коррекции.

Механизм действия АСК

АСК необратимо и избирательно блокирует ЦОГ, ключевой фермент синтеза простагландинов и ТхА₂. После отмены АСК восстановление функции тромбоцитов прямо связано с периодом его жизни на 7–10 дней (АСК блокирует фермент необратимо). Ежедневно мегакариоциты генерируют около 10 - 12% новых тромбоцитов, как правило это происходит в утренние часы (6–9 часов). Так как АСК блокирует только фермент ЦОГ, он не устраняет рецепторную активацию тромбоцитов, вызванную АДФ и тромбином [2]. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) участвуют в синтезе простаноидов и катализируют реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин H₂ (PGH₂, предшественник остальных простагландинов, простациклина и тромбксана A₂). Существует также фермент липоксигеназа, который направляет синтез арахидоновой кислоты по пути лейкотриенов. Липоксигеназа играет большую роль в генезе побочных симптомов, наблюдаемых при ингибировании циклооксигеназы. На сегодняшний день известно, что в организме существует основные изоформы ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3). ЦОГ-1 работает практически постоянно и отвечает за важные физиологические функции простагландинов: регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, секрецию слизи стенкой желудка, синтез мощного проагреганта (тромбксана A₂ через его предшественника простагландин H₂), синтез лейкотриенов. При блокировании циклооксигеназы неизменяемое количество арахидоновой кислоты практически полностью затрачивается на синтез лейкотриенов, в то время как арахидоновая кислота равномерно распределяется между синтезом простагландинов и лейкотриенов. Поэтому ингибирование ЦОГ-1 и будет вызывать соответствующие терапевтические побочные эффекты (бронхоспазм, язвенногенез, боль в ушах, задержка воды в организме). ЦОГ-2 — является индуцибельной (не вырабатываемой клеткой до тех пор, пока ее синтез не индуцируется своим субстратом или другим соединением) и начинает функционировать при определённых процессах, таких как воспаление. ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их цитокинами или факторами роста. Простагландины, образующиеся под действием ЦОГ-2, могут напрямую или опосредованно усиливать продукцию самого фермента по механизму положительной обратной связи. Все нестероидные противовоспалительные средства являются блокаторами ЦОГ, причём для них желательно избирательное ингибирование ЦОГ-2. ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2 не принимает участия в воспалении. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Некоторые авторы относят ЦОГ-3 к ЦОГ-1, называя её ЦОГ-1b.

Проблемы резистентности к АСК

В 1966 г. впервые была выдвинута концепция о существовании различных ответов на действие АСК и о наличии межиндивидуальных особенностей к антиагрегантной терапии [3]. Результаты метаанализа 135000 пациентов основной группы и 77000 пациентов из группы контроля показали, что ежедневная терапия АСК приблизительно на 25% снижала риск развития окклюзирующих артериальных событий, сопровождающихся инфарктом миокарда, инсультом и смертью [4, 5]. Несмотря на лечение данным антитромбоцитарным препаратом, у определённого числа пациентов сохранялся риск развития тромботических осложнений [6].

Объясняется это тем, что тромбогенез является сложным многофакторным процессом и даже полное ингибирование одного из сигнальных путей в системе гемостаза, неспособно предотвратить или ограничить влияние всех факторов, способствующих возникновению тромбоза. Неэффективное лечение АСК обычно обозначается термином «резистентность к АСК». Однако такое общепринятое международное определение отсутствует.

Под **клинической резистентностью** подразумевают наступление сердечно-сосудистого события в период приема антитромбоцитарного средства, а недостаточное блокирование агрегационной способности тромбоцитов принято называть **лабораторной резистентностью**. В зависимости от используемых методик вероятность выявления резистентности меняется в интервале от 5% до 60% [7, 8].

Клинически определяемая «резистентность к АСК» обозначает недостаточное ингибирующее его влияния на тромбоциты, вследствие чего происходит «тромботическое событие».

Фармакологически определяемая «резистентность» ориентирована на показатели метаболизма тромбоксана A₂ (ТхА₂) в период лечения АСК. Определяется активность циклооксигеназы, оказывающей влияние на гемостаз через ТхА₂-зависимый путь активации тромбоцитов [9].

Фармакодинамическая «резистентность» возникает при изменениях в ЦОГ-1, из-за которых АСК не может с ней взаимодействовать или при временной недоступности ЦОГ-1 после того, как активный участок фермента блокирован одним из нестероидных противовоспалительных препаратов [10].

Фармакокинетическая «резистентность» может появляться при недостаточном содержании препарата в крови. Важным фармакокинетическим показателем считают биодоступность. По ней можно судить о доле препарата, которая поступит в систему кровообращения [10].

В литературе предложено различать истинную резистентность и псевдорезистентность [11].

Истинная резистентность к АСК может быть результатом следующих особенностей:

1) препарат не способен провзаимодействовать со своей молекулярной мишенью;

2) ацетилирование активного участка ЦОГ-1 не происходит, несмотря на достаточную концентрацию препарата в тромбоцитах;

3) ацетилирование ЦОГ-1 не предотвращает формирование тромбосана.

Псевдорезистентность возникает при замедленной или недостаточной адсорбции, которая зависит от физико-химических свойств препарата — жирорастворимости, степени ионизации и размера молекулы. В случае с АСК важно понимать особенности адсорбции слабых кислот и слабых оснований, которые во многом зависят от значений константы диссоциации и рН окружающей среды. Кислые лекарства, к которым относится АСК, наименее ионизированы в кислой среде. А так как через клеточные мембраны лучше проникают неионизированные соединений, то адсорбция препарата должна происходить из содержимого желудка. Однако, слабокислые препараты преимущественно адсорбируются в верхней части тонкого кишечника. Объясняет это то, что препарат быстро проходит через желудок и последующее взаимодействие происходит в нейтральной верхней части тонкого кишечника, которая имеет большую адсорбирующую поверхность. Другой причиной, объясняющей особенности адсорбции АСК, является то, что максимальная растворимость препарата происходит в условиях нейтральной и щелочной среды [12].

Лабораторно определяемая «резистентность» выявляет устойчивую активность тромбоцитов по значению времени кровотечения или по результатам световой агрегометрии на различные индукторы (адреналин, АДФ, коллаген, ристомидин и, в особенности, на арахидоновую кислоту). Тесты, измеряющие агрегацию тромбоцитов, могут указать на пациента с высокой остаточной реактивностью, однако они не всегда идентифицируют пациента, который является «резистентным» к препарату.

На фоне применения АСК может сохраняться высокий риск внутриартериальных тромбозов, обусловленный резистентностью к действию препарата, что связано с избыточной функциональной активностью тромбоцитов, которая поддерживается независимыми от ТХА2 механизмами.

Так неэффективная антиагрегантная терапия АСК может быть обусловлена преобладающим действием различных агонистов активации тромбоцитов. Наиболее существенное влияние может оказывать АДФ и интенсивное взаимодействие фибриногена с Пб/Ша рецепторами, а также с тромбином. Поэтому при антиагрегантной терапии необходимо учитывать межиндивидуальные особенности. Помимо активации тромбоцитов путём стимуляции рецепторов тромбосана А2, существуют альтернативные пути рецепторной активации, включающие стимуляцию гликопротеинов мембраны тромбоцитов (тромбоцитарных рецепторов) коллагеном (GP1a/1a), фактором фон Виллебранда (GP Ib/V/IX), АДФ, тромбином и эпинефрином [13, 14]. У лиц старше 50 лет увеличивается

экспрессия рецепторов и изменяется субпопуляция тромбоцитов. Всё больше выявляется прокоагулянтных тромбоцитов, то есть тромбоцитов, не имеющих фосфатидилсерина (ФС) на внешней стороне мембраны. Именно его наличие и обеспечивает прокоагулянтную функцию и синтез тромбина на мембранах тромбоцитов, что и ведёт к активации плазменного гемостаза [15].

Вопросы индивидуальной чувствительности встают на первое место и в числе фармакогенетических исследований. «Генетическая резистентность к АСК» определяется полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL(A1A2). Например, полиморфизм аллеля PLA2 гликопротеина IIIa (субъединицы b) ассоциируется с увеличением риска тромботических осложнений на фоне терапии АСК. Показано, что наличие аллеля PLA2 ассоциируется с большим сродством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что может приводить к более выраженному тромбообразованию. Определенное значение в повышении тромботической готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда, а также полиморфизмы гена P2Y1 [16, 17].

Таким образом, механизмы формирования резистентности к АСК у пациентов различны и связаны с влиянием различных биологических, клинических и генетических факторов. Для предварительной оценки индивидуального риска «снижения ответа» к АСК у пациентов приводим перечень возможных механизмов «резистентности» к АСК и связанных с ними причин, разработанных рабочей группой по изучению резистентности к АСК Международного общества по тромбозу и гемостазу [18].

Механизмы, обусловленные снижением биодоступности АСК

- Низкая приверженность к лечению (non-compliance), неадекватная доза.
- Низкая абсорбция, связанная с лекарственной формой АСК (в кишечнорастворимой оболочке). АСК в виде таблеток с защитным покрытием всасывается не в желудке, а в толстом кишечнике. При этом наличие защитного покрытия может ослаблять антиагрегантный эффект АСК, ввиду низкой биодоступности, что приводит к недостаточному фармакологическому эффекту, особенно у лиц с избыточной массой тела [19]. Буферная форма АСК превосходит простую и кишечнорастворимую формы по эффективности и безопасности.
- Лекарственное взаимодействие. Например, ибупрофен может связываться с активным центром ЦОГ-1, меняя таким образом его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК. В настоящее время регистрируется повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений, частично это связано с широко распространенным среди населения самолечением с применением нестероидных противовоспалительных средств.

Механизмы, обусловленные функциональным состоянием тромбоцитов

- Неполное подавление ТхА2.
- Образование и поступление в кровоток тромбоцитов, не подвергнутых действию АСК (turnover).
- Стрессиндуцированная экспрессия ЦОГ-2.
- Возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ и коллагену.

Помимо активации тромбоцитов путём стимуляции рецепторов тромбоксана А2 (ТхА2), существуют альтернативные пути активации, включающие стимуляцию гликопротеинов мембраны тромбоцитов (тромбоцитарных рецепторов) коллагеном (GPIa/IIa), фактором фон Виллебранда (GP Ib/V/IX), АДФ, тромбином и эпинефрином [13, 14].

Механизмы, обусловленные единичными нуклеотидными полиморфизмами

- Рецепторы: гликопротеины IIb/IIIa, к коллагену, к тромбоксану и др.
- Ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан А2 синтетаза и др.

Механизмы, обусловленные взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови

- Эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H2 (в обход ЦОГ-1) и синтезировать собственный ТхА2. Клеточные механизмы включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток.

Механизмы, обусловленные другими факторами (биологическими, клиническими и поведенческими факторами риска)

- Ожирение.
- Курение. Компоненты сигаретного дыма стимулируют образование активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и экспрессию гена ЦОГ-2 в клетках эндотелия, усиливая процессы ремоделирования сосудов [20].
- Гиперхолестеринемия может ослаблять влияние АСК на тромбин.
- Гипергликемия ведет к снижению эффективности антиагрегантной терапии АСК за счет реактивации свободных радикалов.
- Метаболический синдром.
- Физическая нагрузка и стресс ведут к повышению катехоламинов, что также уменьшает антитромбоцитарный эффект АСК.

Диагностика резистентности к АСК

В настоящее время в клинической практике различные режимы антиагрегантной терапии, включающие АСК (монотерапия или варианты ДАТТ), традиционно назначаются, исключительно исходя из клинической ситуации (малый некардиоэмболический ИИ/ТИА высокого риска, ИИ/ТИА вследствие стеноза крупной интракраниальной артерии, кардиоэмболический ИИ/ТИА и фибрилляция предсердий до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами и т.д.). Вместе с тем, определение резистентности предполагает наличие различной индивидуальной чувствительности пациентов к терапии АСК по величине антиагрегационного действия препарата. Поэтому, принятие врачебного решения о назначении и выборе режима антитромбоцитарной терапии у конкретного пациента должно поддерживаться результатами индивидуальной оценки тромбоцитарной функции пациента. Мониторинг эффективности антиагрегантной терапии, включающей АСК, необходим для своевременного выявления пациентов с высокой остаточной агрегационной активностью тромбоцитов и, соответственно, с сохраняющимся высоким риском больших сердечно-сосудистых событий.

Для оценки функциональной активности тромбоцитов используется ряд клинических общедоступных тестов, таких как проточная цитометрия и агрегометрия, которая является так называемым «золотым стандартом», и относится к наиболее широко распространенным тестам. Для прогноза ринорезистентности до назначения препарата, а также для мониторинга антитромбоцитарной терапии могут быть использованы различные методы агрегометрии, основанные на измерении АДФ-индуцируемой и индуцируемой арахидоновой кислотой агрегации тромбоцитов после предварительной инкубации АСК в стандартной концентрации с образцами крови *in vitro* [10, 21, 22]. При сохранном «ответе» или чувствительности к терапии АСК у пациентов регистрируется АСК-обусловленная гипоагрегация тромбоцитов – снижение параметров агрегатограммы. При формировании лабораторной аспиринорезистентности определяется высокая остаточная агрегационная активность тромбоцитов, вероятно связанная с нарушением механизмов регуляции активности тромбоцитов [10, 21, 22]. Мониторинг эффективности антиагрегантной терапии может быть проведен также при помощи новых тестов агрегометрии - тестов VerifyNow (ИТС, США) и Plateletworks (Helena Laboratories, США). По данным нескольких крупных исследований тест VerifyNow имеет перспективы успешного и быстрого внедрения в повседневную клиническую практику для оценки адекватности антитромбоцитарной терапии [23].

Лабораторная резистентность к АСК определяется при помощи иммуноферментного анализа тромбосана В2 (ТхВ2) в сыворотке крови (Инструменты химического анализа EIA Cayman) [24].

Содержание ТхВ2 в сыворотке крови свидетельствует об интенсивности синтеза ТхА2 в тромбоцитах. Временные особенности резистентности устанавливаются по содержанию ТхВ2 в сыворотке крови, которое указывает на дозозависимую супрессию в ответ на ежедневный приём суточной дозы АСК или по времени тромбоцитарного цикла, которое определяют по динамике снижения синтеза тромбосана, продолжающегося после отмены АСК. Однако данный метод менее специфичен, т.к. около 1/3 этого метаболита формируют нетромбоцитарные источники и ЦОГ-2, активность которых значительно возрастает при воспалении или ускорении тромбоцитарного цикла [25].

В настоящее время, внедрение лабораторных тестов в рутинную клиническую практику и определение критериев резистентности затруднено в связи с отсутствием единой методики для оценки функции тромбоцитов и, соответственно, единого стандартизированного параметра, по которому можно было бы однозначно судить о степени изменения активности тромбоцитов.

Пути преодоления резистентности к АСК

В настоящее время еще не разработана единая стратегия для преодоления резистентности к АСК кроме возможного контроля немодифицируемых факторов риска и полного устранения модифицируемых факторов риска у конкретного пациента. Вместе с тем, результаты клинических исследований различного дизайна по преодолению резистентности у пациентов с различной сосудистой патологией вследствие атеротромбоза свидетельствуют о трех возможных вариантах решения этой проблемы [22, 26].

- Увеличение (эскалация) ежедневной дозы АСК

Показано, что у пациентов, принимающих низкие дозы АСК (81 мг/в день), при наличии лабораторно подтвержденной резистентности увеличение дозы АСК ≥ 2 раза приводило к восстановлению терапевтического ответа в 79% случаев [27, 28].

- Альтернативная антиагрегантная терапия

Клопидогрел — антагонист рецептора аденозиндифосфата P2Y₁₂ тромбоцитов, относится к часто назначаемым антиагрегантам в клинической практике и рассматривается в качестве альтернативы АСК для вторичной профилактики тромботических событий [29]. В исследовании CAPRIE у пациентов, перенесших ИИ (давность эпизода ИИ — от 1 недели до 6 мес), с инфарктом миокарда в анамнезе или атеросклерозом периферических артерий было показано, что долгосрочная монотерапия клопидогрелом более эффективна в отношении уменьшения частоты событий комбинированной конечной точки исследования (ИИ, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых событий), по сравнению с монотерапией АСК [30].

Вместе с тем, было продемонстрировано, что резистентность к клопидогрелу встречается почти так же часто, как и резистентность к АСК и, по данным разных авторов, отмечается у 5–63% пациентов [29, 31].

Тикагрелор — другой антагонист рецептора аденозиндифосфата P2Y₁₂ тромбоцитов, который также рассматривается в качестве альтернативного антиагреганта у пациентов с резистентностью к АСК. Потенциал тикагрелора в качестве альтернативной антиагрегантной терапии был продемонстрирован в пилотном исследовании у резистентных к АСК пациентов с ИБС вследствие атеросклероза коронарных артерий, которые оказались чувствительны в 100% случаев к терапии тикагрелором [32].

Тикагрелор показывает значительно более низкий процент резистентности (от 0 до 3% случаев) по сравнению с клопидогрелом [33].

В исследовании SOCRATES [34] было показано сопоставимое соотношение польза/риск геморрагических осложнений при сравнении краткосрочной монотерапии тикагрелором или АСК у пациентов с неинвалидирующим ИИ/ТИА. Однако, в исследовании THALES [35], несмотря на эффективное снижение риска больших тромботических событий при ДАТТ (тикагрелор + АСК) по сравнению с монотерапией АСК отмечалось значимое увеличение тяжелых кровотечений. Динамика соотношения «польза-риск» при фармакотерапии тикагрелором для вторичной профилактики ишемических событий может быть уточнена при дальнейших исследованиях.

Комбинированная антитромботическая терапия ривароксабаном в сочетании с АСК

Ривароксабан (ингибитор фактора Ха) блокирует превращение протромбина в тромбин, который играет ключевую роль в тромбообразовании, являясь мощным индуктором активации тромбоцитов. В настоящее время потенциальная польза низких доз ривароксабана (2.5 мг 2 раза в день) в сочетании с АСК (81 мг в день) для преодоления резистентности к АСК и снижения риска ишемических событий была продемонстрирована в единственном клиническом исследовании у пациентов с заболеванием периферических артерий [36]. При двойной комбинации этих препаратов с различным антитромботическим механизмом действия наблюдалось усиление ингибирования агрегации тромбоцитов, индуцированное арахидоновой кислотой *in vitro* по сравнению с каждым из них по отдельности, при этом чувствительность к АСК восстанавливалась у 58% пациентов с ранее диагностированной резистентностью к АСК [36]. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие клинические исследования.

Заключение

У пациентов с некардиоэмболическим ИИ/ТИА антитромбоцитарная терапия должна начинаться максимально рано и проводиться длительно. В насто-

ящее время, в целях вторичной профилактики, в зависимости от клинической ситуации, при назначении антитромбоцитарной терапии может рассматриваться как ДАТТ, так и комбинированная терапия, но чаще АСК остается препаратом терапии первой линии в связи с оптимальным соотношением риск/польза. Оптимизация терапии АСК должна основываться на индивидуальной оценке чувствительности тромбоцитов. «Резистентность» к АСК, может рассматриваться в зависимости от различных клинических, биологических и генетических факторов, которые могут оказывать влияние на фармакодинамику, фармакокинетику данного препарата, снижая его антиагрегантное действие. Именно лабораторный мониторинг эффективности данной терапии необходим для своевременного выявления пациентов с высокой остаточной агрегационной активностью тромбоцитов и, соответственно, с сохраняющимся высоким риском сердечно-сосудистых событий, включая повторные ИИ/ТИА. На современном этапе остается открытым поиск лабораторных критериев оценки эффективности действия данного антитромбоцитарного препарата.

У лиц с цереброваскулярной патологией антитромбоцитарная терапия должна начинаться максимально рано и проводиться длительно. Для повышения эффективности антитромбоцитарной терапии рекомендуется назначение препаратов с различными механизмами действия. Оптимизация данной терапии должна предполагать возможность индивидуальной чувствительности тромбоцитов. «Резистентность», в частности, к АСК может рассматриваться в зависимости от различных клинических, биологических и генетических факторов, которые и могут оказывать влияние на фармакодинамику, фармакокинетику данного препарата, изменяя его антиагрегантное действие. Именно лабораторный мониторинг эффективности данной терапии необходим для своевременного выявления пациентов с высокой остаточной агрегационной активностью тромбоцитов и, соответственно, с сохраняющимся высоким риском сердечно-сосудистых событий, включая повторные ИИ/ТИА. На современном этапе остается открытым поиск лабораторных критериев оценки эффективности действия данного антитромбоцитарного препарата.

Литература

1. [https://cr.minzdrav.gov.ru/Рубрикатор клинических рекомендаций](https://cr.minzdrav.gov.ru/Рубрикатор_клинических_рекомендаций). Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID:171
2. Capodanno D, Alberts M, Angiolillo D.J. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease //Nature Reviews Cardiology.— 2016.
3. Quick A.J. Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. Am J Med Sci, т. 252, pp. 265–9, 1966 Sep;252(3)
4. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. Stroke, т. 24, pp. 345–50, 1993.
5. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke, т. 25, pp. 2331–6, 1994
6. Ясаманова А.Н, Мартынов М. Ю., Лисицин С. В. Атеросклероз и тромбоцитарный гемостаз.//Ишемическая болезнь мозга при окклюзирующих поражениях брахиоцефальных артерий. Под редакцией Гусева Е. И., Пышкиной Л. И.-М: Буки-Веди, 2016., с. 169–201.
7. Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug ‘resistance’. Part 1: mechanisms and clinical measurements. Nat Rev Cardiol, т. 6, pp. 273–82, 2009.
8. Kuzniatsova N, Shantsila E, Blann A et al. A contemporary viewpoint on ‘aspirin resistance’. Ann Med, т. 44, pp. 773–83, 2012.
9. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol, т. 24, pp. 1980–7, 2004.
10. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. Eur Heart J, т. 30, p. 426–35, 2009.
11. Grosser T, Fries S, Lawson JA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation, т. 127, pp. 377–85, 2013.
12. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология, Москва: Медицина, 1991.
13. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. Lancet. 2006;367(9510):606–617. DOI: 10.1016/s0140–6736(06)68040–9.]
14. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. Pharmacol Ther. 2014;141(1):69–78. DOI: 10.1016/j. Pharmthera.2013.08.005
15. Свешникова А. Н., Якушева А. А., Рябых А. А., Ушакова О. Е., Абаев А. А. А., Обыденный С. И., Нечипуренко Д. Ю., Пантелеев М. А. Creative Cardiology. 2018; 12 (3) DOI: 10.24022/1997–3187–2018–12–3–260–274
16. Li Q, Chen BL, Ozdemir V, et al. Frequency of genetic polymorphisms of

- COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics*. 2007;8(6):577–586. DOI: 10.2217/14622416.8.6.577.
17. Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11): e78093. DOI: 10.1371/journal.pone.0078093
 18. Michelson A. D., Cattaneo M., Eikelboom J. W. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J. Thromb. Haemost.* June 2005. Vol. 3, Issue 6. P.p. 1309–1311. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.0135>
 19. Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Воробьева Н. М., Комаров А. Л., Котовская Ю. В., Панченко Е. П., Плохова Е. В., Фролова Е. В., Явелов И. С. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16 (3):4–33. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Vorobiova N.M., Komarov A.L., Kotovskaya Yu.V., Panchenko E.P., Plokhova E.V., Frolova E.V., Yavelov I.S. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the agreed opinion of experts. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(3):4–33 (In russ)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>].
 20. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, et al. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2011;90(3),475–483. DOI: 10.1093/cvr/cvr032.
 21. Грицан Г. В., Ольховский И. А., Столяр М. А., Косницкая Ю. В. Резистентность к аспирину у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Сибирское медицинское обозрение*, 2013, 4 стр. 19–23.
 22. Khan H, Kanny O, Syed MH, Qadura M. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review Highlighting the Critical Need for Improved Point-of-Care Testing and Personalized Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 26;23(19):11317. doi: 10.3390/ijms231911317. PMID: 36232618; PMCID: PMC9570127
 23. Yamaguchi Y, Abe T, Sato Y, Matsubara Y, Moriki T, Murata M. Effects of VerifyNow P2Y12 test and CYP2C19*2 testing on clinical outcomes of patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2013;24(5):352–61. doi: 10.3109/09537104.2012.700969. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22757746.
 24. <http://www.caymanchem.com/analysis/eia>
 25. Simeone P, Boccatonda A, Liani R, Santilli F. Significance of urinary 11-dehydrothromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis. *Ageing Res Rev*. 2018;48:51–78. DOI: 10.1016/j.arr.2018.09.004.
 26. Yi X., Lin J., Wang C., Huang R., Han Z., Li J. Platelet function-guided

- modification in antiplatelet therapy after acute ischemic stroke is associated with clinical outcomes in patients with aspirin nonresponse. *Oncotarget*. 2017;8:106258–106269. doi: 10.18632/oncotarget.22293
27. Gengo F, Westphal E. S., Rainka M. M., Janda M., Robson M. J., Hourihane J. M., Bates V. Platelet response to increased aspirin dose in patients with persistent platelet aggregation while treated with aspirin 81 mg. *J. Clin. Pharmacol.* 2015;56:414–421
 28. Khan H., Gallant R. C., Zamzam A., Jain S., Afxentiou S., Syed M., Kroezen Z., Shanmuganathan M., Britz-McKibbin P., Rand M. L., et al. Personalization of Aspirin Therapy Ex Vivo in Patients with Atherosclerosis Using Light Transmission Aggregometry. *Diagnostics*. 2020;10:871. doi: 10.3390/diagnostics10110871
 29. Aggarwal D., Bhatia K., Chunawala Z. S., Furtado R. H., Mukherjee D., Dixon S. R., Jain V., Arora S., Zelniker T. A., Navarese E. P., et al. P2Y12 inhibitor versus aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events: Meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J. Open*. 2022;2 doi: 10.1093/ehjopen/oeac019
 30. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329–1339. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3)
 31. Ferguson A. D., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: Review of the published literature. *Tex. Heart Inst. J*. 2008;35:313–320
 32. Khan H., Gallant R., Jain S., Al-Omran M., De Mestral C., Greco E., Wheatcroft M., Alazonni A., Abdin R., Rand M., et al. Ticagrelor as an Alternative Antiplatelet Therapy in Cardiac Patients Non-Sensitive to Aspirin. *Medicina*. 2020;56:519. doi: 10.3390/medicina56100519
 33. Warlo E. M.K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb. J*. 2019;17:11. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5
 34. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Hill MD, Jonasson J, Kasner SE, Ladenvall P, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KSL, Johnston SC; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):301–310. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30038-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30038-8)
 35. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y; THALES Investigators. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin

- for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2019;14(7):745–751. <https://doi.org/10.1177/1747493019830307>
36. Khan H., Popkov M., Jain S., Djahanpour N., Syed M. H., Rand M. L., Eikelboom J., Mazer C.D., Al-Omran M., Abdin R., et al. Low-dose aspirin and rivaroxaban combination therapy to overcome aspirin non-sensitivity in patients with vascular disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:912114. doi: 10.3389/fcvm.2022.912114

ИЗМЕНЕНИЯ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ВО ВРЕМЯ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛЕВОЙ ДОРСОЛАТЕРАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ

Д. В. Журавлёв¹, Д. А. Тумуров¹, М. А. Лебедева^{1,2}, Р. С. Бикаев¹

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Введение

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) считается безопасным и эффективным немедикаментозным, неинвазивным методом лечения депрессии, при которой наиболее часто применяют высокочастотную стимуляцию левой дорсолатеральной префронтальной коры (лДЛПФК) (Lefaucheur et al., 2020). Несмотря на то, что лДЛПФК не является частью центральной автономной сети, есть некоторые данные о взаимосвязи активации данной области головного мозга с изменениями параметров, отражающих автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы (Beissner et al., 2013; Wei et al., 2017). Применительно к неинвазивной стимуляции коры головного мозга, изменения в работе вегетативной нервной системы объясняются возможной транссинаптической активацией более глубоко расположенных отделов коры и, далее, подкорковых структур, входящих, в том числе, в центральную автономную сеть (Iseger et al., 2020). Однако, опубликованные данные о характере изменений параметров автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры неоднородны и отчасти противоречивы (Makovac et al., 2017; Sesa-Ashton et al., 2022).

Цель исследования

Мы провели пилотное исследование с целью анализа изменений параметров variability сердечного ритма непосредственно во время сеансов рТМС лДЛПФК у пациента с большим депрессивным расстройством.

Материалы и методы

В пилотное исследование была включена пациентка 44 лет, проходившая лечение в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ с диагнозом большого депрессивного расстройства. Пациентка была осмотрена психиатром, неврологом, терапевтом, исключены сопутствующие соматические расстройства. В качестве базовой

медикаментозной терапии применяли флуоксетин 40 мг утром. В качестве дополнительной терапии пациентке было предложено проведение рТМС с высокочастотной стимуляцией лДЛПФК, пациентка подписала добровольное информированное согласие.

Сеансы рТМС проводились дважды в день с интервалом не менее 5 часов в течение 5 дней (10 сеансов). Область стимуляции соответствовала точке F3, определяемой по международной системе расположения электродов на поверхности головы «10–20», которая часто используется в качестве ориентира для нахождения предполагаемой проекции лДЛПФК на поверхность черепа в условиях отсутствия навигационной системы. Стимуляция проводилась в бифазном режиме с частотой 10 Гц, 40 импульсов в одной пачке, 75 пачек за сеанс с интервалом в 12 секунд, с уровнем мощности 95% от моторного порога.

Запись синусового сердечного ритма осуществлялась путём регистрации последовательных RR-интервалов (RRI) электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью нагрудного кардиодатчика. Перед началом процедуры пациентка находилась в положении сидя в состоянии покоя в течение не менее 10 минут. ЭКГ регистрировали в течение 5 минут до начала стимуляции, в течение 20 минут сеанса стимуляции и 5 минут после стимуляции. Далее кардиоинтервалограмма экспортировалась на рабочий персональный компьютер, где проводился расчет параметров variability сердечного ритма. Для удобства анализа мы разделили запись на шесть 5-минутных фрагментов (1-й — перед стимуляцией, со 2-го по 5-й — во время стимуляции, и 6-й — после окончания стимуляции). Мы оценивали следующие параметры для каждого фрагмента записи: (1) индекс парасимпатической нервной системы (PNS), рассчитывался на основании значений RRI, квадратного корня разностей между нормальными RRI (RMSSD) и индекса SD1 сечения Пуанкаре; (2) индекс симпатической нервной системы (SNS), рассчитывался на основании значений частоты сердечного ритма, индекса стресса Баевского и индекса SD2 сечения Пуанкаре; (3) общую мощность спектра variability сердечного ритма (TP-RRI), рассчитывалась с помощью авто-регрессионного анализа кардиоинтервалограммы с порядком модели 16 после детрендирования и коррекции артефактов/экстрасистол в диапазоне 0,04–0,4 Гц (подробное описание алгоритма: <https://www.kubios.com/hrv-ans-function/>).

Данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом, Me [Q1; Q3]. Параметры, полученные за все 10 сеансов рТМС, сравнивались между всеми 5-минутными фрагментами с помощью критерия Фридмана для зависимых выборок. Исходные (предстимуляционные, 1) параметры попарно сравнивались с параметрами на каждом последующем 5-минутном отрезке (2–6) с помощью рангового T-критерия Уилкоксона. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

За время проведения курса рТМС нежелательных явлений не наблюдалось. Порядковый номер сеанса не влиял на вегетативные параметры. На исходном (предстимуляционном) этапе у пациентки регистрировалась тенденция к тахикардии и преобладанию симпатической активности (таб. 1). Мы обнаружили значимые изменения всех параметров во время стимуляции: RRI, TP-RRI, PNS уменьшались, а SNS увеличивался во время стимуляции (таб. 1, рис. 1, 2, 3). После стимуляции сохранялось снижение RRI и PNS (таб. 1, рис. 2).

Обсуждение

В нашем пилотном исследовании мы наблюдали повышение симпатической активности во время рТМС лДЛПФК, что противоречит данным некоторых опубликованных работ (Iseger et al., 2020). Однако, принимая во внимание исходно повышенный уровень симпатической активности у пациентки, можно предположить усиление влияния высших корковых центров на автономной контур регуляции сердечного ритма в результате стимуляции. Кроме того, вклад в изменения параметров вегетативной регуляции сердечного ритма могла внести тревога пациентки, связанная с самим фактом проведения процедуры рТМС, для исключения эмоциональной составляющей изменений variability сердечного ритма целесообразно проведение sham-контролируемых исследований.

Заключение

Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры была ассоциирована с изменениями параметров автономной регуляции сердечного ритма в виде повышения симпатической и снижения парасимпатической активности у пациентки с депрессией. Для подтверждения и более детального понимания выявленных взаимосвязей необходимо проведение наблюдательного sham-контролируемого исследования на когорте пациентов. Перспективными представляются исследования влияния рТМС на регуляцию сердечного ритма также при иных психических расстройствах, где присутствует значимая вегетативная дисфункция, например, при психогенных неэпилептических приступах.

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 2412–45/22.

Таблица 1. Параметры автономной регуляции сердечного ритма до, во время и после транскраниальной магнитной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры

Параметр	Pre (5 min)	1–5 min	6–10 min	11–15 min	16–20 min	Post (5 min)
RRI, мс	736 [613; 787]	690 [602; 755]	671 [588; 721]	643 [583; 704]	647 [590; 685]	649 [584; 678]
ЧСС, уд/мин	81,5 [76,5; 97,8]	87 [79,5; 100]	89,5 [83,5; 102,3]	93 [85,5; 103,3]	93 [88; 102]	93 [88,5; 103]
PNS	-1,62 [-2,42; -1,19]	-1,95 [-2,46; -1,52]	-2,02 [-2,51; -1,71]	-2,14 [-2,58; -1,8]	-2,18 [-2,53; -1,86]	-2,19 [-2,59; -1,9]
SNS	2,51 [1,74; 6,06]	3,89 [2,78; 5,8]	5,17 [3,94; 7,96]	4,79 [3,37; 6,79]	4,48 [3,74; 6,06]	3,7 [2,79; 4,78]
TP-RRI, мс ²	276 [113; 398]	122 [84; 235]	95 [41; 120]	89 [45; 149]	116 [84; 177]	254 [153; 429]

Примечания: Светло-серой и тёмно-серой заливкой выделено значимое уменьшение и увеличение значений параметров по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона)

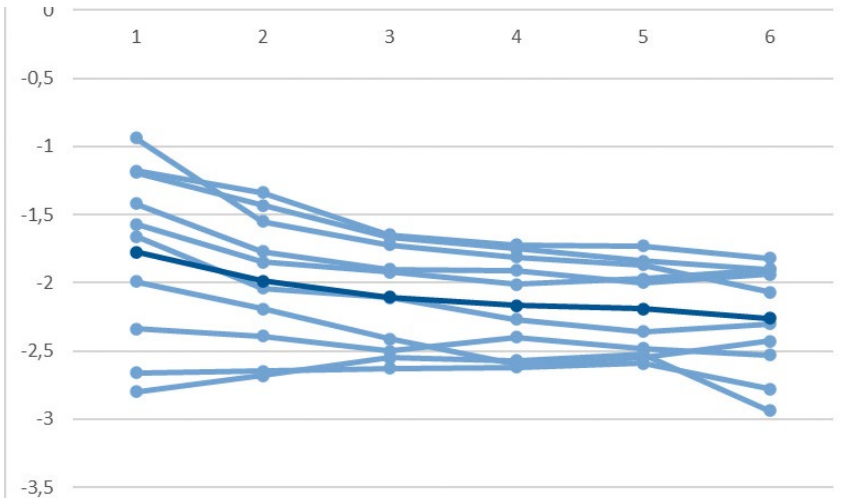


Рис. 1. Индекс парасимпатической активности (PNS). Фрагменты записи: 1 — перед стимуляцией, 2–5 — во время стимуляции, 6 — после окончания стимуляции. Тёмная линия — средние значения

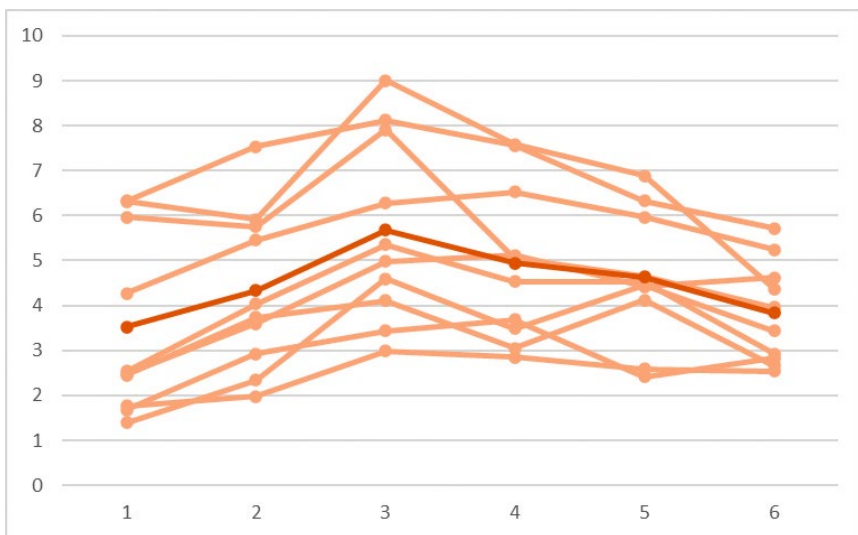


Рис. 2. Индекс симпатической активности (SNS). Фрагменты записи: 1 — перед стимуляцией, 2–5 — во время стимуляции, 6 — после окончания стимуляции. Тёмная линия — средние значения

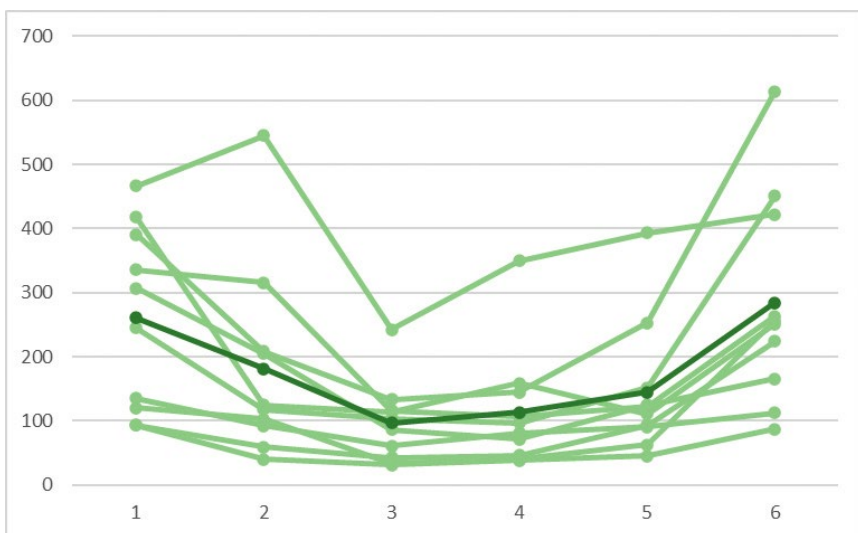


Рис. 3. Общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма, m^2 (TP-RRI). Фрагменты записи: 1 — перед стимуляцией, 2–5 — во время стимуляции, 6 — после окончания стимуляции. Тёмная линия — средние значения

Литература

1. Beissner F, Meissner K, Bär K, Napadow V. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J Neurosci* 2013;33:10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>.
2. Iseger TA, van Bueren NER, Kenemans JL, Gevirtz R, Arns M. A frontal-vagal network theory for Major Depressive Disorder: Implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain Stimul* 2020;13:1–9. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2019.10.006>.
3. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131:474–528. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2019.11.002>.
4. Makovac E, Thayer JF, Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:330–41. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.05.001>.
5. Sesa-Ashton G, Wong R, McCarthy B, Datta S, Henderson LA, Dawood T, et al. Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in humans. *Cereb Cortex Commun* 2022;3. <https://doi.org/10.1093/TEXCOM/TGAC017>.
6. Wei C, Han J, Zhang Y, Hannak W, Dai Y, Liu Z. Affective emotion increases heart rate variability and activates left dorsolateral prefrontal cortex in post-traumatic growth. *Sci Rep* 2017;7. <https://doi.org/10.1038/S41598-017-16890-5>.

ОТДАЛЁННЫЕ МРТ-ИСХОДЫ ОСТРЫХ ОЧАГОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ НА КТ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

И. Г. Комольцев^{1,2}, А. В. Тимохова^{1,4}, С. И. Балан^{1,5}, А. А. Беликова^{1,5},
М. В. Синкин³, М. М. Махмудов^{1,4}, С. Е. Буркитбаев^{1,2}, Н. С. Семеновых¹,
Р. В. Лузин¹, А. Э. Талыпов³, Н. В. Гуляева^{1,2}, А. Б. Гехт^{1,4}

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

³ — ГБУЗ Научно-исследовательский институт Скорой помощи им.
Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

⁴ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

⁵ — ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации в мире, что делает ее значимой проблемой для общественного здоровья. В 2016 году было зарегистрировано 27 миллионов новых случаев ЧМТ (369 на 100000 населения), что на 8,4% больше, чем в 1990 году, и привело к 8,1 миллиону случаев инвалидности (111 на 100000 населения) [1]. Последствия ЧМТ можно разделить на четыре группы: когнитивные, поведенческие, двигательные и соматические нарушения. Когнитивные и поведенческие симптомы, включая дефицит памяти, депрессию, тревожность и импульсивность, часто развиваются в отдалённом периоде травмы. Уязвимость лобно-теменных долей к механическим повреждениям и вторичные повреждения гиппокампа могут частично объяснить появление этих симптомов. Менее распространенными, но серьезными осложнениями ЧМТ являются сохраняющийся неврологический дефицит и развитие посттравматической эпилепсии [2].

Компьютерная томография (КТ) является наиболее распространенным методом нейровизуализации для экстренной диагностики ЧМТ. ЧМТ представляет собой повреждения мягких тканей головы, черепа, а также внутричерепных структур. Повреждения внутричерепных структур подразделяются на первичные и вторичные. Среди первичных повреждений головного мозга основными являются внутричерепные кровоизлияния, к которым относятся оболочечные и внутримозговые гематомы, а также ушибы головного мозга и диффузное аксональное повреждение. Идентификация типа ЧМТ критична для выбора ранней терапии, включая хирургические вмешательства: декомпрессионную краниотомию и эвакуацию гематом. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более

чувствительным методом для визуализации некоторых групп повреждений, таких как диффузное аксональное повреждение, она также используется и для визуализации структурных изменений, которые являются проявлениями осложнений и последствий ЧМТ в раннем периоде в виде ишемических изменений, отека мозга, некоторых видов дислокаций, а также в отдалённом периоде травмы в виде участков кистозно-глиозной трансформации, отложения гемосидерина, гидроцефалии и пр. Несмотря на то, что ЧМТ является активно обсуждаемой глобальной проблемой, на данный момент нет клинических исследований, анализирующих взаимосвязь между типом повреждения на острых сканах КТ с отсроченными морфологическими последствиями на МРТ. Для восполнения этого пробела мы в данном исследовании показали связь между типом первичных повреждений на КТ и их исходом в конкретные типы очаговых повреждений на МРТ, а также оценили клинические корреляты конкретных типов повреждения на МРТ.

Материалы и методы

В данный анализ включены пациенты, вошедшие в проспективное когортное лонгитудинальное исследование последствий ЧМТ, прошедшие хотя бы одно магнитно-резонансное исследование (МРТ) в течение 2-летнего наблюдения в НПЦ им 3. П. Соловьёва. Исследование одобрено этическим комитетом НПЦ им 3. П. Соловьёва, письменное информированное согласие было получено от всех участников или их законных представителей.

Набор пациентов

В проспективное когортное лонгитудинальное исследование включались все пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, поступившие в НИИ СП с 2017 по 2023 год с черепно-мозговыми травмами, удовлетворяющие критериям (см. ниже). В данное исследование включены все 66 пациентов, 23 женщины и 43 мужчины, поступивших с 2017 по 2019 год, и имеющих хотя бы одно исследование МРТ в отдалённом периоде ЧМТ. Возраст пациентов варьировался от 18 до 73 лет (42 ± 16 лет). У 80% пациентов была легкая ЧМТ, у 14% — умеренная, и у 5% — тяжелая травма.

Критерии включения

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с различными типами черепно-мозговых травм: диффузное аксональное повреждение мозга, компрессия мозга (внутричерепная контузия любого объема и локализации), субарахноидальное, внутрижелудочковое, внутримозговое, субдуральное или эпидуральное кровоизлияния (любого объема и локализации), компрессионный перелом черепа с повреждением твёрдой мозговой оболочки, степень смещения срединной линии (более 5 мм) и/или компрессия цистерны, поступившие в от-

деление интенсивной терапии и нейрохирургии НИИ им Н. В. Склифосовского. В зависимости от степени травмы ЧМТ была классифицирована как тяжелая (3–8 по шкале Глазго), умеренная (9–13 по шкале Глазго) и легкая (14–15 по шкале Глазго). Исследование в первую очередь включало пациентов с изолированными ЧМТ (но комбинация с переломами конечностей и неосложнёнными переломами ребер была приемлемой).

Критерии исключения

Критериями исключения являлись: сопутствующие злокачественные заболевания; предполагаемая неподготовленность к последующим визитам и диспансерному наблюдению (за исключением всех пациентов с тяжелой ЧМТ; для легкой и умеренной степени — пациенты из Москвы и Московской области); тяжелая сочетанная травма (переломы костей таза, бедренных костей, осложненные переломы ребер, повреждения внутренних органов брюшной и грудной полостей); лекарственные препараты в крови (интоксикация не была критерием исключения); состояние шока (постоянная гипотензия — давление менее 60 мм рт. ст.); острое кровотечение (тахикардия в положении лежа > 100/мин, увеличенная частота дыхания > 30/мин, гипотензия в положении лежа или стоя); гипоксия на этапе предгоспитальной помощи (низкий уровень, менее 20 мм рт. ст., насыщение при поступлении, массивное ишемическое поражение мозга согласно КТ); беременность; психические заболевания, такие как диагностированный шизофрения, БАР; предыдущая ЧМТ с тяжелой хронической формацией согласно КТ/МРТ с историей потери сознания (менее 10 баллов по шкале Глазго); неврологические диагнозы, не связанные с ЧМТ, такие как опухоли головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, метаболическая кома с клиническим дефицитом, предшествующие нейрохирургические операции, связанные с повреждением целостности твёрдой мозговой оболочки, клинические врожденные поражения мозга, приводящие к инвалидности. Пациенты с эпилепсией, диагностированной до ЧМТ, были включены в особую группу с тем же планом обследования.

Длительное наблюдение

Участников исследования наблюдали в течение 24 месяцев. Через 1, 6, 12 и 24 месяца после ЧМТ пациенты приглашались для прохождения неврологического и психиатрического обследования, а также проведения МРТ.

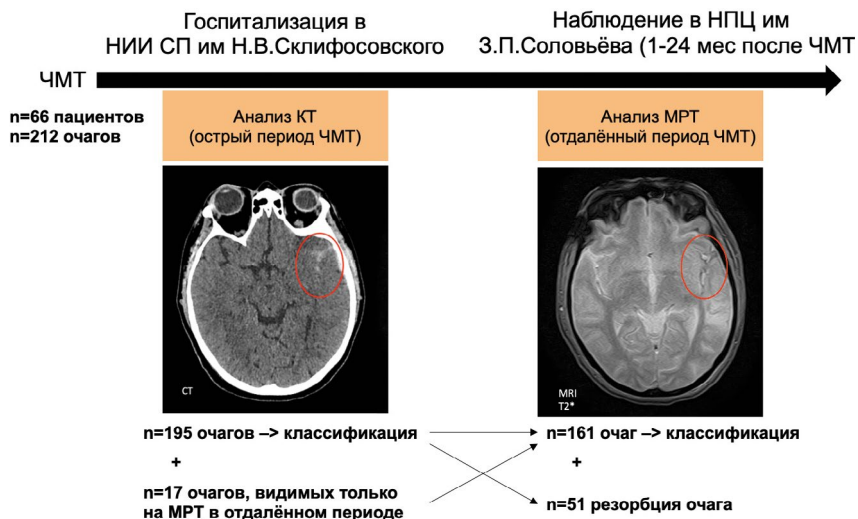


Рис. 1. Схема исследования. В исследование было включено 66 пациентов, имеющих хотя бы одно исследование МРТ в отдалённом периоде ЧМТ. Были описаны и сопоставлены очаги на КТ в остром периоде ЧМТ, и очаги, выявленные в позднем периоде ЧМТ на МРТ. В общей сложности, в данном исследовании было проанализировано 212 посттравматических очагов

Анализ КТ и МРТ

Мы проанализировали эволюцию каждого отдельного очага поражения в нашем исследовании, выявив 212 очагов у 66 пациентов, включённых в исследование (рис. 1). Поражения на КТ были разделены на семь групп: контузия (102 поражения), субарахноидальное кровоизлияние (САК, 42 поражения), субдуральная гематома (СДГ, 35 поражений), эпидуральная гематома (ЭДГ, 4 поражения), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК, 1 поражение). Очаги, возникшие в результате экстренных хирургических операций, и включающие различные начальные типы повреждений, были классифицированы отдельно (11 поражений). Кроме того, мы выявили 17 новых очагов на МРТ, которые не были обнаружены на КТ изображениях в остром периоде. Для оценки исходов по результатам МРТ мы классифицировали очаги в семь основных категорий и две дополнительных. Основные категории включали в себя комбинацию изменений в виде глиоза и гемосидероза (Г + ГС, 90 поражений), отложение гемосидерина на поверхности коры (ГС-пов, 30 поражений), отложение гемосидерина в ткани без глиоза (ГС, 14 поражений), участки глиоза в веществе мозга без отложения гемосидерина (Г, 12 поражений), МРТ-признаки текущей трансформации очага (8 поражений) и последствия хирургических вмешательств (7 поражений). Следует отметить, что 51 поражение, изначально выявленные на КТ, полностью

резорбировались. Две дополнительные категории включали любые поражения с отложением гемосидерина (134 поражения) или глиозом (102 поражения).

Статистический анализ

Для обобщения демографических и клинических характеристик участников использовали описательную статистику. Рассчитывали отношения шансов с 95% интервалами достоверности для МРТ-результатов, а также использовали хи-квадрат тест для сравнения исходов и клинических данных.

Результаты

Отдалённые МРТ-исходы острых очаговых повреждений

Мы проанализировали МРТ-результаты для каждого типа повреждения, выявленного на КТ. Как показано на рисунке 2, исходы для различных типов первичных повреждений являются разнородными. Для сравнения вероятности каждого МРТ-исхода мы рассчитали отношение шансов для каждого первичного типа повреждения на КТ иметь определённый МРТ-исход (рис. 3 и 4).

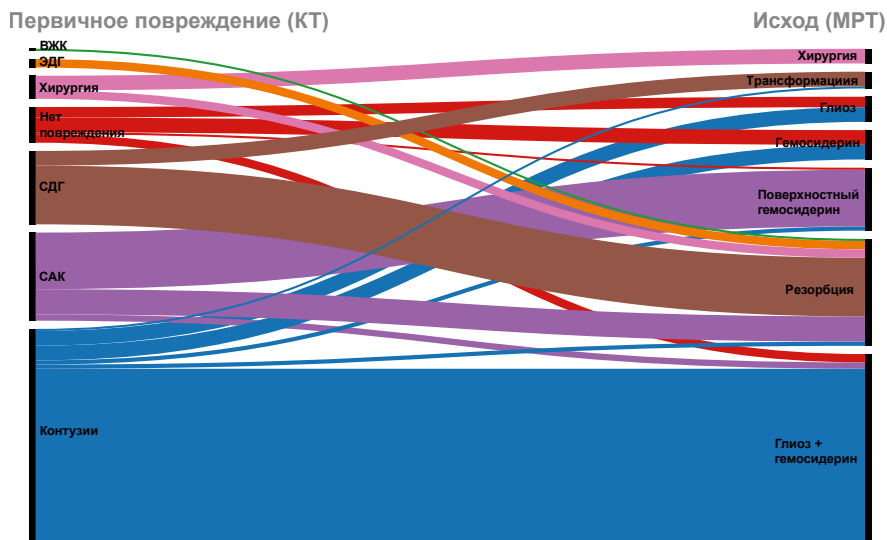


Рис. 2. Типы первичных поражений (КТ, слева) и их исходы на МРТ (справа). $n = 212$ поражений, выявленные у 66 пациентов

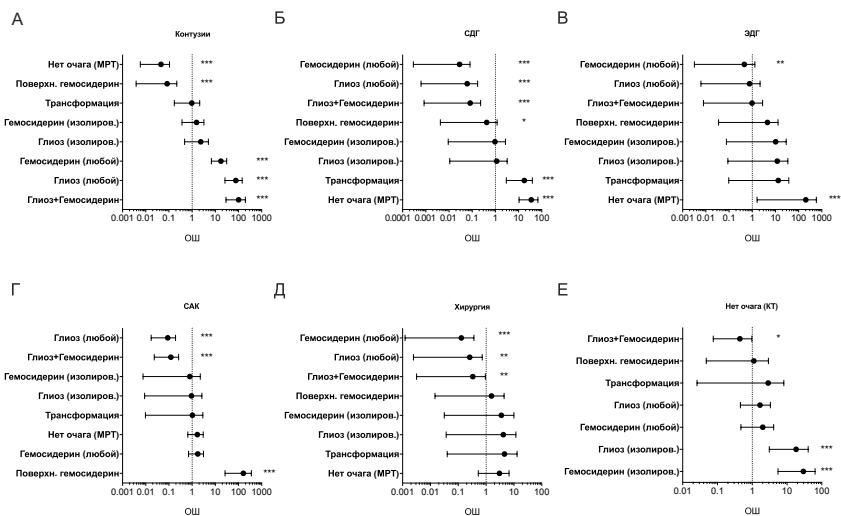


Рис. 3. Отношение шансов для результатов в зависимости от типа поражения. Для каждого типа поражения (А - контузия, В — субдуральная гематома, С — эпидуральная гематома, D — субарахноидальное кровоотечение, E — признаки операции на КТ и F — отсутствие видимых повреждений на изначальных КТ-сканах) мы рассчитали отношение шансов с интервалами достоверности 95%. Для каждого типа поражения результаты были упорядочены по возрастанию отношения шансов. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (тест хи-квадрат)

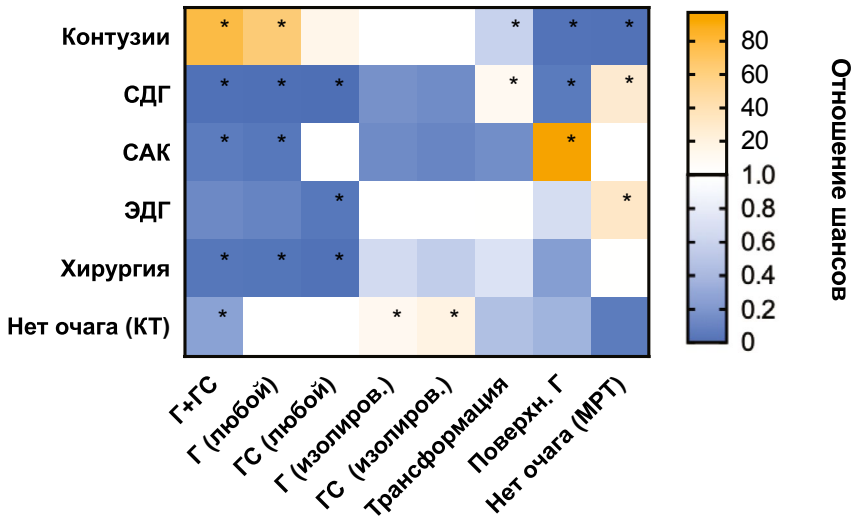


Рис. 4. Отношение шансов для результатов в зависимости от типа поражения. Результаты были упорядочены по отношению шансов для контузий. * — $p < 0,05$ (тест хи-квадрат)

Контузии были самым частым типом первичных повреждений (48% от всех проанализированных поражений). Самым распространенным МРТ-исходом для контузий была комбинация глиоза и отложения гемосидерина (82% МРТ-исходов от всех исходов контузий). Кроме того, контузии значительно реже полностью резорбцировались. Субдуральная и эпидуральная гематомы были двумя типами поражений, которые чаще всего полностью резорбцировались. Также на МРТ субдуральная гематома часто наблюдалась как поражение с текущей трансформацией продуктов крови (выявление метгемоглобина). Самым распространенным МРТ-исходом для субарахноидального кровотечения было отложение гемосидерина на поверхности коры, что было характерно исключительно для этого типа ЧМТ. Для немногочисленной группы поражений, выявленных только на МРТ, самым распространенным типом повреждения были глиоз или отложение гемосидерина, и редко — их комбинация. Их появление более вероятно связано с вторичной ишемией (глиоз) или небольшими по объёму кортикальными поражениями

Клинические корреляты МРТ-исходов ЧМТ

Мы проанализировали клинические корреляты МРТ-исходов у пациентов, вне зависимости от локализации очага у пациентов с изменениями после хирургического вмешательства, пациентов с текущей трансформациями очага,

накоплением гемосидерина в ткани и на поверхности (таб. 1). Мы выявили, что изменения после хирургического вмешательства и текущая трансформация очага были значимыми факторами риска для поздних посттравматических судорожных приступов по сравнению с другими типами поражений ($p < 0,05$). Также у пациентов после операционных вмешательств чаще наблюдались афазии и парезы ($p < 0,05$). Среди всех пациентов жалобы на нарушения памяти ($p < 0,05$) и концентрации ($p = 0,05$) были более часты у пациентов с отложением гемосидерина на поверхности коры. По результатам проведённых шкал на наличие тревожно-депрессивных состояний было выявлено, что у пациентов с хирургическими вмешательствами, наличием трансформации очага и наличием комбинации глиоза и гемосидерина в ткани мозга хотя бы один тест за первый год имеет достоверно более высокие баллы ($p < 0,05$), чем при остальных типах поражения (таб. 1).

Таблица 1.

	Хирургия	Трансформация *	Глиоз+Гемосидерин*	Поверхностный гемосидерин *
Поздние приступы	↑	↑		
Жалобы на нарушение концентрации				↑ (s.t.)
Жалобы на нарушение памяти				↑
Жалобы на нарушения в эмоциональной сфере		↑		
Жалобы на нарушения сна			↑ (s.t.)	
Парезы	↑			
Афазии	↑			
МОСА, 1 год		↓ (s.t.)		
STAI, 1 год	↑		↑ (s.t.)	
HADS (тревожность), 1 год	↑	↑		
HADS (депрессия), 1 год		↑	↑	
Beck (депрессия), 1 год	↑ (s.t.)	↑		
HAM-D, 1 год		↑	↑	

*Примечания: ↑ или ↓ — $p < 0,05$ (тест χ^2 или t-тест); * — хирургическое вмешательство исключено из контрольной группы; s.t. — статистическая тенденция ($0,05 < p < 0,1$)*

Обсуждение

В данном исследовании мы впервые показали относительные риски для конкретных типов поражения на КТ иметь определённые исходы на МРТ. Мы также проанализировали клинические корреляты МРТ-исходов ЧМТ. Далее мы рассмотрим конкретные типы посттравматических поражений в сопоставлении с полученными нами результатами.

Ушибы. Ушибы головного мозга представляют собой контузионные повреждения вследствие движения вещества мозга внутри черепа в результате ударной силы и соударения со структурами черепа. Ушибы мозга могут быть локализованы в различных отделах, но чаще всего встречаются в базальных отделах лобных долей и переднебазальных и латеральных отделах височных долей [3,]. На КТ изображениях в остром периоде ушибы выглядят как гиперденсные локальные участки с перифокальным отеком, который имеет тенденцию к нарастанию в течение нескольких суток и выглядит как гиподенсная перифокальная зона — паттерн «соль и перец» [3, 4, 5]. Часто встречающимся исходом ушибов на МРТ является глиоз с отложением гемосидерина, который на МРТ проявляется как участки повышенного сигнала в режимах T2/FLAIR, с включениями сигнала низкой интенсивности (на последовательностях T2*/SWI) [6, 7]. Это в значительной степени обусловлено сочетанием двух факторов: первичного васкулярного повреждения в больших участках мозга с возможными повторяющимися капиллярными геморрагиями в результате ранних изменений кровотока в мозге [8, 11] и вторичной метаболической дисфункцией, приводящей к нейровоспалению и перестройке ткани [9, 10]. Более того, есть несколько исследований, показывающих, что эти процессы приводят к разрыву аксонов и функциональным нарушениям, что, в случае обсуждаемых уязвимых областей, может частично объяснить долгосрочные последствия ушибов в нашем исследовании: депрессию, тревожность и нарушение сна [7, 10].

САК. ЧМТ является самой частой причиной САК [13]. На КТ изображениях в остром периоде САК обычно выглядит как линейная «белая» область, которая в норме «черная», так как субарахноидальное пространство заполнено спинномозговой жидкостью. В отличие от СДГ, САК распространяется на соседние борозды и цистерны, что является важным диагностическим признаком при постановке диагноза [3]. Следует отметить, что на ранней стадии (через 2 часа после травмы) САК может быть неразличимой на КТ, что объясняется одинаковой рентгенологической плотностью свежей крови и ткани мозга, но по мере резорбции сыворотки появляются области высокой плотности [14]. Мы выявили, что наиболее частым исходом МРТ при САК является поверхностный сидероз, который различается на МРТ как участок с низким сигналом (на последовательностях T2*/SWI) по ходу борозды, что также подтверждается и ранее опубликованными исследованиями. Согласно исследованию,

проведенному в 2015 году, наиболее часто встречающимися локализациями накопления поверхностного гемосидерина после черепно-мозговой травмы являются: лобные доли (28,2%), височные доли (23,2%), Сильвиева щель (18,3%), теменные доли (13,4%), затылочные доли (7,7%), мозжечок (6,3%), ствол мозга (2,8%) [7]. Мы также установили, что вне зависимости от анатомических областей, пациенты с выявленным поверхностным сидерозом чаще жалуются на нарушения памяти, что может отражать нарушение скоординированной работы между различными областями мозга. Более того, ассоциация между сидерозом и деменцией была обнаружена и в других исследованиях [15].

СДГ. Согласно различным исследованиям, СДГ встречается примерно в 10–20% случаев травм головы и часто сопровождается ушибы. Разрыв переходных корковых вен, который в 95% случаев происходит в передних отделах теменной области, приводит к образованию гематом, которые визуализируются на КТ-изображениях как серповидные гиперденсные образования с возможными включениями гиподенсных сгустков крови. Отличительным признаком между СДГ и ЭДГ является то, что СДГ может распространяться через черепные швы, что, безусловно, редко для ЭДГ. Несколько публикаций также утверждают, что при определенных обстоятельствах, острая СДГ может проявляться на КТ-изображениях как гиподенсная область, что делает её диагностику сложной. Такие нестандартные проявления могут быть связаны либо с тяжелой анемией, либо с нарушениями свертываемости крови [3, 16, 17]. Исходы СДГ по данным МРТ отличаются от других типов повреждения: для неё характерно полное рассасывание гематомы, и это тенденция сохраняется для ЭДГ. Стоит отметить, что данные исходы характерны для небольших объемов поражений, поскольку СДГ и ЭДГ при наличии клиничко-нейровизуализационных показаний удаляются хирургическим путём. Также СДГ могут оставаться в виде хронических форм с наличием перегородок и обызвествленных стенок. Для СДГ также характерна медленная трансформация с различными сигнальными характеристиками на МР-изображениях, в зависимости от стадии и наличия той или иной формы трансформированного гемоглобина, например, гиперинтенсивного МР-сигнала на T1 последовательностях в позднюю подострую стадию за счет наличия внеклеточного метгемоглобина, в хроническую стадию у некоторых пациентов наблюдается поверхностный гемосидероз с низким сигналом на T2*/SWI [18]. Различная морфология на МРТ может обуславливать и множество встречаемых клинических коррелятов СДГ: эмоциональные, память, нарушения сна и концентрации, тревожность, депрессия и, что очень важно, поздние судороги.

ЭДГ. ЭДГ возникает примерно в 2% случаев ЧМТ, составляя 10% госпитализаций всех черепно-мозговых травм [19]. ЭДГ на КТ изображениях в острой стадии характеризуется гиперденсным участком двояковыпуклой формы, расположенным, как правило, под областью перелома и ограниченным черепными швами [3, 20]. Тем не менее, существуют редкие варианты венозных эпидуральных

гематом, которые возникают при повреждении венозных синусов из-за повреждения прилежащих костных структур, такие гематомы могут распространяться за черепные швы. Эпидуральные гематомы определенной локализации и объема могут вызывать серьезные осложнения, в том числе ЭДГ с наличием неоднородных участков («знака вихря»), что может указывать на активное кровотечение и ассоциировано с худшим исходом данных гематом [21]. На МРТ часто наблюдается рассасывание этих изменений, хотя также может возникнуть и сидероз.

Внутрижелудочковые кровоизлияния. Изолированные внутрижелудочковые кровоизлияния не являются типичными для ЧМТ (0,4–4% от всех случаев) и обычно сочетаются с СДГ, ЭДГ или ушибами [22]. На КТ-изображениях в острой стадии в желудочках отмечается высокоплотный слой, соответствующий крови, а над ним ликвор, данные изменения обычно локализованы в задних рогах боковых желудочков [3, 23]. Что касается эволюции на МРТ, то данных на эту тему сравнительно мало. Говоря о клинических исходах, несколько исследований показывают плохой прогноз для случаев неизолированных внутрижелудочковых кровоизлияний, при полном восстановлении только у 12–47% пациентов [22, 24, 25], в то время как для изолированных случаев результаты значительно лучше [26, 27].

Хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение тяжелой ЧМТ, согласно Brain Trauma Foundation (BTF), определяется показателями ШКГ от 3 до 8 баллов и сокращенным показателем тяжести повреждения (Abbreviated Injury Severity Score, AIS) более 5 баллов. Низкие баллы указывают на возможную потребность в хирургическом вмешательстве, таком как декомпрессивная краниотомия [28, 29]. Существует несколько рекомендаций, предлагающих различные показания для хирургического вмешательства, но все они сходятся в том, что КТ и мониторинг внутричерепного давления (ICP) играют решающую роль при принятии решения [28]. Краниотомия может выполняться при различных видах повреждений ЧМТ: ЭДГ [30], СДГ [30, 31], поражения паренхимы [28, 32]. Клинические исследования также показывают эффективность повторной краниотомии, решение о которой должно приниматься на основе послеоперационных данных КТ при наличии показаний к её проведению; наиболее часто показания для повторной краниотомии встречаются в случаях СДГ и ЭДГ [33]. Несколько клинических случаев демонстрируют, что краниотомия может привести к сидерозу на МРТ, что соответствует нашим результатам и также объясняет соответствие послеоперационного состояния тревожности и депрессии [34]. Более того, наше исследование указывает, что ЧМТ, потребовавшая хирургического лечения, ассоциирована с отдаленными судорогам, парезами и афазиями.

Выводы

- Основным исходом посттравматических контузионных очагов является комбинация глиоза и накопления гемосидерина на МРТ.
- Субдуральная гематома является фактором риска развития медленной трансформации очага на МРТ в позднем периоде ЧМТ.
- Субдуральная и эпидуральная гематомы склонны к полному рассасыванию на МРТ.
- Субарахноидальное кровотечение связано с поверхностным накоплением гемосидерина в неокортексе.
- Новые поражения на МРТ, не выявленные на КТ, характеризуются глиозом и отложением гемосидерина, а также, редко — их комбинацией. Их появление более вероятно связано со вторичной ишемией (глиоз) или небольшими кортикальными поражениями.
- ЧМТ с проводимым хирургическим лечением или продолжающаяся трансформация очагов на МРТ являются значимыми факторами риска для отдаленных судорог.
- ЧМТ с хирургическим лечением, изменениями поражений и глиозом в сочетании с накоплением гемосидерина связано с более высокими баллами по шкалам на тревожно-депрессивные расстройства. Пациенты с накоплением гемосидерина на поверхности коры чаще жалуются на нарушения концентрации и памяти.

Литература

1. GBD2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):56–87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0. Epub 2018 Nov 26. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12): e7. PMID: 30497965; PMCID: PMC6291456.
2. Report to congress. Traumatic Brain Injury In the United States: Epidemiology and Rehabilitation. Submitted by the Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control Division of Unintentional Injury Prevention.
3. William E. Brant, Clyde A. Helms. *Fundamentals of Diagnostic Radiology.*
4. Parizel P & Philips C. Traumatic Neuroemergency: Imaging Patients with Traumatic Brain Injury — An Introduction. *IDKD Springer Series.* 2020::77–92. doi:10.1007/978-3-030-38490-6_7
5. White C, Griffith S, Caron J. Early Progression of Traumatic Cerebral Contusions: Characterization and Risk Factors. *J Trauma.* 2009;67(3):508–14; discussion 514–5. doi:10.1097/TA.0b013e3181b2519f — Pubmed
6. John M. Collins, Gregory A. Christoforidis. Chapter 39 — Low-Grade Astrocytomas. Editor(s): Herbert B. Newton. *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging (Second Edition).* Academic Press, 2016, Pages 439–460. ISBN9780128009451. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800945-1.00039-2>.
7. Zhao H, Wang J, Lu Z, Wu Q, Lv H, Liu H, Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system induced by a single-episode of traumatic subarachnoid hemorrhage: a study using MRI-enhanced gradient echo T2 star-weighted angiography. *PLoS One.* 2015 Feb 3;10(2): e0116632. doi: 10.1371/journal.pone.0116632. PMID: 25647424; PMCID: PMC4315584.
8. *Handbook of Clinical Neurology, Volume 135, 2016, Pages 447–477, Chapter 22 — Imaging of head trauma*
9. *Role of Glia in Memory Deficits Following Traumatic Brain Injury: Biomarkers of Glia Dysfunction*
10. *Reactive Gliosis and the Multicellular Response to CNS Damage and Disease.* Joshua E. Burda and Michael V. Sofroniew.
11. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. *J Neurotrauma.* 2015 Dec 1;32(23):1834–48. doi: 10.1089/neu.2014.3352. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25158206; PMCID: PMC4677116.
12. Fenk, L.A., Riquelme, J.L. & Laurent, G. Interhemispheric competition during sleep. *Nature* 616, 312–318 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05827-w>

13. Griswold DP, Fernandez L, Rubiano AM. Diagnosis and Management of Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc.* 2021 Oct 20;10(10): e26709. doi: 10.2196/26709. PMID: 34668871; PMCID: PMC8567149.
14. Subarachnoid Hemorrhage at Acute and Subacute/Chronic Stages: Comparison of Four Magnetic Resonance Imaging Pulse Sequences and Computed Tomography. *Journal of the Chinese Medical Association* 68(3): p 131–137, March 2005. | DOI: 10.1016/S1726–4901(09)70234–5. https://journals.lww.com/jcma/abstract/2005/03000/detection_of_subarachnoid_hemorrhage_at_acute_and.7.aspx
15. Chenheng Zhou, Keqin Liu, Shenqiang Yan, Ying Jin. Association Between Cortical Superficial Siderosis and Dementia in Patients With Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019; 10: 8. doi: 10.3389/fneur.2019.00008. PMID: 30761062; PMCID: PMC6361785.
16. Handbook of Clinical Neurology, Volume 135, 2016, Pages 447–477, Chapter 22 — Imaging of head trauma
17. Head trauma. H. Gordon Deen, in *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2007.
18. Ralf Weigel, Lothar Schilling, Joachim K. Krauss. The pathophysiology of chronic subdural hematoma revisited: emphasis on aging processes as key factor. *GeroScience.* 2022 Jun; 44(3): 1353–1371. doi: 10.1007/s11357–022–00570–y. PMID: 35461468. PMCID: PMC9213588.
19. Khairat A, Waseem M. Epidural Hematoma. [Updated 2023 Jul 31]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518982/>
20. Imaging of Intracranial Hemorrhage [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307932/>
21. Epidural hematoma in children: do cranial sutures act as a barrier? [14] <https://read.qxmd.com/read/18701165/epidural-hematoma-in-children-do-cranial-sutures-act-as-a-barrier?redirected=slug>
22. Karla Ravi, Musali Siddhartha Reddy, Prakash Rao Gollapudi, Imran Mohammed, Srikrishnaditya Manne, and Hemant Kumar Beniwal. Posttraumatic Isolated Intraventricular Hemorrhage a Rare Entity: Case Series. *Asian J Neurosurg.* 2019 Jan-Mar; 14(1): 162–165. doi: 10.4103/ajns.AJNS_171_18. PMID: 30937028. PMCID: PMC6417333.
23. <https://radiopaedia.org/articles/intraventricular-haemorrhage#references>
24. Sato M., Tanaka S., Kohama A., Fujii C. Traumatic intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir.* 1987;88:95–103. doi: 10.1007/BF01404144.
25. Salottolo K., Levy A. S., Slone D. S., Mains C. W., Bar-Or D. The effect of age on Glasgow Coma Scale score in patients with traumatic brain injury. *JAMA Surg.* 2014;149:727–734. doi: 10.1001/jamasurg.2014.13.

26. Atzema C., Mower W.R., Hoffman J.R., Holmes J.F., Killian A.J., Wolfson A.B., National Emergency Crisis and Disaster Management Authority Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. *J. Trauma*. 2006;60:1010–1017. doi: 10.1097/01.ta.0000218038.28064.9d.
27. Christie M., Marks P., Liddington M. Post-traumatic intraventricular haemorrhage: A reappraisal. *Br.J. Neurosurg*. 1988;2:343–349. doi: 10.3109/02688698809001005.
28. Reginald Fong, Sanjay Konakondla, Clemens M. Schirmer, Michel Lacroix. Surgical interventions for severe traumatic brain injury. *Journal of emergency and critical care medicine*, Vol. 1, № 10, October 2017. <https://jccm.amegroups.org/issue/view/240>
29. Savitsky B, Givon A, Rozenfeld M, et al. Traumatic brain injury: It is all about definition. *Brain Inj* 2016;30:1194–200.
30. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58: S7–15. discussion Si-iv. [PubMed]
31. Phan K, Moore JM, Griessenauer C, et al. Craniotomy Versus Decompressive Craniectomy for Acute Subdural Hematoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2017;101:677–85.e2. [Crossref] [PubMed]
32. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 2006;58: S25–46. discussion Si-iv. [Crossref] [PubMed]
33. The need for immediate computed tomography scan after emergency craniotomy for head injury. <https://read.qxmd.com/read/18301194/the-need-for-immediate-computed-tomography-scan-after-emergency-craniotomy-for-head-injury?redirected=slug>
34. Kale, S.U.; Donaldson, I.; West, R.J.; Shehu, A. Superficial Siderosis of the Meninges and Its Otolaryngologic Connection: A Series of Five Patients. *Otology & Neurotology* 24(1): p 90–95, January 2003.

ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: НЕДООЦЕНЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Ф. К. Ридер¹, А. М. Турчинец¹, Г. В. Кустов¹, И. С. Трифонов², А. А. Яковлев^{1,3},
В. В. Крылов⁴

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

³ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

⁴ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП) — это внезапные пароксизмальные изменения поведения и сознания, напоминающие эпилептический приступ, но не сопровождающиеся типичными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) или клиническими признаками эпилепсии (Bodde N. M. et al., 2009). Важно отметить, что установление диагноза ПНЭП подразумевает не только отсутствие у пациента какой-либо соматической и/или неврологической патологии как возможной причины приступа, но и наличие указания или подозрения на психогенные факторы в качестве возможного триггера его возникновения (Кустов Г. В. и др., 2021).

Эпидемиология ПНЭП. Коморбидные психические расстройства

Данные по распространенности и заболеваемости ПНЭП варьируют в широком диапазоне, что обусловлено трудностями диагностики и разницей эпидемиологических показателей в разных когортах больных. По мнению J. P. Szaflarski и соавт. (2000) и R. Duncan и соавт. (2011), заболеваемость ПНЭП составляет 1,5–6,17 случаев на 100000 в год. Цифры распространенности колеблются в диапазоне 2–50 на 100000 (Benbadis S. R., Allen Hauser W., 2000; Kanemoto K. et al., 2017). Девочки и женщины больше подвержены риску возникновения ПНЭП и составляют 60–80% больных, однако эта разница не столь велика в более старших возрастных группах и среди людей с умственной отсталостью (Goldstein L. H. et al., 2019; Popkirov S. et al., 2019).

Несмотря на достаточно низкие цифры распространенности и заболеваемости (в сравнении с аналогичными данными по эпилептическим приступам), доля пациентов с ПНЭП в определенных когортах пациентов значительно выше. Так, например, по данным ряда авторов, среди пациентов с «первым приступом», а также больных с судорожным приступом, которым потребовалась неотложная медицинская помощь, доля пациентов с ПНЭП составляет от 8 до 12% (Angus-Leppan H. 2008; Duncan R. et al.. 2011; Dickson J. M. et al., 2017). Однако особенно

распространены ПНЭП среди пациентов с предполагаемым диагнозом фармакорезистентной эпилепсии в эпилептологических центрах третьего уровня. В подобных когортах доля пациентов с ПНЭП достигает 30% (Asadi-Pooya A.A., Sperling M. R., 2015).

Необходимо отметить высокую частоту встречаемости иных психических расстройств у пациентов с ПНЭП (Ким Е. В., Калинин В. В., 2021; Шова Н. И. и др., 2021; Кустов Г. В. и др., 2022, 2023). Результаты некоторых исследований говорят о 100%-ном сочетании ПНЭП и недиссоциативных психических расстройств (Scévola L. et al., 2013), хотя в большинстве работ приводятся цифры около 70% (Goldstein L. et al., 2020). Тем не менее, доля пациентов с сочетанием ПНЭП и других психических расстройств столь велика, что некоторые исследователи ставят вопрос о нозологической самостоятельности ПНЭП (Кустов Г. В. и др., 2022). Риск развития психического расстройства при ПНЭП в 1,3 раза выше, чем у пациентов с эпилепсией (ПЭ) (RR: 1,30, 95% CI: 1,14–1,48) (Diprose W. et al., 2016) и в общей популяции (OR60,5: 95% CI 24,1–152,2) (Gupta R. et al., 2020).

К наиболее распространенным коморбидным психическим расстройствам при ПНЭП относят: рекуррентное депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, личностные расстройства, агорафобию и социальную фобию (Popkirov S. et al., 2019; Кустов Г. В. и др., 2022). Нередко встречается сочетание ПНЭП с другими диссоциативными и функциональными расстройствами (Reuber M. et al., 2003a, 2003b).

Отдельную проблему представляют собой случаи сочетания эпилептических приступов (ЭП) и ПНЭП у одного пациента, что случается достаточно часто. Так, согласно S. R. Venbadis и соавт. (2001), от 10 до 50% пациентов с ПНЭП страдают эпилепсией. По данным метаанализа М. А. Kultubaev и соавт. (2018), 22% (95% CI 20–25%, 0–90%) пациентов с ПНЭП страдают эпилепсией, в то время как 12% (95% CI 10–14%, 1–62%) пациентов с эпилепсией страдают ПНЭП. Между тем, именно пациенты с сочетанием эпилептических и неэпилептических приступов получают большее количество противосудорожных препаратов (ПЭП), имеют более низкое качество жизни, а также высокий риск смерти от естественных (HR8,1, 95% CI 4,0–16,4) и неестественных (HR15,3, 95% CI 3,0–78,6) причин, включая более высокий риск суицида (18,8%) (Zhang L. et al., 2022).

Дифференциальная диагностика ПНЭП

Было показано, что ПНЭП диагностируются в среднем через 7,2 года (SD 9,3 года) после манифестации (Reuber M. et al., 2002a). В зоне риска поздней диагностики ПНЭП находятся пациенты более молодого возраста, с наличием интериктальной эпилептиформной активности на ЭЭГ, а также получающие ПЭП (Reuber M. et al., 2002a). Дифференциальная диагностика особенно затруднена при сочетании ЭП и ПНЭП. Ситуация осложняется еще и тем, что в более половине

случаев у пациентов с сочетанием ЭП и ПНЭП на МРТ головного мозга выявляется структурная патология, а также имеются изменения в нейропсихологическом статусе (Reuber M. et al., 2002a).

Несмотря на активный поиск маркеров (лабораторных показателей), разработку опросников и интервью (Zinchuk M. et al., 2021; Druzhkova T. A. et al., 2022), до сих пор огромное значение в дифференциальной диагностике ПНЭП и ЭП имеет клинический опыт врача (оценка жалоб, анамнеза и семиологии приступов) и мультидисциплинарный подход. «Золотым стандартом» дифференциальной диагностики ПНЭП остается длительный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ). Диагноз «задокументированного», то есть высокодостоверного ПНЭП подразумевает фиксацию псевдоприступа с типичной семиологией ПНЭП во время ВЭЭГМ врачом с опытом диагностики пароксизмальных состояний при обязательном отсутствии эпилептиформной активности непосредственно до, во время и сразу после эпизода (Perez D. L., LaFrance W. C. Jr., 2016).

ПНЭП и хирургия эпилепсии

Распространенность ПНЭП наиболее высока у людей с фармакорезистентной эпилепсией, особенно в случае височной локализации эпилептогенной зоны. Неудивительно, что с введением в повседневную практику хирургического лечения эпилепсии встал вопрос не только о дифференциальной диагностике ЭП и ПНЭП, но и о целесообразности и рисках оперативного лечения пациентов с эпилепсией в сочетании с ПНЭП (Whitehead K. et al., 2015). Какое-то время ПНЭП считались относительным противопоказанием для проведения хирургического лечения (Foong J., Flugel D., 2007). Выдвигались различные, нередко противоречащие друг другу аргументы: вероятное учащение ПНЭП, либо присоединение других диссоциативных расстройств в послеоперационном периоде при хорошем исходе операции; утяжеление психического статуса пациента из-за стресса в результате операции, либо при недостаточной ее эффективности и др. В то же время, публиковались наблюдения как отдельных случаев, так и небольших серий наблюдений, продемонстрировавших положительное влияние хирургического лечения эпилепсии на ПНЭП (Reuber M. et al., 2002c; Quao L. et al., 2021). Однако, с течением времени стало ясно, что в случае выявления ПНЭП у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при предоперационном обследовании речь должна идти не об отказе от проведения операции, а о том, чтобы вовремя скорректировать состояние больного с привлечением психологической помощи, а также, при необходимости, психофармакотерапии.

Опубликовано небольшое число исследований результатов хирургического лечения эпилепсии у пациентов с сочетанием ЭП и ПНЭП. Так, например, в бразильском исследовании доля таких пациентов составила 4,8% (в исследование вошли пациенты с височной эпилепсией) (Da Conceição P. O. et al., 2013), но авторы не уделили особого внимания исходам хирургического вмешательства

у этой группы больных. В испанском речь шла о 1,9%, авторы указали на хороший исход операции (I и II по Engel) в этой группе больных, однако не было понятно, продолжились ли ПНЭП у этих пациентов после операции (Vega-Zelaya L. et al., 2014). M. Reuber и соавт. (2002) указали на наличие ПНЭП у 2,8% из 1342 пациентов, при этом данные по исходу операции были доступны только у 13 человек. Клинически значимое улучшение было достигнуто у 11 из 13 пациентов. Семь из них избавились от обоих видов приступов, 2 пациента — только от эпилептических приступов, хотя ПНЭП стали более редкими. Только у двух из 13 пациентов ситуация по ПНЭП ухудшилась после оперативного лечения, несмотря на неплохой эффект в отношении ЭП (Reuber M. et al., 2002c). И, наконец, еще одно бразильское исследование, опубликованное в 2019 году, также продемонстрировало отсутствие значимых различий эффективности хирургического лечения эпилепсии между группами пациентов с височной фармакорезистентной эпилепсией с ПНЭП и без ПНЭП (Furlan A. E.R. et al., 2019).

ПНЭП могут возникать и в послеоперационном периоде, причем в некоторых случаях — впервые в жизни (так называемые ПНЭП *de novo*). ПНЭП *de novo* чаще развиваются после операций по поводу эпилепсии, однако в отдельных публикациях описано их возникновение при любых операциях на головном мозге (Reuber M. et al., 2002b), а также при любых других операциях с применением анестезии (Markoula S. et al., 2013). Вероятность развития этих видов приступов выше у пациентов с ранее установленным психиатрическим диагнозом (Ramos J. A., Brull S. J., 2016).

Из-за целого ряда методологических трудностей (в том числе связанных с необходимостью подтверждения ПНЭП с помощью длительного ВЭЭГМ) и необходимости мультидисциплинарного подхода было опубликовано лишь небольшое число ретроспективных исследований ПНЭП *de novo*, направленных на оценку распространенности этого вида приступов и выявление возможных предикторов их возникновения.

В 1999 году G. Glosser и соавт. опубликовали работу, проведенную в когорте около 250 пациентов, перенесших резекцию по поводу эпилепсии (в подавляющем большинстве случаев — переднюю височную резекцию. Период наблюдения составил около 10 лет, было выявлено 22 пациента с ПНЭП *de novo*. ПНЭП были зарегистрированы в основном в течение первых нескольких месяцев после операции. В **таблице 1** приведены основные статистически значимые и незначимые различия между двумя группами пациентов с эпилепсией (с ПНЭП *de novo* и без таковых) в послеоперационном периоде после резекции. Авторы ввели понятие «возраста первого риска» — возраста, когда впервые были задокументированы патологические изменения в головном мозге.

Таблица 1. Основные различия между группами пациентов с ПНЭП *de novo* и без таковых после резекции по поводу эпилепсии (данные Glosser G. et al., 1999, с изменениями)

	ПНЭП	Без ПНЭП*	p-value
Всего пациентов	22	228	
Женщины (%)	17 (77%)	120 (48%)	p < 0,01
Статистически значимые параметры			
Возраст «первого риска»	17,6 (16,5)	7,7 (10,0)	p < 0,01
Возраст начала эпилепсии	20,5 (14,8)	13,1 (9,8)	p < 0,01
Резекция справа	73%	51%	p < 0,05
Впервые установленный в послеоперационном периоде диагноз психического расстройства	63%	31%	p < 0,01
Статистически незначимые параметры			
Возраст проведения операции, право- или леворукость, локализация речевой зоны, IQ, наличие предоперационного психиатрического диагноза			

* Glosser G. et al., 1997, 1999

Таким образом, в группе риска развития ПНЭП *de novo* оказались пациенты женского пола. Эпилептические приступы у пациентов с ПНЭП развивались в более старшем возрасте, в основном это были пациенты, перенесшие правостороннюю резекцию, а также с впервые установленным в послеоперационном периоде диагнозом психического расстройства.

Еще одно исследование было опубликовано S. Markoula и соавт. в 2013 году. Наблюдение велось за 790 пациентами, перенесшими преимущественно переднюю височную резекцию, в течение 12 лет. ПНЭП *de novo* были зарегистрированы у 29 (3,7%) больных, 23 из которых были женщинами (таб. 2). Женский пол и наличие любого психиатрического диагноза (за исключением психоза) были факторами риска возникновения ПНЭП *de novo* в послеоперационном периоде. Среди женщин с эпилепсией и психиатрическим диагнозом, выставленным в предоперационном периоде, псевдоприступы развивались в 8,5% случаев. Авторы особо подчеркивают тот факт, что ПНЭП развивались в срок от 2 недель до 10 лет после проведения оперативного лечения и не зависели от его результатов в отношении эпилептических приступов.

Таблица 2. Основные различия между группами пациентов с ПНЭП *de novo* и без таковых после резекции по поводу эпилепсии (данные Markoula S. et al., 2013, с изменениями)

	Без ПНЭП	p-value
Всего пациентов	761	
Женщины	409 (53,7%)	p = 0,01 OR = 3,17, 95% CI = 1,31–7,6
Статистически значимые параметры (предоперационный период)		
Наличие любого психиатрического диагноза	300 (39,42%)	p = 0,006 OR = 2,95, 95% CI = 1,35–6,43
Женщины с психиатрическим диагнозом	171 (22,5%)	p = 0,0002 OR = 4,25, CI = 2,00–9,00
Любой психиатрический диагноз кроме депрессии и психоза	167 (21,94%)	p = 0,042 OR = 1,54, 95% CI = 0,213–0,95
Наличие депрессии	183 (24,04)	0,014 OR = 2,56, 95% CI = 1,21–5,43
Статистически незначимые параметры		
Возраст начала эпилепсии, возраст проведения операции, длительность эпилепсии		
Предоперационный период/операция	Послеоперационный период	
Наличие БТКП с фокальным началом (ВГСП)	Исход операции (наличие эпилептических приступов)	
Сторона операции	Наличие осложнений (p = 0,07)	
Тип резекции (в основном передняя височная резекция)	Любой психиатрический диагноз	
Психоз	Послеоперационная депрессия	
	Психоз	

В 2016 году были опубликованы данные еще более обширного исследования, в которое вошли 1105 пациентов (из них какие-либо приступы в послеоперационном периоде были зафиксированы у 697 человек) после всех видов оперативного лечения, включая VNS (Asadi-Pooya A.A. et al., 2016). Несмотря на большое число пациентов и длительный период наблюдения (15 лет), это исследование имело много ограничений, даже в сравнении с вышеуказанными исследованиями, включая отсутствие доступа к значительной части информации по больным. Тем не менее, ПНЭП *de novo* были зарегистрированы у 27 (2,4%) больных, хотя, в отличие от большинства других работ, не был подтвержден повышенный риск развития ПНЭП у женщин. В то же время вновь отмечалась повышенная вероятность возникновения псевдоприступов в послеоперационном периоде у пациентов с любым психиатрическим диагнозом и, в частности, с депрессией. В группе пациентов с ПНЭП был зарегистрирован

более низкий IQ и наличие госпитализации по поводу психиатрической патологии в анамнезе (таб. 3).

Таблица 3. Основные различия между группами пациентов с ПНЭП *de novo* и без таковых после резекции по поводу эпилепсии (данные Asadi-Pooya A.A. et al., 2016, с изменениями)

	ПНЭП	Без ПНЭП	p-value
Всего пациентов	27	1078	
Женщины	13 (48,1%)	522 (48,4%)	p > 0,05
Статистически значимые параметры			
Наличие любого психиатрического диагноза	19 из 25 (76%)	355 из 968 (37%)	p = 0,0001
Наличие депрессии	15 из 25 (60%)	316 из 959 (33%)	p = 0,009
IQ (mean ± SD)	83 ± 14	90 ± 16	p = 0,01
Госпитализация по поводу психиатрической патологии в анамнезе	5 из 24 (21%)	77 из 946 (8%)	p = 0,04
Статистически незначимые параметры			
Возраст начала эпилепсии, возраст проведения операции, наличие эпилепсии в анамнезе			
Тип операции, психоз в предоперационном периоде			

Таким образом, в большинстве исследований были выявлены следующие возможные факторы развития ПНЭП *de novo* в послеоперационном периоде:

- Женский пол
- Предоперационный период:
 - Наличие любого психиатрического диагноза (в особенности депрессии)
- Низкий IQ
- Операция:
 - Височная резекция
 - Резекция справа
- Послеоперационный период:
 - Впервые установленный в послеоперационном периоде диагноз психического расстройства.

В настоящее время в НПЦ им. Соловьева проводится исследование удовлетворенности пациентов с эпилепсией результатами нейрохирургического лечения. Опрашиваются пациенты, прошедшие нейрохирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии более года назад. Используется целая

батарей опросников, в том числе Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) v. 7.0.0, шкала Engel, EpiTrack, QOLIE-31, brEASI и др. В настоящее время в исследование вошли более 50 пациентов, перенесших различные виды оперативных вмешательств, преимущественно височную резекцию. В процессе проведения исследования выяснилось, что большая доля пациентов (около 20%) с височной фармакорезистентной эпилепсией развивали ПНЭП *de novo* (подтвержденные с помощью иктального ВЭЭГМ) в послеоперационном периоде. В первую очередь ПНЭП развивались в группе пациентов с коморбидными психическими расстройствами. Важно отметить тот факт, что, несмотря на то, что пациенты с ПНЭП *de novo* достоверно не отличались от пациентов, у которых не развились ПНЭП, по возрасту/полу/исходам по шкале Engel, для них было характерно худшее качество жизни и худшие показатели по шкале EpiTrack. Кроме того, эти пациенты были более тревожны и склонны пропускать прием ПЭП.

Учитывая вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что осмотр психиатра является обязательной частью предоперационного обследования не только в связи с тем, что своевременная коррекция психиатрических коморбидных расстройств положительно сказывается на исходе операции и удовлетворенности пациента результатами нейрохирургического лечения, но и в связи с возможностью предсказать и даже предотвратить развитие ПНЭП *de novo* в послеоперационном периоде.

Необходимо помнить о риске возникновения ПНЭП *de novo* после оперативного лечения эпилепсии, в особенности если пациент имеет перечисленные выше факторы риска развития псевдоприступов, а также в том случае, если после операции приступы развиваются после длительного периода ремиссии либо не совпадают по клиническим проявлениям с приступами, которые регистрировались у пациента до проведения оперативного лечения.

Диагностика и лечение ПНЭП — сложная задача, требующая мультидисциплинарного подхода. Трудности лечения ПНЭП, с одной стороны, обусловлены сложностями с принятием подобного диагноза пациентами и членами его семьи, страхом обратиться к психиатру и принимать психофармакотерапию, характерным для пациентов с ПНЭП избегающим поведением и отсутствием мотивации, и другими причинами. С другой стороны, в настоящее время отсутствует доказанно эффективное медикаментозное лечение ПНЭП (медикаментозное лечение, в случае его применения, направлено на сопутствующую психическую патологию) (Beghi M. et al., 2019). Наиболее эффективным методом лечения псевдоприступов является индивидуализированная психотерапия, однако во всем мире доступ к психотерапевтическому вмешательству, в особенности бесплатному, ограничен и не всегда дает результаты с учетом нередких когнитивных расстройств и проблем с мотивацией в этой группе больных (Kanemoto K. et al., 2017; Gasparini S. et al., 2019). Все вышеперечисленное делает поиск новых подходов к диагностике и лечению ПНЭП актуальным.

Литература

1. Ким Е. В., Калинин В. В. «Клинико-психопатологические особенности больных эпилепсией, сочетанной с психогенными неэпилептическими приступами». Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31 (4): 29–33.
2. Кустов Г. В., Зинчук М. С., Ридер Ф. К., Пашнин Е. В., Войнова Н. И., Аведисова А. С., Гехт А. Б. Психогенные неэпилептические приступы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121(8):112118.
3. Кустов Г. В., Зинчук М. С., Ридер Ф. К., Пашнин Е. В., Войнова Н. И., Аведисова А. С., Гехт А. Б. Коморбидность психогенных неэпилептических приступов с психическими расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022;122(2):2835.
4. Кустов Г. В., Ридер Ф. К., Зинчук М. С., Семеновых Н. С., Акжигитов Р. Г., Гехт А. Б. Психогенные неэпилептические приступы при расстройстве аутистического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2023;123(7):112117.
5. Шова Н. И., Алексеева Д. В., Михайлов В. А. Психогенные неэпилептические приступы: к вопросу диагностики и тактики ведения больных (с описанием клинического наблюдения). Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021; 13 (2): 147–156.
6. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure* 2008; 17(5): 431–6.
7. Asadi-Pooya A.A., Sperling M. R. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2015; 46: 60–5.
8. Asadi-Pooya A.A., Asadollahi M, Tinker J, Nei M, Sperling MR. Post-epilepsy surgery psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1691–1696.
9. Beghi M., Cornaggia C. M., Beghi E., LaFrance W. C. Jr. Is drug treatment of psychogenic nonepileptic seizures effective? *Epilepsy Behav*. 2019 Sep; 98(Pt A):288–289.
10. Benbadis S. R., Agrawal V., Tatum W. O. 4th. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*. 2001 Sep 11;57(5):915–7.
11. Benbadis S. R., Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000; 9(4): 280–1.
12. Bodde N. M., Brooks J. L., Baker G. A., Boon P. A., Hendriksen J. G., Mulder O. G., Aldenkamp A. P. Psychogenic non-epileptic seizures-definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure*. 2009 Oct;18(8):543–53.
13. da Conceição P. O., Nascimento P. P., Mazetto L., Alonso N. B., Yacubian E. M., de Araujo Filho G. M. Are psychiatric disorders exclusion criteria for video-EEG monitoring and epilepsy surgery in patients with mesial temporal sclerosis? *Epilepsy Behav*. 2013 May;27(2):310–4.

14. Dickson J. M., Dudhill H., Shewan J., Mason S., Grunewald R. A., Reuber M. Cross-sectional study of the hospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC2). *BMJ Open* 2017; 7(7): e015696.
15. Diprose W., Sundram F., Menkes D. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2016;56:123–130.
16. Druzhkova T. A., Yakovlev A. A., Rider F. K., Zinchuk M. S., Guekht A. B., Gulyaeva N. V. Elevated Serum Cortisol Levels in Patients with Focal Epilepsy, Depression, and Comorbid Epilepsy and Depression. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 8;23(18):10414.
17. Duncan R., Razvi S., Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav* 2011; 20(2): 308–11.
18. Foong J., Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Res* 2007;75:84–96.
19. Furlan A. E.R., da Silva S. C. Junior, Marques L. H.N., de Araujo Filho G. M. Are psychogenic nonepileptic seizures risk factors for a worse outcome in patients with refractory mesial temporal epilepsy submitted to surgery? Results of a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2019 Apr;93:12–15.
20. Gasparini S., Beghi E., Ferlazzo E., Beghi M., Belcastro V., Biermann K. P., Bottini G., Capovilla G., Cervellione R. A., Cianci V., Coppola G., Cornaggia C. M., De Fazio P., De Masi S., De Sarro G., Elia M., Erba G., Fusco L., Gambardella A., Gentile V., Giallonardo A. T., Guerrini R., Ingravallo F., Iudice A., Labate A., Lucenteforte E., Magaudda A., Mumoli L., Papagno C., Pesce G. B., Pucci E., Ricci P., Romeo A., Quintas R., Sueri C., Vitaliti G., Zoia R., Aguglia U. Management of psychogenic non-epileptic seizures: a multidisciplinary approach. *Eur J Neurol*. 2019 Feb;26(2):205-e15.
21. Glosser G., Cole L. C., French J. A., Saykin A. J., Sperling M. R. Predictors of intellectual performance in adults with intractable temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 1997;3:252–9.
22. Glosser G., Roberts D., Glosser D. S. Nonepileptic seizures after resective epilepsy surgery. *Epilepsia*. 1999 Dec;40(12):1750–4.
23. Goldstein L., Robinson E., Mellers J., Stone J., Carson A., Chalder T., Reuber M., Eastwood C., Landau S., McCrone P., Moore M., Mosweu I., Murray J., Perdue I., Pilecka I., Richardson M., Medford N. Psychological and demographic characteristics of 368 patients with dissociative seizures: data from the CODES cohort. *Psychol Med*. 2020;1–13.
24. Goldstein L. H., Robinson E. J., Reuber R. et al. Demographics of 698 patients with dissociative seizures participating in a UK multi-centre treatment study. *Epilepsia* 2019; 60(11): 2182–93.
25. Gupta R., Garg D., Kumar N., Singh M., Shukla G., Goyal V., Pandey R., Srivas-

- tava A. Psychiatric comorbidities and factors associated with psychogenic nonepileptic seizures: a case-control study. *Seizure*. 2020; S1059–1311(20)30136–9.
26. Kanemoto K., LaFrance W. C. Jr, Duncan R., Gigineishvili D., Park S. P., Tadokoro Y., Ikeda H., Paul R., Zhou D., Taniguchi G., Kerr M., Oshima T., Jin K., Reuber M. PNES around the world: Where we are now and how we can close the diagnosis and treatment gaps-an ILAE PNES Task Force report. *Epilepsia Open*. 2017 Jun 23;2(3):307–316.
 27. Kutlubaev M., Xu Y., Hackett M., Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy & Behavior*. 2018;89:70–78.
 28. Markoula S., de Tisi J., Foong J., Duncan J. S. De novo psychogenic nonepileptic attacks after adult epilepsy surgery: an underestimated entity. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12): e159–62.
 29. Perez D. L., LaFrance W. C. Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr*. 2016 Jun;21(3):239–46.
 30. Popkirov S., Asadi-Pooya A.A., Duncan R., Gigineishvili D., Hingray C., Miguel Kanner A., LaFrance W. C. Jr, Pretorius C., Reuber M. The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures: risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6):529–547.
 31. Qiao L., Yu T., Li Y. Surgical outcome of a female patient with comorbid epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures confirmed with video-EEG monitoring. *Ann Transl Med*. 2021 Feb;9(3):273.
 32. Ramos J. A., Brull S. J. Psychogenic non-epileptic seizures in the post-anesthesia recovery unit. *Braz J Anesthesiol*. 2016 Jul-Aug;66(4):426–9.
 33. Reuber M., Fernández G., Bauer J., Helmstaedter C., Elger C. E. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2002a Feb 12;58(3):493–5.
 34. Reuber M., House A. O., Pukrop R., Bauer J., Elger C. E. Somatization, dissociation and general psychopathology in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 2003a; 57(2–3): 159–67.
 35. Reuber M., Kral T., Kurthen M., Elger C. E. New-onset psychogenic seizures after intracranial neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002b Sep;144(9):901–7; discussion 907.
 36. Reuber M., Kurthen M., Fernández G., Schramm J., Elger C. E. Epilepsy surgery in patients with additional psychogenic seizures. *Arch Neurol*. 2002c Jan;59(1):82–6.
 37. Reuber M., Pukrop R., Bauer J., Helmstaedter C., Tessendorf N., Elger C. E. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol* 2003b; 53(3): 305–11.
 38. Scévola L., Teitelbaum J., Oddo S., Centurión E., Loidl C., Kochen S., D'Alessio L. Psychiatric disorders in patients with psychogenic nonepileptic seizures

- and drug-resistant epilepsy: A study of an Argentine population. *Epilepsy & Behavior*. 2013;29(1):155–160.
39. Szaflarski J.P., Ficker D.M., Cahill W.T., Privitera M.D. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in hamilton county, OH. *Neurology* 2000; 55(10): 1561–3.
 40. Vega-Zelaya L., Alvarez M., Ezquiaga E., Nogeiras J., Toledo M., Sola R.G. et al. Psychogenic non-epileptic seizures in a surgical epilepsy unit: experience and a comprehensive review. In: Holmes M, editor. Psychogenic non-epileptic seizures in a surgical epilepsy unit: experience and a comprehensive review, epilepsy topics; 2014 [Available at: <http://www.intechopen.com/books/epilepsy-topics/psychogenic-non-epilepticseizures-in-a-surgical-epilepsy-unit-experience-and-a-comprehensive-review>. Accessed September 26, 2023]
 41. Whitehead K., O'Sullivan S., Walker M. Impact of psychogenic nonepileptic seizures on epilepsy presurgical investigation and surgical outcomes. *Epilepsy Behav*. 2015 May;46:246–8.
 42. Zhang L., Beghi E., Tomson T., Beghi M., Erba G., Chang Z. Mortality in patients with psychogenic non-epileptic seizures a population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Apr;93(4):379–385.
 43. Zinchuk M., Beghi M., Diotti S., Pashnin E., Kustov G., Rider F., Urh L., Guekht A., Cornaggia C.M. Differential diagnosis between epileptic and psychogenic nonepileptic seizures through conversational analysis: A blinded prospective study in the Russian language. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108441.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К НИМ

С.И. Дедаев, Д.А. Тумуров, Ю.В. Повольнова

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Началом эры использования ГК при миастении можно считать попытки назначения АКТГ, которые были предприняты в 1948 году. На протяжении последующих нескольких лет был опубликован ряд работ, показывающий положительный результат такого метода лечения [1, 2]. С 1970-х годов стала активно применяться схема кратковременного приема высоких доз ГК с последующим переходом на систематическое применение более низких поддерживающих доз [3, 4 - 6]. Данный подход оправдал себя и показал высокую эффективность у подавляющего большинства пациентов, позволив занять препаратам этого ряда одно из важнейших мест в алгоритме лечения миастении. Однако польза от применения ГК снижается из-за их значительных побочных эффектов, появляющихся у многих пациентов при длительной терапии. Необходимость снижения дозы ГК делает необходимым использование иммунодепрессантов, плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулина, а в последнее время и ряда биологических препаратов для лечения миастении [7, 8].

Вместе с тем, было отмечено, что существует группа пациентов с миастенией, у которых независимо от режима дозирования ГК наблюдается слабый клинический ответ [8]. При этом поиск клинических, электромиографических и иммунологических предикторов такой устойчивости к терапии успехом не увенчался [9]. В ряде работ было показано, что как и при миастении у пациентов с другими воспалительными или аутоиммунными заболеваниями в ряде случаев также может отмечаться резистентность к лечению ГК [10, 11].

Механизм действия глюкокортикоидов при миастении

ГК вырабатываются в пучковом слое коры надпочечников в ответ на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Главным глюкокортикоидом является кортизол. При попадании в плазму крови кортизол связывается с белком-переносчиком – транскортином. В связанном виде кортизол может легко распределяться по кровотоку. При освобождении от переносчика гормон легко диффундирует через клеточную мембрану и связывается в цитоплазме со специальным глюкокортикоидным рецептором (ГКР). В таком виде он влияет на очень многие процессы в клетке. В комплексе с рецептором ГК может регулировать транскрипцию для множества генов, выступая сам как фактор или ингибитор транскрипции определенных генов, так и модифицируя

эффект других факторов транскрипции, например ядерного фактора κВ (NF-κB) и активирующего протеина-1 (AP-1) [12].

Установлено, что ГК могут тем или иным образом воздействовать на транскрипцию примерно 20% всего человеческого генома [13]. Широкий и сложный спектр действия ГК связан с тем, что разные клетки отличаются природой транскрипционных факторов и других белков, с которыми взаимодействует гормон. Учитывая их многочисленные тканевые мишени, избыток ГК, будь то эндогенных, как при синдроме Кушинга, или экзогенных, как преднизолон, может привести к многочисленным побочным эффектам с широкими межличидудальными вариациями ответа на лечение.

Терапевтический эффект ГК основан на их многокомпонентном влиянии на иммунные процессы. Прием гормонов подавляет цепочки провоспалительных реакций, поддерживаемые NF-κB и AP-1, которые влияют на выживание клеток, апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и продукцию активирующих цитокинов, хемокинов и другие ключевые аспекты воспаления [11]. Интересен тот факт, что несмотря на провоспалительный эффект, высокий уровень NF-κB может привести к резистентности к ГК, блокируя сигнальные пути от ГКР [14].

Также гормоны коры надпочечников оказывают значительное влияние на клеточный иммунитет. ГК ингибируют созревание дендритных клеток за счет снижения экспрессии МНС класса II и костимулирующих молекул. Они оказывают сложное воздействие на Т-клетки, включая влияние на передачу сигналов Т-клеточных рецепторов, снижающее активность Т-клеток [11]. При этом, подавление Th1 и Th17 ГК сочетается со стимулирующим эффектом на клетки Th2 и Treg. Отмечено, что прием ГК приводит к апоптозу тимоцитов.

Механизмы действия ГК на В-лимфоциты в настоящее время до конца не совсем понятны и активно изучаются. Лечение гормонами приводит к апоптозу В-клеток и снижает концентрацию антител в крови. Отмечено, что незрелые В-клетки, экспрессирующие ГКР, особенно чувствительны к индуцированному апоптозу в отличие от более зрелых В-клеток и плазматических клеток.

Кроме того, ГК могут действовать и через негеномные механизмы. Проникая через клеточную мембрану, они могут изменять ее свойства и взаимодействовать с мембраносвязанными протеинами, в том числе ионными каналами, меняя таким образом процесс прохождения натрия и кальция. Предположительно это может оказывать целый ряд биологических эффектов, в том числе регулирующих функцию иммунной системы.

Механизмы развития резистентности к лечению ГК при миастении

Известно, что далеко не все заболевания, в патогенезе которых играет роль воспаление и иммунологические реакции, отвечают на лечение ГК. Ярким примером являются заболевания дыхательной системы. Так, бронхиальная астма – состояние, хорошо отвечающее на гормонотерапию. Однако другие за-

болевания, при которых отмечается наличие в легочной ткани воспалительных инфильтратов - хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальный легочный фиброз и муковисцидоз [15] значимо не реагируют на назначение ГК. И хотя аналогию в данном случае установить сложно, так как не известно точной причины, обуславливающей неэффективность ГК при миастении, все же миастения патогенетически является разнородным заболеванием, что определяется возрастом, патологией тимуса и спектром антител. Поэтому не следует игнорировать возможность того, что некоторые механизмы, приводящие к развитию миастении, поддаются коррекции ГК в разной степени. В частности, есть данные, что при MuSK-позитивной миастении основную патофизиологическую роль играют в первую очередь короткоживущие плазматические клетки, в то время как у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам, ведущее значение принадлежит долгоживущим плазматическим клеткам. Вместе с тем установлено, что данные виды клеток могут по-разному реагировать на ГК [16, 17]. Лучший ответ на анти-CD20-терапию при MuSK-позитивной миастении, подтверждает, что короткоживущие плазматические клетки, экспрессирующие CD20, имеют решающее значение при патологии заболевания по сравнению с долгоживущими плазматическими клетками, которые не экспрессируют CD20 [18, 19]. Резистентность к ГК может изменяться с течением времени. Предположительно это может быть обусловлено тем, что на более поздних стадиях заболевания долгоживущие плазматические клетки начинают играть ведущую роль в поддержании заболевания.

Большой интерес в плане понимания механизмов резистентности к ГК при миастении представляет и сам ГКР, играющий ключевую роль в посредничестве во многих действиях гормона. Он представлен белком, состоящим из трех функциональных областей: 1 - конститутивно активный лиганднезависимый активационный домен (AF-1) расположен в N-концевой области, связанный с транскрипционным механизмом и корегуляторами; 2 - ДНК-связывающий домен обеспечивает связывание ГР с ДНК и регуляторными белками; 3 - лигандсвязывающий домен С-конца также служит для взаимодействия с другими транскрипционными белками, белками-шаперонами и корегуляторами. Активность ГКР регулируется путем фосфорилирования, убиквитинирования и ацетилирования. Транскрипт гена ГР человека подвергается альтернативному сплайсингу с образованием изоформ ГКР α и ГКР β , каждая из которых обладает специфической активностью. ГКР β может угнетать активность ГКР α , а также ингибировать транскрипцию генов, регулируемых ГКР α . Провоспалительные цитокины и ряд других клеточных сигналов способны повышать экспрессию ГКР β и приводить к резистентности к ГК [20]. Также существуют и другие изоформы ГКР, но они недостаточно изучены. Идентифицируется все большее число белков, которые способны воздействовать на комплекс ГКР с гормоном и потенциально могут влиять на эффективность лечения ГК.

Еще одним из аспектов устойчивости к ГК, который не следует упускать из виду, является индивидуальная чрезмерно высокая восприимчивость к побочным эффектам от терапии, что делает невозможным достижение терапевтических доз и достаточную длительность лечения. Наиболее распространенными побочными эффектами являются увеличение веса, изменения кожи, синдром Кушинга, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, глаукома и образование катаракты. К наиболее серьезным осложнениям от терапии ГК относятся язвенная болезнь желудка, компрессионные переломы и асептический некроз головки бедренной кости. Известно, что от одной до двух третей пациентов с миастенией имеют побочные эффекты, связанные с терапией ГК [21, 22]. Наиболее часто побочные эффекты возникают на фоне полноценной терапевтической дозы преднизолона 1 мг/кг массы тела, однако серьезные осложнения могут развиваться даже при более низких дозах [8, 23, 24].

Заключение

В настоящее время определить, будет ли течение миастении у конкретного пациента иметь резистентный характер к ГК до начала терапии не представляется возможным. Каких-либо клинических, электромиографических и иммунологических критериев потенциальной резистентности нет. В случае недостаточной эффективности ГК через 6 - 8 недель после назначения терапевтической дозы или развития выраженных побочных явлений целесообразно прекращение лечения преднизолоном с последующим переходом к альтернативным способам лечения.

Литература

1. Namba T, Shapiro MS, Brunner NG, Grob D. Corticotropin therapy in myasthenia gravis: indications and limitations. *Neurology*. (1970) 20:385.
2. Namba T, Brunner NG, Shapiro MS, Grob D. Corticotropin therapy in myasthenia gravis: effects, indications, and limitations. *Neurology*. (1971) 21:1008–18. doi: 10.1212/WNL.21.10.1008
3. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. (1972) 286:17–20. doi: 10.1056/NEJM197201062860104
4. Arsura E, Brunner N, Namba T, Grob D. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol*. (1985) 42:1149– 53. doi: 10.1001/archneur.1985.04060110031011
5. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*. (1998) 97:370–3. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb05968.x
6. Ozawa Y, Uzawa A, Kanai T, Oda F, Yasuda M, Kawaguchi N, et al. Efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone therapy for ocularmyasthenia gravis. *J Neurol Sci*. (2019) 402:12–5. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.003
7. Alabbad S, Algaed M, Sikorski P, Kaminski HJ. monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis. *Bio Drugs*. (2020) 34:557–66. doi:10.1007/s40259-020-00443-w
8. Imai T, Suzuki S, Nagane Y, Uzawa A, Murai H, Utsugisawa K. Reappraisal of oral steroid therapy for myasthenia gravis. *Front Neurol*. (2020) 11:868. doi: 10.3389/fneur.2020.00868
9. Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. (2015) 51:692–6. doi: 10.1002/mus.24438
10. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, Hazes JM, Lamberts SW, Van Rossum EF, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. (2013) 9:670–86. doi: 10.1038/nrendo.2013.183
11. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. (2017) 17:233–47. doi: 10.1038/nri.2017.1
12. Petta I, Dejager L, Ballegeer M, Lievens S, Tavernier J, De Bosscher K, et al. The interactome of the glucocorticoid receptor and its influence on the actions of glucocorticoids in combatting inflammatory and infectious diseases. *Microbiol Mol Biol Rev*. (2016) 80:495–522. doi:10.1128/MMBR.00064-15
13. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressiveactions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*. (2002) 16:61– 71. doi: 10.1096/fj.01-0245com

14. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the lifespan. *Nat Med.* (2019) 25:1822–32. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0
15. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* (2000) 93:105–11. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105
16. Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, et al. Long-lasting rituximab-induced reduction of specific-but not total- IgG4 in MuSK-positive myasthenia gravis. *Front Immunol.* (2020) 11:613. doi: 10.3389/fimmu.2020.00613
17. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O’connor KC. Autoimmune pathology in myasthenia gravis disease subtypes is governed by divergent mechanisms of immunopathology. *Front Immunol.* (2020) 11:776. doi: 10.3389/fimmu.2020.00776
18. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Jr., et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology.* (2017) 89:1069– 77. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341
19. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibodypositive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology.* (2021) 98:e376– 89. doi: 10.1212/WNL.0000000000013121
20. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2001) 98:6865–70. doi: 10.1073/pnas.121455098
21. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* (2016) 375:511–22. doi: 10.1056/NEJMc1611704
22. Rozsa C, Lovas G, Fornadi L, Szabo G, Komoly S. Safety of long- term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis– analysis of adverse effects of 163 patients. *Eur J Neurol.* (2006) 13:947– 52. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01382.x
23. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* (2009) 103:975–94. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.003
24. Bruce BB, Kupersmith MJ. Safety of prednisone for ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol.* (2012) 32:212–5. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182536558

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Р.Г. Акжигитов, И.И. Дачевская, В.В. Кошелев, А.Г. Герсамя,
А.В. Размахнин, Ю.Э. Лесс**

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Посттравматическое расстройство (ПТСР) – в английской транскрипции *posttraumatic stress disorder* (PTSD) – это психическое состояние, которое развивается у людей после переживания травматического события, такого как насилие, авария, катастрофа и другие опасные или угрожающие жизни ситуации, в том числе военные действия. Считается, что подробное описание сходных с ПТСР симптомов впервые было дано DaCosta в 1864 году во время гражданской войны в Америке. Эти расстройства были объединены им в понятие «солдатского сердца». Последствия пребывания в зоне военных действий активно исследуются со времен Первой мировой войны. Уже в то время такие выдающиеся отечественные психиатры как В.М. Бехтерев, а в последующем В.А. Гиляровский (цит. по Резник А.М., 2022) отмечали высокую частоту развития патологических, преимущественно агрессивных изменений личности ветеранов, которые проявлялись преимущественно на предболезненном уровне и, по описаниям авторов, не нарушали социальной адаптации. О справедливости последнего суждения судить затруднительно, так как катамнез комбатантов тех лет вряд ли был отслежен, а возможности психиатров до появления нейролептиков и антидепрессантов были весьма ограничены.

Следует отметить, что ПТСР является не единственным вариантом реагирования на пролонгированную тяжелую психотравму. В первую очередь развиваются острые реакции на стресс, которые могут купироваться после прекращения угрожающего воздействия самостоятельно. По мере адаптации индивида к сложившейся ситуации выраженность нарушений может снижаться, однако постепенно формируется патохарактерологическое развитие, которое в виде отдаленных последствий и перерастает в ПТСР. Наиболее тяжелыми результирующими тяжелого стресса являются реактивные психозы, как с возбуждением, так и наоборот со ступором. В случае возникновения последних требуется экстренная и преимущественно недобровольная госпитализация в психиатрический стационар.

Представителями разных теоретических направлений в психотерапии предложено достаточно большое количество гипотез о механизмах воздействия экстремальности на личность. Впоследствии данное понятие и нозологическая единица стали распространены в США на материале воевавших во Вьетнаме солдат, демонстрировавших повторные навязчивые воспоминания, получившие название «флэшбэки», депрессивное настроение, трудности адаптации и

гражданском обществе, приводившие к алкоголизации, наркомании и даже суицидам. В то время появилось сленговое выражение «two-thousand-yard stare» («взгляд на две тысячи ярдов»), характеризующее рассеянность, отрешенность и нефокусированность взгляда лица, подвергшегося боевому стрессу. Синонимом ПТСР того времени стало понятие «вьетнамский синдром». В числе диагностических критериев значилось обязательное воздействие на индивида именно чрезвычайного события, «выходящего за рамки человеческого опыта» (МКБ-10, 1998). К ним могут быть отнесены такие стихийные бедствия, как смертоносные землетрясения, цунами, техногенные аварии, террористические акты и, конечно же, войны. То есть события, в результате воздействия которых человек подвергался реальной смертельной опасности и никаким образом не мог им противостоять или избежать их. При этом, несмотря на разницу воззрений, сформулирован ряд ключевых положений, общих для представителей всех подходов. Ситуации угрозы жизни коренным образом нарушают чувство безопасности индивида, вызывая переживание травматического стресса вплоть до развития ПТСР. Подобная реакция личности является нормальной реакцией на «ненормальные» события. Результатом серийной травматизации становятся изменения Я-концепции и образа мира индивида, увеличивается вероятность долгосрочных проблем личностного и интерперсонального характера. При этом травматические реакции как бы закрепляются, становятся автоматическими, даже когда воздействие стрессора прекращается.

Основными симптомами ПТСР являются повторные, неприятные и интенсивные воспоминания о травматическом событии, кошмарные сновидения, флэшбэки (внезапные и непроизвольные воспоминания), а также сильная тревога, страх и напряжение при вспоминании события или при подобных ситуациях. В то же время, людям с ПТСР свойственно избегать разговоров о травматическом событии, а также мест и людей, которые могут напомнить им о произошедшем. Кроме того, ПТСР может проявляться через изменения настроения и мышления, например, чувством отчуждения от окружающего мира, чувством вины за произошедшее, негативным отношением к себе и другим, а также проблемами с концентрацией внимания и памятью. Люди с ПТСР могут испытывать и такие физические симптомы, как головные боли, бессонницу, раздражительность, повышенную чувствительность к звукам, свету и др. Посттравматическое расстройство может серьезно повлиять на жизнь человека, ограничивая его способность работать, общаться и наслаждаться жизнью. Согласно данным многочисленных международных исследований, до 61% людей в разные периоды своей жизни сталкиваются с психотравмирующими событиями, которые потенциально могут быть причиной развития ПТСР, однако расстройство манифестирует только у некоторых из них и зависит от индивидуальных особенностей личности и нюансов психотравмирующего воздействия. Расстройство манифестирует у 13 - 50% людей (Караваева Т.А.

и др., 2023), перенесших воздействие чрезвычайного психотравмирующего события. ПТСР примерно в два раза чаще встречается у женщин. В детском возрасте, наоборот, мальчики оказываются более уязвимыми к ПТСР, чем девочки. Заболеваемость значительно варьирует в зависимости от социальной ситуации индивида, наличия или отсутствия у него «надежного тыла» в виде семьи, друзей, сослуживцев.

В настоящее время не существует методов диагностики, подтверждающих наличие ПТСР. Однако для объективизации клинического состояния и выработки оптимальной терапевтической стратегии необходим полный физикальный, лабораторный и инструментальный скрининг (Васильева А.В. и др., 2023). Проблема объективизации жалоб пациента в психиатрии всегда имеет важное значение. G.M. Rosen и соавт. (2007) обозначили ее актуальность и в преломлении стрессовых расстройств, предположив вероятность симуляции клинической симптоматики, обозначив ее как псевдо-ПТСР. В то же время, сами авторы отмечают затруднительность верификации подобного поведения и приводят данные многих исследователей, считавших подобное поведение валидным. Одним из объективных признаков для постановки диагноза ПТСР, как и при ряде других болезней мозга, могло бы стать нейровоспаление. H. Nogi и соавт. (2019) обращают внимание на связь данных расстройств с нарушениями в работе иммунной и воспалительной систем. Эпидемиологические исследования показали, что ПТСР ассоциировано со значительной иммунной дисрегуляцией и метаболическими нарушениями. Разумеется, нейровоспаление не ассоциировано с ПТСР напрямую, однако оно играет важную роль в его патогенезе и патофизиологии.

В нашей стране данная диагностическая рубрика появилась сравнительно недавно – с введением в практику Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10, 1998). По аналогии с вьетнамским, применительно к постсоветским комбатантам, синдром называли «афганским», а впоследствии «чеченским». В то же время, как любое новшество, особенно в такой консервативной дисциплине как психиатрия, постановка такого диагноза являлась достаточно редким событием, так как среди лиц, подпадавших под критерии заболевания не было алгоритма и традиции обращения за психолого-психиатрической помощью, они старались тщательно скрывать симптоматику и, в большинстве своем, не допускали мысли о возможности жаловаться. В ближайшие годы в России состоится переход на МКБ-11 (2021), в которой изменился принцип кодировки, а также добавился новый диагноз – комплексное или осложненное ПТСР, в результате которого отмечаются длительные и стойкие нарушения в аффективной сфере, грубые поведенческие нарушения, неразрешимые проблемы в социальном функционировании. Вместо рубрики F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» в МКБ 10, предложен раздел «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом». Выделен самостоятельный диагноз «Пролонгированная реакция горя».

Конец XX века в России и в Москве получил метафоричное название «лихих девяностых», когда были широко распространены различные негативные явления в виде деятельности криминальных структур, разгула магов и колдунов, недостатка продуктов и товаров первой необходимости и т.д. Прошли первая и вторая чеченские войны, «расстрел» Белого дома, захваты заложников, взрывы жилых домов. В это время в Москве и других регионах Российской Федерации сформировались первые психолого-психиатрические службы, как в рамках Министерства по чрезвычайным ситуациям, так и в рамках Министерства здравоохранения. Показателен пример Департамента здравоохранения Москвы, создавшего территориальную службу медицины катастроф, в структуру которой входит и психотерапевтическая группа, комплектуемая сотрудниками нашего Центра. В разные годы наши врачи и психологи выезжали как непосредственно на места чрезвычайных происшествий, так и в стационары, в которые поступали потерпевшие. В психологической помощи часто нуждались родственники раненых и погибших, особенно, когда требовалось опознание жертв в моргах. В то же время, несмотря на обширную географию трагических событий, число лиц, обратившихся за специализированной медицинской помощью, которым был выставлен диагноз ПТСР, всегда оставалось небольшим. Это обусловлено с одной стороны обширностью адаптационных ресурсов людей, сумевших принять обрушившееся на них горе и найти в себе силы жить дальше, и, с другой стороны, низкой обращаемостью за медицинской помощью в силу объективных и субъективных причин – боязнью последствий обращения в психиатрическую службу, высокой стоимостью психофармакотерапии низкой доступностью психотерапии и др.

Первое десятилетие XXI века в общественном сознании считается достаточно благоприятным периодом, характеризовавшимся стабилизацией экономической ситуации, развитием международных контактов и туризма, расширением спектра и повышением качества различных услуг. В нулевые и последующие годы все больше людей смогли улучшить свои жилищные условия, получили возможность проводить отпуск на зарубежных курортах, стали уделять больше внимания собственному комфорту. Однако в эти же годы произошли и страшные террористические акты в метро, несколько трагедий с самолетами. В 2020 году мир столкнулся с пандемией COVID-19, унесшей миллионы, в том числе молодых человеческих жизней и имевшей отдаленные последствия в виде «постковида», наблюдаемые нами до сегодняшних дней.

В дальнейшем, по мере нарастания международной напряженности уровень стрессовой нагрузки также повысился. По данным многих литературных данных, в результате любых вооруженных конфликтов происходит резкое повышение количества диагностируемых случаев ПТСР, как среди возвращающихся с передовой военных, так и гражданских лиц. К сожалению, отсутствие своевременной диагностики, терапии и, самое главное, дальнейшей адаптации

ветеранов боевых действий часто приводит к формированию асоциальных форм поведения с алкоголизмом и наркоманиями различного генеза. На этом фоне возрастает количество различных вариантов насилия и криминальных деликтов. В связи с этим, на федеральном и региональных уровнях был принят ряд решений, направленных на профилактику возникновения ПТСР и маршрутизацию лиц, нуждающихся в лечении, в специализированные медицинские организации.

Человек, прибывший из зоны специальной военной операции, испытывает переживания психотравмирующего содержания в текущем времени «здесь и сейчас», которые сопровождаются яркими образными представлениями пережитых драматических событий, повторяющимися «кошмарными» сновидениями, чувством тревоги, иногда доходящей до паники, либо гнева и злости, чувством вины и безнадежности. К примеру, пациент, оказавшийся в зоне бомбардировки и упавший на землю, впоследствии регулярно испытывал ощущение облепленности кистей рук землей, которую он постоянно хотел стряхнуть. Симптомы могут длиться не менее нескольких недель и вызывать значительное ухудшение социального функционирования. Они возникают, как правило, в первые шесть месяцев от психотравмирующего воздействия. Отмечается стремление избегать напоминания о пережитой экстремальной ситуации или ассоциирующихся с ней событиях. ПТСР характеризуется высокой степенью ассоциированности с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности. Человек становится обидчивым и раздраженным, обостренно воспринимает происходящее вокруг, может воспринять даже нейтральное обращение как оскорбительное и среагировать агрессивно. Причем вспышка ярости может быть направлена как вовне на окружающих, так и на самого себя с нанесением самоповреждений, а в худшем случае – суицидальной попытки. Возможны эпизоды алкоголизации, вплоть до продолжительных запоев, употребление психоактивных веществ и наркотиков. Не исключено развитие галлюцинозов и психозов. Необходимо учитывать, что ПТСР может развиваться не только у комбатантов, но и у лиц, имеющих непосредственное отношение, либо находящимся в непосредственной близости от военных действий.

Лечение ПТСР непременно включает в себя психотерапию, лекарственные и другие биологические воздействия, а также методы психологической и социальной поддержки. Каждый человек уникален и требует индивидуального подхода к лечению. Построения отношений с людьми, имеющими травматические расстройства очень сложны. По мнению R. Janoff-Bulman (1995), это связано с тем, что травмированный человек не чувствует себя в состоянии довериться кому-то, чувство отчуждения от окружающих часто может выходить на передний план и затруднять установление контактов. Коммуникация с ним должна быть всегда доброжелательной и спокойной, строить диалог следует не перебивая собеседника, предоставляя ему возможность выговориться. Обращающийся за помощью человек должен чувствовать заинтересованность психолога или

медицинского работника в том, чтобы помочь решить его проблему. У пациента не должно возникать страха быть не понятым и тем более пораженным в правах. Только в комфортной и безопасной обстановке он сможет довериться специалисту, раскрыть свои глубинные переживания, принять необходимую помощь. При необходимости госпитализации она непременно должна быть добровольной и, желательно, в условиях «открытого» типа.

В качестве препаратов первой линии традиционно используют антидепрессанты класса СИОЗС, часто в сочетании с анксиолитиками. Препаратами второй линии являются трициклические антидепрессанты, а при их неэффективности, третьей линией могут быть назначены антипсихотики. В соответствии с клиническими рекомендациями оценка эффективности и переносимости терапии проводится на 7-й, 14-й, 28-й дни психофармакотерапии и, далее - 1 раз в 4 недели лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения (Клинические рекомендации по лечению ПТСР). В то же время следует понимать, что общение пациента с лечащим врачом должно быть непрерывным и не ограничиваться предлагаемыми контрольными точками, а носить, в определенной степени менее формальный характер, что будет способствовать атмосфере доверительности и комплаентности больного.

Важной и обязательной составляющей лечебного процесса должна являться психотерапия. Наибольшей доказательной базой в настоящее время обладает методика когнитивно-поведенческой терапии. Наряду с индивидуальными занятиями желательны групповые занятия вместе с пациентами со схожей симптоматикой. Целями психотерапевтических вмешательств являются модификация катастрофических и пессимистических паттернов мышления и поведения с выработкой индивидуальных копинг-стратегий, которые позволят пациентам вернуться к полноценному социальному функционированию в гражданской жизни.

Наряду со значимостью лечебных мероприятий, направленных на психическую сферу, целесообразно уделение пристального внимания общесоматическому состоянию каждого больного. Для этого должны быть своевременно проведены электрокардиография, общий и биохимический анализы крови, исследование гормонов (в частности, щитовидной железы), дополнительные консультации врачей других специальностей в зависимости от показаний. Важное место в комплексе лечебных мероприятий должны играть различные формы лечебной физкультуры и физиотерапевтических воздействий, индивидуально подобранных врачом-физиотерапевтом. Хорошо зарекомендовала себя методики биологической обратной связи и транскраниальной магнитной стимуляции. Наряду с общеукрепляющим и гармонизирующим воздействием на организм, они дополняют общую атмосферу направленности на восстановление личностных ресурсов, побуждают пациента к активной борьбе за собственное психическое здоровье.

Все вопросы должны решаться конструктивно, при необходимости следует терпеливо и корректно повторить то, что обращающийся не понял. При раздра-

женном, возмущенном и ином негативном эмоциональном фоне пациента ни в коем случае не должно быть ответных ноток раздражения и/или высокомерия. Неадекватная терапия и низкий комплаенс приводят к нарастанию симптоматики и развитию дополнительных коморбидных расстройств. Даже если человек демонстрирует, что не интересуется психологической помощью самостоятельно, его следует информировать о наличии возможности обращения за специализированной психологической или медицинской помощью впоследствии. При общении с пациентом с ПТСР следует быть готовым к тому, что ситуация может стать плохо контролируемой. В связи с этим, должна быть возможность коллегиального решения возникшей проблемы. Чем раньше человек осознает важность психолого-психофизиологической поддержки и обратится за помощью, тем больше шансов на полное выздоровление.

Работа выполнена при грантовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение №0602-3/23.

Литература

1. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73(4):143-153. doi: 10.1111/pcn.12820. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30653780.
2. Janoff-Bulman R. Victims of violence. In G. S. Everly, Jr. & J. M. Lating (Eds.), *Psychotraumatology: Key Papers and Core Concepts in Post-Traumatic Stress*. NY: Plenum. 1995.
3. Rosen GM, Taylor S. Pseudo-PTSD. *J Anxiety Disord*. 2007;21(2):201-10. doi: 10.1016/j.janxdis.2006.09.011. Epub 2006 Nov 2. PMID: 17084063.
4. Бехтерев В.М.. Война и психозы. // Цит. По А.М. Резнику. Боевые стрессовые расстройства, Москва, 2022.
5. Бонкало Т.И. Посттравматическое стрессовое расстройство. Дайджест. // Москва, НИИОЗММ, 2023, 27 стр.
6. Васильева А.В., Караваева Т.А., Радионов Д.С. Алгоритм лекарственной терапии посттравматического стрессового расстройства. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2023, Т. 57, № 3, с. 80-91.
7. Гиляровский В.А.. Психореактивные состояния и нервно-вегетативные реакции военного времени. // Цит. По А.М. Резнику. Боевые стрессовые расстройства, Москва, 2022.
8. Караваева Т.А., Васильева А.В., Шойгу Ю.С., Радионов Д.С. Профилактика развития посттравматического стрессового расстройства у пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 2 (119). С. 86-95.
9. Международная классификация болезней 10, психические расстройства и расстройства поведения (Класс V). Москва, 1998.
10. Международная классификация болезней 11, психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихиатрического развития (Глава 6). Москва, 2021.
11. Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации. 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753_1
12. Резник А.М.. Боевые стрессовые расстройства, Москва, 2022, 172 стр.

ВЛИЯНИЕ СЕМЕЙНЫХ ФАКТОРОВ НА РИСК СОВЕРШЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОЙ ПОПЫТКИ ЛИЦАМИ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

М. С. Зинчук, Г. В. Кустов, И. Н. Мишин, Н. И. Войнова, М. А. Спрышкова,
К. А. Кочнева, Р. Г. Акжигитов

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самоубийство — это акт, приводящий к смерти, который инициируется и осуществляется человеком до конца действия, со знанием потенциально фатального исхода, и в котором намерение может быть неоднозначным или неясным, может включать риск смерти или может не включать явное намерение умереть (1). В 2019 году в мире самоубийство было 4-й по значимости причиной смерти среди молодых людей в возрасте 15–29 лет (2). При этом согласно данным ВОЗ в 2019 году в таких странах как Австралия, Беларусь, Канада, Финляндия, Германия, Япония, Казахстан, Монголия, Черногория, Нидерланды, Норвегия, Республика Корея, Российская Федерация, Сингапур, Швеция, Швейцария и Великобритания самоповреждения были первой основной причиной смерти у людей в возрасте 15–34 лет для обоих полов (3).

Предотвращение суицидального поведения затруднено отсутствием надежных предикторов, в особенности среди лиц из группы высокого риска. Несмотря на значительное количество выявленных в исследованиях факторов риска, большинство специалистов в области суицидологии сходятся во мнении, что превенция самоубийства на индивидуальном уровне остается недостаточно эффективной (4). Одной из причин этого является сохраняющийся пробел в знаниях относительно факторов, отличающих лиц с высоким риском совершения суицидальной попытки среди имеющих суицидальные мысли.

Кроме того, важное значение имеют этнические и культуральные особенности, что требует проверки ранее выявленных факторов риска на популяции каждой конкретной страны. Так, исследования показали, что в странах с высоким уровнем дохода более 80% зарегистрированных самоубийств приходится на людей с психическими, неврологическими и наркологическими расстройствами (5), однако в странах с низким уровнем дохода эти оценки существенно ниже (45–58%) (6). Эти данные подтверждают актуальность изучения психиатрических факторов суицидального риска в странах с низким и средним уровнем дохода.

Данные исследований подтверждают, что появления суицидальных мыслей и совершение попытки является результатом сложного взаимодействия разноуровневых личностных и средовых факторов (7). Семейное функциони-

рование является одной из базовых переменных, влияющих на психологическое развитие и социальную адаптацию подростков и молодых взрослых (8). Неоднократно было продемонстрировано, что негативные события детско-подросткового периода увеличивают вероятность развития разнообразных физических, эмоциональных и социальных проблем в дальнейшей жизни (9). Большинство исследователей сходятся во мнении, что эти эффекты опосредованы уязвимостью лиц, перенесших ранний стресс, к неблагоприятным внешним физическим и психологическим воздействиям. В исследовании van Heeringen и соавт. (2019) отмечалась связь между такими характеристиками семьи, как воспитание одной матерью, подростковый возраст матери на момент родов, низким уровнем образования родителей и суицидальными попытками в исследуемой группе. При этом данные не коррелировали с выявлением психических расстройств у родителей (10).

Несмотря на то, что большинство авторов сходятся в том, что семейные факторы имеют важное значение для оценки суицидального риска, в отношении конкретных переменных (случаи самоповреждающего поведения у родителей и сиблингов, состав нуклеарной семьи, стиль воспитания) данные остаются противоречивыми (11). Кроме того, основной массив данных получен в исследованиях, проведенных в других странах, зачастую сильно отличающихся от Российской Федерации по социоэкономическим и культуральным параметрам.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния семейных факторов на риск перехода от суицидальной идеации к попытке в популяции русскоязычных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы

В исследование включались последовательно набранные стационарные пациенты старше 18 лет с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальной идеацией, обратившиеся в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Пациенты с первичными психотическими расстройствами, тяжелыми соматоневрологическими заболеваниями, а также когнитивным дефицитом и социокультуральной компетентностью ниже уровня, необходимого для понимания смысла вопросов интервьюера и пунктов опросника не включались в исследование. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании до выполнения любых процедур, отклоняющихся от стандартного протокола обследования пациентов. Клинико-психопатологическое обследование с постановкой диагноза психического расстройства по МКБ-10 проводилось врачом-психиатром с опытом диагностики и лечения непсихотических психических расстройств. В целях скрининга наличия суицидальности задавался вопрос из русскоязычной версии структурированного интервью «Самоповреждающие Мысли и Поведение» (SITBI) (12) — «Возникали ли у Вас когда-нибудь мысли о самоубийстве?». Пациентам, ответившим положительно, для

скрининга суицидальной попытки также задавался вопрос из этого опросника — «Совершали ли Вы когда-либо настоящую попытку самоубийства, имея при этом, хотя бы отчасти, намерение умереть?». На каждого пациента заполнялась регистрационная карта, разработанная непосредственно для этого исследования, и учитывающая социодемографические, биографические и клинические переменные.

Статистический анализ проводился в программе Jamovi v 2.3.17.0. Категориальные переменные представлены в виде частоты (процент), а количественные в виде среднего арифметического (стандартное отклонение). Тест Хи-квадрат использовался для сравнения категориальных переменных, а тест Манна — Уитни для количественных. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 1022 пациента с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальной идеацией. Средний возраст составил 29,0 (11,9) лет, 843 (82,5%) пациента были женского пола. Среди включенных в исследование пациентов четыреста пятнадцать (40,6%) участников ранее совершили хотя бы одну суицидальную попытку. В соответствии с критерием «наличие суицидальной попытки в анамнезе» пациенты были разделены на 2 группы. С целью установления факторов, ассоциированных с суицидальной попыткой, было проведено сравнение интересующих нас переменных между группами.

Как видно из таблицы 1, среди пациентов с суицидальными попытками чаще встречались женщины (361 (87,0%) vs 482 (79,4%): $p = 0,002$) и лица с более низким уровнем образования ($p < 0,001$). Также пациенты этой группы значимо реже состояли в официальном браке, чаще находясь в незарегистрированных отношениях ($p = 0,018$).

У пациентов, совершавших суицидальные попытки значимо чаще было диагностированы шизотипическое расстройство (55 (13,3%) vs 48 (7,9%): $p = 0,005$) и расстройства личности (106 (25,5%) vs 102 (16,8%): $p < 0,001$), в то время как невротические и связанные со стрессом расстройства встречались реже (37 (8,9%) vs 111 (14,5%): $p < 0,001$). Пациенты, имевшие более одного психиатрического диагноза, также значимо чаще встречались среди лиц с суицидальной попыткой (34 (14,1%) vs 19 (6,4%): $p = 0,003$).

Наследственность пациентов с суицидальными попытками значимо чаще была отягощена по психическими расстройствам (231 (55,7%) vs 294 (48,4%): $p = 0,023$), суицидальными попытками (84 (20,2%) vs 81 (13,3%): $p = 0,003$) и несуйцидальному самоповреждающему поведению (НССП) (68 (16,4%) vs 60 (9,9%): $p = 0,002$). Они значимо реже воспитывались в неполной семье (210 (50,6%) vs 347 (57,2%): $p = 0,039$), были неудовлетворены стилем воспитания (327 (78,8%)

vs 424 (69,9%): $p = 0,001$) и становились свидетелями домашнего насилия (184 (44,3%) vs 218 (35,9%): $p = 0,007$).

Таблица 1. Социодемографические, клинические и семейные факторы, ассоциированные с отягощенным по суицидальным попыткам анамнезом

	Mean (SD)/n (%)			p-value (СП+/СП-)
	Вся выборка (1022)	СП «+» (415)	СП «-» (607)	
Возраст*	29,0 (11,9)	29,3 (11,7)	28,4 (12,1)	0,211
Пол				0,002
Мужской	179 (17,5%)	54 (13,0%)	125 (20,6%)	
Женский	843 (82,5%)	361 (87,0%)	482 (79,4%)	
Образование				< 0,001
Начальное/среднее школьное	63 (6,2%)	40 (9,6%)	23 (3,8%)	
Полное школьное	149 (14,6%)	65 (15,7%)	84 (13,8%)	
Среднее специальное	193 (18,9%)	82 (19,8%)	111 (18,3%)	
Неоконченное высшее	303 (29,6%)	122 (29,4%)	181 (29,8%)	
Высшее	314 (30,7%)	106 (25,5%)	208 (34,3%)	
Трудовая занятость				0,632
Работает	334 (32,7%)	136 (32,8%)	198 (32,6%)	
Пенсионер	75 (7,3%)	35 (8,4%)	40 (6,6%)	
Не работает	539 (52,7%)	212 (51,1%)	327 (53,9%)	
Учащиеся	74 (7,2%)	32 (7,7%)	42 (6,9%)	
Статус отношений				0,018
Одинок	290 (47,8%)	192 (46,3%)	482 (47,2%)	
Официальный брак	120 (19,8%)	56 (13,5%)	176 (17,2%)	
В отношениях	71 (11,7%)	72 (17,3%)	143 (14,0%)	
В разводе	94 (15,5%)	70 (16,9%)	164 (16,0%)	
Вдовствующие	32 (5,3%)	25 (6,0%)	57 (5,6%)	
Диагнозы				
Органические психические р-ва (F07/06)	92 (9,0%)	32 (7,7%)	60 (9,9%)	0,233
Шизотипическое расстройство (F21)	103 (10,1%)	55 (13,3%)	48 (7,9%)	0,005
Биполярные аффективные расстройства (F31)	217 (21,2%)	95 (22,9%)	122 (20,1%)	0,284
Депрессивные расстройства (F32/33)	286 (28,0%)	113 (27,2%)	173 (28,5%)	0,656
Невротические и связанные со стрессом расстройства (F40/41/43/44/45)	148 (14,5%)	37 (8,9%)	111 (14,5%)	<0,001
Обсессивно-компульсивное расстройство (F42)	15 (1,5%)	5 (1,2%)	10 (1,6%)	0,563
Расстройство пищевого поведения (F50)	22 (2,2%)	13 (3,1%)	9 (1,5%)	0,074
Расстройства личности (F60/61)	208 (20,4%)	106 (25,5%)	102 (16,8%)	<0,001
Более одного диагноза	53 (9,9%)	34 (14,1%)	19 (6,4%)	0,003

Наследственная отягощенность психическое заболевание	525 (51,4%)	231 (55,7%)	294 (48,4%)	0,023
суицидальная попытка	165 (16,1%)	84 (20,2%)	81 (13,3%)	0,003
НССП	128 (12,5%)	68 (16,4%)	60 (9,9%)	0,002
Воспитание в неполной семье	557 (54,5%)	210 (50,6%)	347 (57,2%)	0,039
Неудовлетворенность стилем воспитания	751 (73,5%)	327 (78,8%)	424 (69,9%)	0,001
Свидетели домашнего насилия	402 (39,3%)	184 (44,3%)	218 (35,9%)	0,007

Примечания: тест Хи-Квадрат, * — тест Манна-Уитни, СП — суицидальные попытки, НС-СП — несуйцидальное самоповреждающее поведение

Обсуждение

Характеристики выборки в целом соответствовали ожидаемым. Преобладали женщины, что согласуется с ранее проведенными исследованиями о большей обращаемости лиц женского пола за психиатрической помощью (13, 14). Преобладали лица молодого возраста от 18 лет до 41 года, преимущественно с высшим или неоконченным высшим образованием. Относительно молодой возраст участников объясняется большей распространенностью суицидальной идеации и нелетальных суицидальных попыток среди лиц более молодого возраста (15). Значительное число лиц с неоконченным высшим и полным высшим образованием в нашей выборке обусловлено особенностями Российской популяции и согласуется с данными Organisation for Economic Co-operation and Development о высоком проценте лиц с высшим образованием среди граждан РФ в возрасте от 25 до 64 лет. По данному показателю РФ занимает 2 место среди 35 стран-членов OECD (16).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о связи ряда семейных факторов с риском перехода от суицидальных мыслей к попытке у лиц с непсихотическими психическими расстройствами.

Нами выявлена значимая связь психопатологически отягощенной наследственности с суицидальными попытками в анамнезе. В ранее проведенном исследовании выявлялась данная связь, при этом в значительной части случаев у детей выявлялся тот же тип суицидального поведения, что и у родителей, включая методы летальной суицидальной попытки (17). Эпидемиологические и семейные исследования показали, что в феномене суицидальности присутствует генетический компонент, наследуемость которого составляет от 17% до 55%. Аддитивный эффект генетических факторов может составлять 30–50% в развитии широкого фенотипа суицидальности. Семейные исследования выявляют более высокие показатели распространенности суицидальных попыток среди родственников лиц, совершавших суицидальные попытки, при этом для менее четко определенных фенотипов, таких как суицидальные идеации, труднее установить, насколько велико генетическое влияние. До настоящего

времени остается актуальным вопрос влияния факторов окружающей среды на индивидуальную генетическую экспрессию (18).

Среди пациентов с суицидальными попытками неудовлетворенность родительским стилем воспитания встречалась значимо чаще. Эти данные соотносятся с исследованием о негативном влиянии дисгармоничного воспитания, например, излишне жесткого обращения, на риск развития психических расстройств в будущем. Ранее было выявлено, что травмирующие факторы в так называемые критические периоды созревания головного мозга способствуют увеличению риска возникновения психических расстройств в 2 раза (19).

Настоящее исследование выявило, что неполная семья несколько реже ассоциирована с суицидальными попытками, что не согласуется с данными van Heeringen и соавт. (2019) о большом суицидальном риске среди лиц, воспитанных в неполной семье только матерью (10). В интервью пациенты из неполных семей объясняли свое воздержание от совершения суицидальной попытки осознанием «ответственности» перед единственным родителем, нередко не имеющим других близких отношений помимо пациента. Таким образом, у части пациентов воспитание одним родителем, в случае удовлетворительных отношений, могло выступать в качестве суицидпротективного фактора (20).

Одним из семейных факторов, ассоциированным с суицидальным поведением, является дисфункциональный стиль воспитания в семье. В исследовании, проведенном в Китае, было выявлено, что стиль воспитания с чрезмерной строгостью, вербально-оскорбительным поведением, физическими способами наказания является фактором риска для возникновения суицидальных идеаций у подростков. Одним из механизмов их формирования рассматривается влияние такого стиля воспитания на самооценку таким образом, что молодые люди с низкой самооценкой могут быть склонны рассматривать суицид как альтернативу другому разрешению угнетающего восприятия и негативных эмоций, связанных со строгим воспитанием (21).

В исследовании также продемонстрирована связь между влиянием свидетельства насилия в жизни и риском суицидального поведения в будущем. Эти данные подтверждаются исследованием, проведенным Roland и соавт. (2021) на французской выборке, продемонстрировавшим увеличение распространенности симптомов депрессии и суицидальных попыток в зрелом возрасте среди лиц, ставших свидетелями насилия между родителями в детстве (22). В другом исследовании, проведенном среди студентов в Китае, было показано, что очевидцы домашнего насилия имеют тенденцию к подавлению эмоций и более высокий риск совершения суицидальных попыток (23).

В нашем исследовании было выявлено, что не только переменные, связанные с характеристиками родительской семьи, но и текущая семейная ситуация пациентов различалась у пациентов, совершивших и не совершивших суицидальную попытку. Ранее исследователями уже отмечалось значение

благоприятных семейных отношений как для предотвращения перехода от суицидальных мыслей к попыткам, так и в восстановительном периоде после совершения суицидальной попытки (24).

В исследованной нами выборке среди пациентов с суицидальной попыткой в анамнезе вторыми по частоте актуальным статусом отношений (после «одинок») были «незарегистрированные отношения», в то время как среди не совершавших попыток — «зарегистрированный брак». Данные характеристики нечасто попадали в фокус внимания суицидологических исследований последних лет. С нашей точки зрения суицидпротективное влияние зарегистрированного брака может быть связано с тем, что в случае гетеросексуальных пар официальная регистрация отношений отражает восприятие партнерами их связи как «надежной», а также с тем, что в Российской Федерации большинство пар решается на рождение ребенка предварительно заключив брак. Таким образом, влияние семейного статуса на риск суицидальной попытки требует проверки в дальнейших исследованиях, дизайн которых учитывал бы наличие детей, так как ранее было показано, что наличие детей относится к значимым факторам резилентности в отношении суицида (25).

Помимо семейных факторов, нами были выявлены еще 2 социодемографические переменные, отличавшие лиц с суицидальными попытками: пол и уровень образования. Данные о большей частоте нелетальных суицидальных попыток среди женщин по сравнению с мужчинами совпадают с данными большинства исследований. В крупном систематическом обзоре и метаанализе лонгитудинальных исследований, оценивающих гендерные различия в суицидальном поведении, было выявлено, что у женщин риск суицидальных попыток почти в два раза выше, чем у мужчин, в то время как у мужчин риск смерти от суицида почти в три раза выше, чем у женщин. Специфичными предпосылками для суицидального поведения среди женщин выделяются столкновение с насилием, трудности в межличностных отношениях и наличие аборта в анамнезе (26).

В нашем исследовании более высокий уровень образования был характерен для пациентов без суицидальных попыток, при этом между группами отсутствовали значимые различия в возрасте. Несмотря на отсутствие отличий в возрасте. Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, выявивших, что более высокие когнитивные показатели (уровень интеллекта по IQ), а также академическая успеваемость и уровень образования связаны со снижением риска совершения суицидальных попыток (27). Более того, низкий уровень образования являлся одним из предикторов повторной попытки самоубийства (28).

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают важность учета семейных факторов при разработке программ превенции суицидального поведения среди лиц с непсихотическими психическими расстройствами. Так, нами были выявлены переменные, связанные с родительской семьей

пациентов, позволяющие отнести индивида с суицидальной идеацией в группу риска совершения суицидальной попытки. Кроме того, протективный характер актуальной семьи пациента подтверждает потенциальную полезность использования семейной психотерапии и консультирования при разработке программ профилактики суицидального поведения у лиц с непсихотическими психическими расстройствами.

Наше исследование имеет сильные стороны и ограничения. К сильным сторонам относится последовательный набор участников и количество участников. В то же время потенциал для обобщения этих результатов ограничен тем, что исследование проведено в одном Центре в Москве, городе, существенно отличающемся по социоэкономическим показателям и системе организации медицинской помощи от других городов Российской Федерации.

Выводы

В настоящей работе проведена оценка связи между семейными факторами и совершением суицидальной попытки лицами с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальной идеацией. Наследственность пациентов с суицидальными попытками значимо чаще была отягощена психическим расстройством, суицидальным и несуйцидальным самоповреждающим поведением у родителей. Пациенты, совершившие суицидальную попытку, реже воспитывались в неполной семье, чаще были неудовлетворены стилем воспитания и становились свидетелями домашнего насилия. Выявленные параметры могут быть учтены при оценке риска совершения суицидальной попытки пациентами с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальной идеацией.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Московского Центра Инновационных Технологий в Здравоохранении, грант № 2412–36/22.

Литература

1. De Leo D, Goodfellow B, Silverman M, Berman A, Mann J, Arensman E, et al. Original research: International study of definitions of English-language terms for suicidal behaviours: a survey exploring preferred terminology. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2023 Oct 2];11(2):43409. Available from: [/pmc/articles/PMC7875264/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111111/)
2. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. World Health Organization, Geneva [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 21]; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1350975/retrieve>
3. Mortality and global health estimates [Internet]. [cited 2023 Oct 2]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
4. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M, et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Mar 21];3(7):646–59. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221503661630030X/fulltext>
5. Preventing suicide: a global imperative. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 4]; Available from: www.who.int/about/licensing/copyright
6. Knapik D, Williams AJ, Hannam-Swain S, Upton S, Brown K, Bandara P, et al. Psychiatric morbidity and suicidal behaviour in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 4];16(10): e1002905. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002905>
7. O'Connor RC, Smyth R, Ferguson E, Ryan C, Williams JMG. Psychological processes and repeat suicidal behavior: a four-year prospective study. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 4];81(6):1137–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23855989/>
8. Beavers R, Hampson RB. The Beavers Systems Model of Family Functioning. *J Fam Ther*. 2000 May;22(2):128–43.
9. Poletto M, Koller SH. Contextos ecológicos: promotores de resiliência, fatores de risco e de proteção. *Estudos de Psicologia (Campinas)* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Oct 4];25(3):405–16. Available from: <https://www.scielo.br/j/estpsi/a/DycNK6BKd8jJmr5rmJk8P9D/?lang=pt>
10. van Heeringen K. A few more questions for suicide prevention. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 Jun 1;6(6):454–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30160-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30160-9)
11. Vaquero-Lorenzo C, Vasquez MA. Suicide: Genetics and Heritability. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 8];46:63–78. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2020_161

12. Nock MK, Holmberg EB, Photos VI, Michel BD. Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview: Development, Reliability, and Validity in an Adolescent Sample. 2007;
13. Albizu-Garcia CE, Alegría M, Freeman D, Vera M. Gender and health services use for a mental health problem. *Soc Sci Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 10];53(7):865–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522134/>
14. Gough B, Новикова И. Сводный доклад № 70 сети фактических данных по вопросам здоровья психическое здоровье, мужчины и культурные традиции: как социокультурные конструкты, связанные с проявлениями маскулинности, влияют на обращаемость мужчин за психиатрической помощью в Европейском регионе ВОЗ.
15. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? *Psychiatry Res*. 2016 Apr 30;238:225–7.
16. Russian Federation | Education at a Glance 2016: OECD Indicators | OECD iLibrary [Internet]. [cited 2023 Apr 10]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/education/education-at-a-glance-2016/russian-federation_eag-2016-76-en
17. O'Connor RC, Robb KA. Identifying suicide risk factors in children is essential for developing effective prevention interventions. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 1;7(4):292–3. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30094-8)
18. Vaquero-Lorenzo Concepcion and Vasquez MA. Suicide: Genetics and Heritability. In: Baca-Garcia E, editor. *Behavioral Neurobiology of Suicide and Self Harm* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 63–78. Available from: https://doi.org/10.1007/7854_2020_161
19. Schaefer JD, Cheng TW, Dunn EC. Sensitive periods in development and risk for psychiatric disorders and related endpoints: a systematic review of child maltreatment findings. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2022 Dec 1;9(12):978–91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00362-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00362-5)
20. Kustov G V, Zinchuk MS, Gersamija AG, Voinova NI, Yakovlev AA, Avedisova AS, et al. Psikhometricheskie svoistva russkoyazychnoi versii «Kratkogo oprosnika prichin dlya zhizni». *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(10):87–94.
21. Zhao J, Wang Y. Harsh parenting and suicide ideation among Chinese adolescents: the roles of self-esteem and school social support. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2023;23(1):609. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05108-w>
22. Roland N, Leon C, du Roscoat E, Panjo H, Saurel-Cubizolles MJ, Ringa V. Witnessing interparental violence in childhood and symptoms of depression in adulthood: data from the 2017 French Health Barometer.

- Fam Pract [Internet]. 2021 Jun 1;38(3):306–12. Available from: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmaa127>
23. Gong J, Zhou L, Zhao L, Zhang S, Chen Z, Liu J. Epidemiology of Childhood Witnessing Domestic Violence and Exploration of Its Relationships With Affective Lability and Suicide Attempts in Chinese Young Adults. *J Interpers Violence* [Internet]. 2022;37(23–24): NP22834–63. Available from: <https://doi.org/10.1177/08862605211072221>
 24. Pereira AS, Willhelm AR, Koller SH, Almeida RMM de. Fatores de risco e proteção para tentativa de suicídio na adultez emergente. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018 Nov [cited 2023 Oct 4];23(11):3767–77. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018001103767&lng=pt&tlng=pt
 25. Pashnin E V, Zinchuk MS, Gersamia AG, Voinova NI, Yakovlev AA, Avedisova AS, et al. Verification of reasons for living inventory in Russian clinical sample. *Psikholog Zh* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 8];43(1):109–21. Available from: https://www.researchgate.net/publication/358958395_Verification_of_Reasons_for_Living_Inventory_in_Russian_Clinical_Sample
 26. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health* [Internet]. 2019;64(2):265–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1196-1>
 27. Lannoy S, Ohlsson H, Kendler KS, Sundquist J, Sundquist K, Edwards AC. The causal effect of education and cognitive performance on risk for suicide attempt: A combined instrumental variable and co-relative approach in a Swedish national cohort. *J Affect Disord* [Internet]. 2022 May 15 [cited 2023 Oct 4];305:115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271869/>
 28. Esmaeili ED, Farahbakhsh M, Sarbazi E, Khodamoradi F, Gaffari fam S, Azizi H. Predictors and incidence rate of suicide re-attempt among suicide attempters: A prospective study. *Asian J Psychiatr*. 2022 Mar 1;69:102999.

АЛКОГОЛЬИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРИСТУПЫ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРОГНОЗ

О. А. Тихонова, Ф. К. Ридер

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Согласно последним рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (Beghi E. et al., 2010) **острые симптоматические приступы (ОСП)** определяются как клинически выраженные приступы, возникающие в тесной временной связи с острым повреждением центральной нервной системы (ЦНС) вследствие нарушения обмена веществ, воздействия токсических, инфекционных, воспалительных факторов и структурных повреждений головного мозга (инсульт, травма и др.). В литературе в качестве синонимов «острого симптоматического приступа» могут упоминаться такие термины как «спровоцированный», «реактивный» либо «ситуационно-обусловленный» приступ. Заболеваемость ОСП составляет 29–39 случаев на 100000 в год (Loiseau J. et al., 1990; Annegers J.F. et al., 1995). То есть ОСП возникают примерно с той же частотой, что и эпилептические приступы, которые, в отличие от ОСП, носят неспровоцированный характер. Существуют ситуации, когда возможны как минимум две причины возникновения приступа, однако одна из причин классифицируется как ОСП. Например, приступ, развившийся на фоне острого инсульта, у пациента с ранее установленной ЧМТ классифицируется как ОСП. ОСП могут диагностироваться и у пациентов с эпилепсией, например, если речь идет об абстинентных приступах. Риск повторения ОСП составляет от 3 до 10% (Beghi E. et al., 2010).

Неспровоцированные приступы (НСП) — это приступы, возникающие в отсутствие провоцирующих факторов. Заболеваемость неспровоцированными приступами составляет 23–61 случаев на 100000 человек в год (Hauser W. A., Beghi E. et al., 2008). Известно, что риск развития однократного приступа в течение жизни составляет 8–10% (Hauser W. A. et al., 1990), с последующей вероятностью развития эпилепсии в 3% случаев (Hauser W. A. et al., 1993). Популяционные исследования показывают, что в течение года после первого приступа НСП повторяются у 36–37% больных, в течение 2 лет — в 43–45% (Annegers J.F. et al., 1986; Hart Y.M. et al., 1990). После второго неспровоцированного приступа риск третьего оценивается в 73%, а риск четвертого приступа — в 76% (Hauser W. A. et al., 1998). Именно поэтому в современном определении эпилепсии, так же как и в предыдущем, диагноз эпилепсии выставляется в случае наличия у пациента двух и более неспровоцированных (либо рефлекторных) эпилептических приступов (Fisher R.S. et al., 2014).

Примерно треть пациентов, госпитализированных по поводу ОСП, сообщают о недавнем употреблении больших доз алкоголя (Brathen G., 2003). У 20% пациентов, изначально наблюдающихся с приступами «неизвестной» этиологии,

ретроспективно диагностируется приступы, связанные со злоупотреблением алкоголя (Brathen G., 2003).

Алкоголь (синоним этанола), как вещество изменяющее сознание, используется почти во всех культурах и странах как социальный напиток. Связь между употреблением алкоголя и судорожными приступами широко известна (Mattson R. H. et al., 1990) и упоминалась в медицинских трудах со времен Гиппократов (Hauser W. A. et al., 1988; Temkin O., 1971). Употребление алкоголя является, вероятно, самым распространенным, но в то же время поддающимся коррекции фактором риска, связанным с образом жизни, который может увеличивать риск возникновения острых симптоматических приступов, а также, при его хроническом употреблении, запускать патофизиологические механизмы, приводящие к развитию эпилепсии (Woo K. N. et al., 2022).

Алкогольный абстинентный синдром (синдром отмены алкоголя) представляет собой клиническое состояние, которое может возникать в течение 6–24 часов после резкого прекращения или уменьшения употребления алкоголя и характеризуется гиперреактивностью вегетативной нервной системы, приводящей к психомоторному возбуждению, тремору, тревоге, расстройству мышления, подъему артериального давления, тахикардии и подъему температуры (McKeon A. et al., 2008). Симптомы абстиненции могут сохраняться от нескольких часов до 1–2 дней. Позже могут возникнуть такие нарушения восприятия, как иллюзии, галлюцинозы и галлюцинации, которые могут затронуть любую сенсорную сферу (Attilia F. et al., 2018). Тяжелые осложнения алкогольного абстинентного синдрома, такие как алкогольный делирий, галлюцинации, а также острые симптоматические приступы, чаще диагностируются у мужчин, чем у женщин (Soyka M. et al., 2006).

ОСП, связанный с алкогольной абстиненцией, развивается в течение 7–48 часов после последнего приема алкоголя в виде генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) в сочетании с другими вегетативными симптомами абстиненции, такими как тремор, потливость или тахикардия. Абстинентные ОСП нередко возникают при хроническом злоупотреблении алкоголем, либо в ситуациях периодического употребления алкоголя с последующим резким снижением дозы (Beghi E. et al., 2010). ГТКП обычно проходят самостоятельно, хотя в 9–25% случаев может развиваться эпилептический статус, даже если приступ развивается впервые в жизни (Hillbom M. et al., 2003). Следует еще раз подчеркнуть, что это состояние связано не просто со злоупотреблением, а именно с **алкогольной абстиненцией** после периода хронической интоксикации. При отсутствии факта прекращения приема алкоголя в течение 7–48 часов до возникновения приступа трудно провести четкую грань между ОСП, связанным с алкогольной абстиненцией, и неспровоцированными приступами у лиц, им злоупотребляющих. По этой причине следует быть осторожным в отношении других причин приступов, в том числе на фоне приема алкоголя. В ретроспек-

тивном исследовании 140 пациентов, у которых первоначально считалось, что приступы связаны с приемом алкоголя, у 53,6% пациентов были идентифицированы альтернативные причины помимо алкоголя, которые включали: черепно-мозговую травму (ЧМТ) в качестве непосредственной причины ОСП (25,7%); эпилепсию (15,7%); инсульт (5,7%); опухоли (3,6%) и метаболические нарушения (2,9%) (Rathlev N. K. et al., 2002).

В соответствии с рекомендациями по диагностике и ведению алкогольассоциированных приступов Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) (Bräthen et al., 2005) рекомендовано проведение нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) даже в очевидных случаях первого приступа, связанного с алкоголем. Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным приказом Минздрава РФ (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6) рекомендовано проведение МРТ головного мозга и ЭЭГ после впервые развившегося приступа для дифференциальной диагностики, а также поиска структурных поражений головного мозга для определения непосредственной причины приступа. Необходимо отметить, что в большинстве случаев на ЭЭГ пациентов с абстинентными приступами не регистрируется типичная эпилептиформная активность. Так, например, по данным W. A. Hauser и соавт. (1982), у 117 пациентов с приступами на фоне отмены алкоголя в 97% случаев была зарегистрирована нормальная ЭЭГ либо неспецифические изменения. В то же время, на ЭЭГ некоторых пациентов с алкогольной абстиненцией могут регистрироваться периодические латеральные эпилептиформные разряды (сокр. PLEDs), которые могут настораживать в отношении наличия у пациента субклинического эпилептического статуса (Fitzpatrick W. et al., 2007).

Кроме ОСП, связанных с алкогольной абстиненцией (в англоязычной литературе «*alcohol withdrawal seizures*»), у людей, хронически злоупотребляющих алкоголем, могут развиваться и приступы на фоне его употребления (в англоязычной литературе «*alcohol-related seizures*»). Для абстинентных ОСП характерно наличие вегетативных симптомов абстиненции (например, тахикардия, лихорадка, гипертония) и исключены другие потенциальные факторы риска, кроме непосредственно алкоголя. При приступах, возникающих на фоне употребления алкоголя, отсутствуют вегетативные симптомы алкогольной абстиненции, отмечается высокая концентрация алкоголя в крови и примерно в половине случаев в анамнезе присутствуют иные факторы риска развития приступов, такие как эпилепсия, наличие структурных изменений головного мозга (в результате инсульта или ЧМТ) и др. (Rathlev N. K. et al., 2006).

Патогенетическим механизмом развития ОСП на фоне отмены алкоголя является преобладание процессов возбуждения в нейронах за счет снижения регуляции системы ГАМК-рецепторов (GABA) и повышения активности NMDA-рецепторов, которые развиваются во время хронического злоупотре-

бления алкоголем (Tan C. Y. et al., 1997). Один из механизмов реализуется через модифицированное липид-белковое взаимодействие (Tan C. Y. et al., 1997).

Мембраны клеток млекопитающих состоят из липидного бислоя, содержащего разнообразные белки. Липиды весьма разнообразны и включают фосфолипиды, галактолипиды и нейтральные липиды. Липиды двухслойной мембраны не распределены случайным образом; некоторые липиды расположены преимущественно во внешнем слое мембраны (например, ганглиозиды), тогда как другие преимущественно во внутреннем слое (например, фосфатидилсерин) (Deitrich R. A. et al., 1989). Поверхностный слой мембраны имеет генетические особенности, связанные с индивидуальной чувствительностью к алкоголю (Chin J. H. et al., 1981).

Этанол специфически и избирательно влияет на функцию определенных мембраносвязанных белков-рецепторов, формирующих ионные каналы. Одним из таких белков-рецепторов являются NMDA-рецепторы, селективно связывающие N-метил-D-аспарагиновую кислоту (производное аминокислоты, действует в качестве специфического агониста NMDA-рецептора), и рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA), наиболее значимым из которых является ионотропный рецептор ГАМК_A (GABA_A). При остром воздействии алкоголя происходит ингибирование NMDA-активируемых ионных токов, потенцирование GABA_A-активированного тока ионов хлора (Cl⁻) и блокировка тока ионов кальция (Ca²⁺) внутрь нейрона. Однако при длительном употреблении этанола запускаются процессы адаптации, приводящие к экспрессии NMDA-рецепторов и компенсаторному подавлению GABA_A-рецепторов, увеличению количества кальциевых каналов L-типа. Такая перестройка оказывает синергетическое или комбинированное влияние на GABA_A и NMDA-рецепторы, потенциалзависимые кальциевые каналы (Tan C. Y. et al., 1997). Последующие процессы адаптации направлены на уравнивание смещения белковых рецепторных систем после длительного приема этанола. Эта компенсация и приводит к толерантности и результирующей потребности в более высоких уровнях содержания алкоголя в крови для достижения того же эффекта. Если присутствие алкоголя является постоянным, равновесие в процессах возбуждения и торможения сохраняется (Allgaier C., 2002). При отмене этанола развивается состояние гипервозбудимости, что в результате приводит к развитию алкогольного абстинентного синдрома и абстинентных приступов.

При активном употреблении алкоголя увеличивается уровень гомоцистеина за счет стимуляции NMDA-рецепторов, а при отмене индуцируется эксайтотоксичность, вероятно, за счет дальнейшего увеличения уровня гомоцистеина посредством обратной активации глутаматергической нейротрансмиссии. Высокие уровни гомоцистеина вызывают повреждение нейронов, атрофию мозга и потерю клеток как в результате эксайтотоксичности, так и в результате апоптотических процессов (Bleich S. et al., 2007). Значительно более высокие средние уровни гомоцистеина в плазме и более низкие уровни фолиевой кис-

лоты были обнаружены у пациентов с алкогольной зависимостью, у которых впервые развились судорожные приступы, по сравнению с контрольной группой без приступов (Bleich S. et al., 2000). Поэтому гомоцистеин рассматривается как фактор риска развития алкогольного абстинентного синдрома, а также как инструмент скрининга.

Еще одним нейротрансмиттером, играющим важную роль в развитии синдрома отмены алкоголя и алкогольного делирия является дофамин. В частности, значима роль гена-переносчика дофамина как фактора риска тяжелого алкогольного абстинентного синдрома, включая развитие приступов (Gorwood P. et al., 2003). В результате хронического употребления алкоголя с его последующей отменой происходит увеличение уровня дофамина в ЦНС, что вызывает гипервозбуждение и галлюцинации.

При употреблении алкоголя происходит перевозбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы, и избыточная продукция гормонов надпочечников повреждает нейроны головного мозга, в частности, клетки гиппокампа, который имеет прямое отношение к процессам памяти и эмоциональной сфере. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к уменьшению объема гиппокампа (Bleich S. et al., 2003; Sullivan E. V. et al., 1995; Agartz I. et al., 1999). Однако прямой связи между атрофией гиппокампа, степенью ее выраженности у больных с хроническим алкоголизмом и развитием абстинентных приступов не выявлено (Bleich S. et al., 2003).

В исследовании Q. Xunzhong и соавт. (2023) было продемонстрировано возможное влияние алкоголя на морфологическую структуру и функцию астроцитов. Было показано, что воздействие алкоголя может ингибировать миграцию астроцитов путем модулирования экспрессии их генов. Спустя 48 часов с начала воздействия алкоголя скорость восстановления поврежденных астроцитов снижалась.

Исследования механизмов провокации приступов алкоголем продолжаются.

Прогноз

При частых приступах, связанных с отменой алкоголя, риск развития повторных приступов постепенно возрастает (Becker H. C., 1998). В проспективном исследовании по оценке риска возникновения повторных приступов в когорте лиц с впервые выявленным приступом, предположительно связанным с отменой алкоголя (Hauser W. A. et al., 1982), вероятность развития дальнейших приступов составляла 30% в течение последующих 3 лет. Вероятность развития повторных приступов увеличивается также при сочетании с иными факторами риска, такими как наличие структурного поражения головного мозга, прием психотропных препаратов и др. Абстинентные приступы приводят к увеличению риска преждевременной смерти (Rathlev N. K. et al., 2006; Brathen G. et al., 1999).

Считается, что риск смертности у пациентов с эпилепсией повышен в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией (Tomson T., 2000), тогда как у людей с ОСП,

связанными со злоупотреблением алкоголем, риск смертности увеличивается как минимум в 4 раза (Pieninkeroinen I. P. et al., 1992). Однако у пациентов с алкогольной зависимостью и приступами повышенный риск смертности, по-видимому, обусловлен не только их наличием (Pieninkeroinen I. P. et al., 1992; Alldredge B. K. et al., 1993), но и, вероятно, другими факторами, связанными со злоупотреблением алкоголем.

Исследования смертности от ОСП и первого НСП немногочисленны (Hauser W. A., Beghi E. et al., 2008). Исследование смертности в первые 30 дней после ОСП было проведено среди популяции Рочестера, штат Миннесота, в течение 20-летнего периода (Hesdorfferand D. C., D'Amelio M., 2005). У 428 пациентов с ОСП коэффициент летальности составил 19,2%, а стандартизированный коэффициент смертности — 149,1 (95% ДИ 119,9–184,7). Смертность у пациентов с ОСП была выше у молодых пациентов. В ретроспективном когортном исследовании G. Logroscino и соавт. (1997) 30-дневная смертность от первого эпизода эпилептического статуса составила 19%. В этой популяции 89% смертей произошли на фоне афебрильного острого симптоматического эпилептического статуса. В той же популяции 40% пациентов, выживших в первые 30 дней после приступа, умерли в течение последующих 10 лет (Logroscino G. et al., 2002). Стандартизированный коэффициент смертности при статусе ОСП составил 2,8 (95% ДИ 2,1–3,5) и был значительно повышен при бессимптомном эпилептическом статусе, в то время как при идиопатическом/криптогенном эпилептическом статусе не превышал общепопуляционный. Показателями, оказавшими влияние на повышение смертности, были: возраст, продолжительность эпилептического статуса, тип приступа и этиология (Hauser W. A., Beghi E., 2008).

В целях дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева совместно с ГБУ ССиНМП им А. С. Пучкова при поддержке Департамента здравоохранения г. Москвы проводится пилотное ретроспективное когортное исследование населения г. Москвы с приступами с потерей сознания и судорогами, потребовавших вызова бригады скорой медицинской помощи. В настоящее время проанализированы 1032 последовательных случаев судорожных приступов, потребовавших вызова бригады скорой медицинской помощи в 2019 году (с 01.01.2019 по 31.12.2019), из которых полные данные по состоянию на 31.12.2022 были получены по 736 пациентам. Приступы алкогольной этиологии были зафиксированы у трети пациентов, большая часть из которых были мужчинами в возрасте до 50 лет. Трёхлетняя смертность у пациентов с ОСП была выше, чем у пациентов с первым неспровоцированным приступом (25,2% против 19,9%, $p < 0,0001$). Получены предварительные результаты по оценке возрастной структуры смертности у пациентов с первым острым симптоматическим и первым неспровоцированным приступом. Результаты представлены в виде тезисов в сборнике к конференции с международным участием «Болезни мозга: современные технологии и перспективы развития» 25–27 октября 2023 года.

Литература

1. Айвазян С. О. и др. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Москва. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022., https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6
2. Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW. Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Apr;56(4):356–63.
3. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia*. 1993 Nov-Dec;34(6):1033–7.
4. Allgaier C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors. *Neurochem Int*. 2002 Dec;41(6):377–82.
5. Annegers JF, Shirts SB, Hauser WA, Kurland LT. Risk of recurrence after an initial unprovoked seizure. *Epilepsia*. 1986 Jan-Feb;27(1):43–50.
6. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1995 Apr;36(4):327–33.
7. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, Capriglione I, Iannuzzi S, Attilia ML, Coriale G, Vitali M, Cereatti F, Fiore M, Ceccanti M; Interdisciplinary Study Group CRARL — SITAC — SIPaD — SITD — SIPDip. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. *Riv Psichiatr*. 2018 May-Jun;53(3):118–122.
8. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(1):25–33.
9. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671–5.
10. Bleich S, Degner D, Bandelow B, von Ahsen N, Rütger E, Kornhuber J. Plasma homocysteine is a predictor of alcohol withdrawal seizures. *Neuroreport*. 2000 Aug 21;11(12):2749–52.
11. Bleich S, Sperling W, Degner D, Graesel E, Bleich K, Wilhelm J, Havemann-Reinecke U, Javaheripour K, Kornhuber J. Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure. A volumetric MRI study. *Alcohol Alcohol*. 2003 Jan-Feb;38(1):40–4.
12. Bräthen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *Eur J Neurol*. 1999 Nov;6(6):697–703.
13. Bräthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P, Hillbom M, Leone MA, Young AB; EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005 Aug;12(8):575–81.

14. Bråthen G. Alkohol og epilepsi [Alcohol and epilepsy]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003 May 29;123(11):1536–8.
15. Chin JH, Goldstein DB. Membrane-disordering action of ethanol: variation with membrane cholesterol content and depth of the spin label probe. *Mol Pharmacol*. 1981 May;19(3):425–31.
16. Deitrich RA, Dunwiddie TV, Harris RA, Erwin VG. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol Rev*. 1989 Dec;41(4):489–537.
17. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
18. Fitzpatrick W, Lowry N. PLEDs: clinical correlates. *Can J Neurol Sci*. 2007 Nov;34(4):443–50.
19. Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Adès J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 1;53(1):85–92.
20. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*. 1982 Aug 26;307(9):522–8.
21. Hauser WA, Ng SK, Brust JC. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia*. 1988;29 Suppl 2: S66–78.
22. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology*. 1990 Aug;40(8):1163–70.
23. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453–68.
24. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):429–34.
25. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:8–12.
26. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. 1990 Nov 24;336(8726):1271–4.
27. Hesdorffer DC, D'Amelio M. Mortality in the first 30 days following incident acute symptomatic seizures. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:43–5.
28. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(14):1013–30.
29. Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S. Neurobiologische Mechanismen und pharmakologische Behandlungsansätze des Alkohol-craving [Neurobiological mechanisms and pharmacological treatment options for alcohol craving]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007 Jan;75(1):26–32. German.

30. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1344–9.
31. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):537–41.
32. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990 Jul-Aug;31(4):391–6.
33. Mattson, R.H. Alcohol-related seizures. In: *Alcohol and Seizures* (Eds R. J. Porter, R. H. Mattson, J. A. Cramer and I. Diamond). Philadelphia, F. A. Davis Company, 1990: pp. 143–147
34. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):854–62.
35. Pieninkeroinen IP, Telakivi TM, Hillbom ME. Outcome in subjects with alcohol-provoked seizures. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992 Oct;16(5):955–9.
36. Rathlev NK, Ulrich A, Shieh TC, Callum MG, Bernstein E, D’Onofrio G. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med*. 2002 Aug;9(8):824–8.
37. Rathlev NK, Ulrich AS, Delanty N, D’Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med*. 2006 Aug;31(2):157–63.
38. Soyka M, Schmidt P, Franz M, Barth T, de Groot M, Kienast T, Reinert T, Richter C, Sander G. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with a combination of tiapride/carbamazepine: results of a pooled analysis in 540 patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Oct;256(7):395–401.
39. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995 Feb;19(1):110–22.
40. Tan CY, Weaver DF. Molecular pathogenesis of alcohol withdrawal seizures: the modified lipid-protein interaction mechanism. *Seizure*. 1997 Aug;6(4):255–74.
41. Temkin O. *The falling sickness*, edition 2. Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1971.
42. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol*. 2000 Jan;247(1):15–21.
43. Xunzhong Q, Miao G, Guangtao S, Huiying Z, Chenglong H, Xiaogang Z, Shunjie B, Xinyan H, Chengji W, Zuoyi H, Zhu X. Inhibition of the Rho/ROCK pathway promotes the expression of developmental and migration-related genes in astrocytes exposed to alcohol. *Alcohol*. 2023 Jul 20: S0741–8329(23)00237–9

Ч АСТЬ II.

ТЕЗИСЫ

АССОЦИАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ОСТРОМ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДАХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ И ОТДАЛЁННЫМИ СУДОРОЖНЫМИ ПРИСТУПАМИ

С. И. Балан^{1,2}, И. Г. Комольцев^{2,3}, А. В. Тимохова², М. М. Махмудов²,
Т. А. Дружкова², М. В. Синкин⁴, А. Э. Талыпов⁴, Н. В. Гуляева^{2,3}

¹ — ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьёва ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

⁴ — ГБУЗ Научно-исследовательский институт Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из ведущих причин смерти и инвалидизации в мире. За 2016 г. по всему миру было выявлено 27,08 миллионов новых случаев ЧМТ (369 случаев на 100000 населения), что на 8,4% больше, чем в 1990 г. При этом 8,1 миллионов пациентов в исходе травмы остались инвалидами. В России ежегодно встречается порядка 700000 новых случаев ЧМТ, из которых 50 тыс. завершаются смертью пациента и около 50 тыс. — инвалидизацией. С точки зрения патофизиологии, ЧМТ представляет из себя динамический процесс — первичное механическое повреждение запускает вторичную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, опосредует как увеличение продукции провоспалительных цитокинов, так и изменение экспрессии нейротрофических факторов. Исследования показывают, что острый период ЧМТ сопряжен с увеличением уровня плазматического интерлейкина-6 (ИЛ-6), одного из главных провоспалительного цитокинов, и уменьшением уровня плазматического BDNF (brain-derived neurotrophic factor), нейротрофический фактор, ответственный за процессы нейропластичности. Однако, несмотря на мировую значимость ЧМТ, имеется небольшое количество экспериментальных и клинических исследований, сопоставляющих изменение уровней плазматических ИЛ-6 и BDNF в отдаленном периоде травмы с показателями смертности и посттравматических приступов. Таким образом, задачей данного исследования являлась оценка уровней ИЛ-6 и BDNF в остром и отдаленном периодах ЧМТ и сопоставление их уровней с летальным исходом и наличием острых и отдалённых посттравматических судорожных приступов.

Материалы и методы. Исследование проведено на 380 пациентах, включённых в когортное лонгитудинальное проспективное исследование, проводимое на базе НПЦ им З. П. Соловьёва, и госпитализированных с острой ЧМТ в НИИ им Н. В. Склифосовского. Уровни ИЛ-6 и BDNF в плазме крови определяли в остром периоде и через 1, 6, 12 и 24 месяцев после травмы. Сравнение групп

проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента, для корреляционного анализа использовали тест Спирмена.

Результаты. В остром периоде ЧМТ уровень ИЛ-6 был выше ($p = 0,0001$), а уровень BDNF — ниже, чем через месяц спустя ($p = 0,004$). Выявлена обратная зависимость между уровнями ИЛ-6 и BDNF в остром периоде ($r = -0,3$, $p = 0,001$). Обнаружено, что уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с развитием летального исхода после ЧМТ (4 ± 1 пг/моль у выживших против 346 ± 148 пг/моль у умерших пациентов, $p = 0,003$). Нами не было установлено, что уровень ИЛ-6 связан с появлением приступов в раннем периоде после травмы (первые 7 дней), однако, повышенный уровень ИЛ-6 через месяц после ЧМТ был достоверно ассоциирован с судорожными приступами в отдаленном периоде (3 ± 1 пг/моль у пациентов без приступов против 5 ± 1 пг/моль у пациентов с приступами, $p = 0,01$).

Заключение. Вторичная воспалительная реакция, запускаемая в ответ на механическое повреждение при ЧМТ, отражается ростом ИЛ-6 и снижением BDNF в остром периоде. Через месяц после ЧМТ уровень ИЛ-6 снижается, а уровень BDNF повышается, что может отражать развитие восстановительных реакций. Высокие показатели ИЛ-6 как при поступлении, так и в отдаленном периоде ассоциированы с худшими прогнозами исходов ЧМТ. Полученные результаты могут быть в дальнейшем использованы для прогнозирования исходов ЧМТ и разработки новых стратегий ее лечения.

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В ОСТРОМ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДАХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ АССОЦИИРОВАН С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ И НАЛИЧИЕМ ОСТРЫХ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ

А. А. Беликова^{1,2}, И. Г. Комольцев^{2,3}, А. В. Тимохова², М. М. Махмудов², Т. А. Дружкова², М. В. Синкин⁴, А. Э. Тальпов⁴, А. Б. Гехт^{2,5}, Н. В. Гуляева^{2,3}

¹ — ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

² — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

³ — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

⁴ — ГБУЗ Научно-исследовательский институт Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

⁵ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смерти в мире. Повышение уровня кортизола в остром периоде ЧМТ считается важным связующим звеном между острым повреждением, поздними пострав-

матическими осложнениями, такими как посттравматические эпилептические приступы, и летальным исходом ЧМТ.

Цель работы. Целью работы являлись оценка динамики уровня кортизола в течение 2 лет после ЧМТ, выяснение роли кортизола в развитии летального исхода после ЧМТ в отдаленном периоде, а также связь уровня гормона с наличием острых и отдалённых посттравматических эпилептических приступов.

Методы. Исследование проведено на пациентах, включённых в лонгитудинальное проспективное когортное исследование, проводимое на базе ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, а также в НИИ им. Н.В. Склифосовского. В исследование включено 380 пациентов. Уровень кортизола в крови определяли в остром периоде и через 1, 6, 12 и 24 месяцев после травмы. Выживаемость пациентов и наличие острых и отдалённых судорожных приступов после ЧМТ отслеживали в течение двух лет. Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Результаты. Уровень кортизола был повышен в остром периоде ЧМТ по сравнению с показателями через 1 месяц ($p = 0,03$). Нами была установлена связь между повышенным уровнем кортизола в остром периоде после ЧМТ и летальным исходом в течение последующих 6 месяцев (415 ± 33 нмоль/л у выживших пациентов против 714 ± 67 нмоль/л у умерших, $p = 0,002$). Также было выяснено, что кортизол у пациентов с наличием судорожных приступов в первые сутки после ЧМТ оставался повышен при измерении через 1 месяц после травмы (383 ± 12 нмоль/л у пациентов без судорожных приступов в первые сутки после ЧМТ против 663 ± 111 нмоль/л у пациентов с приступами, $p = 0,01$).

Заключение. Повышение уровня кортизола в крови в остром периоде ЧМТ может достоверно предсказывать летальный исход ЧМТ в течение последующих 6 месяцев. При этом судорожные приступы, наблюдаемые в первые сутки после ЧМТ, являются важным фактором риска повышенного уровня кортизола в отдалённом периоде травмы.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССТРОЙСТВА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С АФАЗИЕЙ БРОКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Г. Р. Гайнетдинова^{1,2}, Т. В. Данилова^{1,2}, Д. Ш. Киреева¹

¹ — ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Казань, Россия

² — ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют собой важнейшую медико-социальную проблему с большой долей инвалидизации населения. Одним из распространенных проявлений инсульта являются речевые нарушения, которые возникают у около 20–38% пациентов отделений ОНМК. Поэтому поиск и активное внедрения современных методов восстановления речи имеет высокую актуальность. В реабилитологии появляются новые методы воздействия и широко используется современное лечебно-диагностическое оборудование, например, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), которая обладает терапевтическими возможностями и является эффективным методом восстановления речевых нарушений.

Цель. Оценить влияние рТМС на восстановление речевой функции у пациентов с моторной афазией в острой стадии ишемического инсульта

Материалы и методы. Было исследовано 38 пациента с моторной афазией Брока, грубой степени выраженности (средний возраст — 72 года, 18 мужчин и 20 женщин). В исследование отбирались пациенты с впервые развившимся ишемическим инсультом, который подтверждался методами нейровизуализации (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография). Неврологический статус оценивался по общепринятой методике. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, сопутствующей соматической патологии, степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS. Очаг инфаркта локализовался в бассейне левой средней мозговой артерии. Со всеми пациентами проводились занятия с логопедом с использованием общепринятых методов реабилитации. Степень восстановления речи оценивалась по приросту баллов от исходного уровня к моменту выписки пациентов из стационара по результатам афазического тестирования.

Пациентам проведено афизиологическое тестирование в 1-й и последний день госпитализации (в среднем на 12-й день) по валидизированной методике «скрининг-диагностика больных с афазией». Исследуемые были поделены на 2 группы: в первую группу вошли 19 пациентов, которые получали стандартные

методы реабилитации, занятия с логопедом и дополнительно им проводился курс рТМС с лечебной целью; во вторую группу были включены остальные 17 пациентов, которым проводились реабилитационные мероприятия, занятия с логопедом, но без использования рТМС.

Результаты. По результатам скрининг-диагностики афазий к окончанию стационарного лечения во второй группе без применения рТМС существенных улучшений речевых функций не наблюдалось, по результатам афизиологического тестирования прирост в среднем составил 0,4 балла (у 53% больных баллы при выписке не отличались от исходных, у 29,4% наблюдался прирост на 2 балла, у 17,6% — на 1 балл). В первой группе пациентов, которым проводилась рТМС, средний прирост оказался равен 5,4 баллам (у 40% пациентов был прирост на 6 баллов, остальные 60% увеличили свои результаты от первоначальных на 5 баллов). Следовательно, степень функционального восстановления речи у пациентов первой группы достоверно выше по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,05$), что позволяет в остром периоде ишемического инсульта рассматривать рТМС как перспективный эффективный метод восстановления речи даже при грубой степени нарушения.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии рТМС на восстановление речевой функции у пациентов с моторной афазией в остром периоде ишемического инсульта, что требует дальнейшего проведения исследований на большей выборке пациентов.

РОЛЬ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОДДЕРЖАНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**Т. С. Павловская¹, А. В. Астапенко¹, С. А. Лихачев¹, Э. К. Сидорович²,
Н. А. Васильева³, И. В. Плешко¹, Н. С. Гаевский¹**

¹ — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь

² — УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ — ГУ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения,
Минск, Беларусь

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) возникает в результате прогрессирующего ухудшения перфузии головного мозга, причем наиболее вовлеченными в патологический процесс церебральными структурами являются подкорковые ганглии и перивентрикулярное белое вещество.

Нарушение функции поддержания вертикальной позы при ХНМК связано с ослаблением процессов интеграции и координации в работе сенсорных, экстрапирамидных, мозжечковых и корковых систем в результате разобщения

лобных долей, а также задних отделов теменной коры с базальными ганглиями, структурами среднего мозга и мозжечком.

В основе развития нарушений функции поддержания вертикальной позы у пациентов с ХНМК могут лежать не только поломки центральных механизмов управления произвольными движениями, но и патология исполнительного звена статолокомоторной системы, включая мышечную систему.

Цель. Изучить состояние мышечной системы у пациентов с нарушением функции поддержания вертикальной позы при хроническом нарушении мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Объектом исследования были 98 человек, из них у 66 диагностировали ХНМК I и II стадии, а также 32 практически здоровых пациента из группы контроля.

После проведения динамической стабилотрии пациенты с ХНМК были разделены на 2 группы: с наличием нарушений функции поддержания вертикальной позы ($n = 34$) и без нарушений функции поддержания вертикальной позы ($n = 32$).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника проводилась на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Измерение поперечного сечения мышц осуществлялось с использованием аксиального среза на уровне середины центра тела позвонка L_3 в режиме T2. Контуры интересующих паравертебральных мышц (*m. psoas major*, *m. multifidus*, *m. erector spinae*) выделялись вручную, после чего определялась площадь поперечного сечения данных мышц в $мм^2$.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия выполнялась на денситометре экспертного класса. Рассчитывался индекс мышечной массы по формуле: ИММ = тощая масса (верхних+нижних конечностей) (кг) / рост ($м^2$).

Определение силы мышц разгибателей туловища осуществлялось при помощи станового динамометра.

Результаты. При проведении сравнительной оценки площади поперечного сечения исследуемых паравертебральных мышц по данным МРТ установлено, что у лиц с нарушением функции поддержания вертикальной позы площади *mm. psoas major dextra* ($p = 0,016$) et *sinistra* ($p = 0,031$) и *mm. erector spinae dextra* ($p = 0,039$) et *sinistra* ($p = 0,045$) были достоверно меньше, чем у лиц с ХНМК с нормальным состоянием поструральной функции. Значимых различий площади поперечного сечения *mm. multifidus dextra* ($p > 0,05$) et *sinistra* ($p > 0,05$) между сравниваемыми группами пациентов с ХНМК обнаружено не было. Однако, несмотря на то, что различия показателей не достигали уровня статистической значимости, у лиц с нарушением функции поддержания вертикальной позы имелась тенденция к уменьшению значений данного показателя по сравнению с лицами без нарушений функции поддержания вертикальной позы. Сравнительный анализ площади поперечного сечения всех исследованных параверте-

бральных мышц не выявил достоверных различий между пациентами с ХНМК без постуральных нарушений и контролем ($p > 0,05$).

Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии свидетельствовали о том, что у пациентов с нарушением функции поддержания вертикальной позы при ХНМК индекс мышечной массы был достоверно ниже ($p = 0,039$), чем у лиц с нормальным состоянием постуральной функции. У пациентов с ХНМК без нарушения функции поддержания вертикальной позы значения индекса мышечной массы значимо не отличались от группы контроля ($p > 0,05$).

По данным становой динамометрии мышечная сила разгибателей туловища у пациентов с нарушением функции поддержания вертикальной позы была значимо меньше ($p = 0,012$), чем у лиц с ХНМК без нарушения функции поддержания вертикальной позы, показатели которых достоверно не отличались от группы контроля ($p > 0,05$).

Заключение. Выявленное значимое снижение массы и силы скелетных мышц, характерное для саркопении, у пациентов с ХНМК, имеющих нарушение функции поддержания вертикальной позы, может свидетельствовать о значимом вкладе патологии мышечной системы в формирование двигательных нарушений у данной категории пациентов.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ БОЛЬЮ ПОД ВЛИЯНИЕМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО АФФЕРЕНТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Н. Н. Усова¹, С. А. Лихачев², О. В. Осипкина¹, А. С. Лавренова¹,
А. С. Шафорост¹, Т. В. Грибанова¹

¹ — УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения входят в основные причины заболеваемости, инвалидности и смертности в Республике Беларусь и мире. При медицинской реабилитации пациентов с инсультом необходимо уделять внимание постинсультным осложнениям и, в частности, болевому синдрому. За последнее десятилетие мультимодальное афферентное воздействие или виртуальная реальность (VR) превратилась в передовую технологию в реабилитации пациентов после инсульта. Предполагают, что VR прямо или косвенно влияет на когнитивные процессы, процессы внимания, позволяющие эффективно уменьшить болевой синдром, а также на процессы нейропластичности, которые могут характеризоваться уровнем нейромедиаторов крови.

Цель работы. Оценить влияние мультимодального афферентного воздействия на показатели нейромедиаторного обмена у пациентов с постинсультной болью.

Методы. Проведено обследование 39 пациентов с постинсультным болевым

синдромом, проходивших реабилитацию после инсульта в стационаре «Гомельской университетской клиники — областной госпиталь инвалидов ВОВ», средний возраст $61,1 \pm 9,86$ лет, из них 24 мужчины и 15 женщин. Инфаркт головного мозга (ИГМ) был установлен в 34 случаях (87,2%), 5 пациентов (12,8%) перенесли внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Для коррекции болевого синдрома дополнительно была использована тренировка с помощью погружения в среду ВР-«медитация» программы «ВР Здоровье». Курс тренировок включал 7–10 сеансов. Концентрацию нейротрофических факторов (BDNF, NGF, VGF) и медиаторов (дофамин, серотонин, субстанция Р, норадреналин) в плазме крови пациентов определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) с применением микропланшетного фотометра и наборов реагентов согласно инструкциям производителя. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 12.0». Данные представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха [LQ; UQ], где LQ — 25-й процентиль, UQ — 75-й процентиль. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов: для проверки гипотезы о различии зависимых выборок использован Wilcoxon test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. Также был проведен анализ динамики нейротрофинов и нейромедиаторов у пациентов основной группы с постинсультной болью до и после проведения комплексной медицинской реабилитации с мультимодальным эфферентным воздействием (таб.1).

Таб. 1. Уровень нейротрофинов и медиаторов у пациентов с постинсультным болевым синдромом до лечения и после лечения

Нейротрофины и нейромедиаторы	До лечения	После лечения
Нейротрофический фактор мозга (BDNF), пг/мл	2690,42 [1969,7; 3597,94]	2647,45 [2088,93; 4048,15]
Фактор роста нервов (NGF), пг/мл	22,93 [16,13; 35,47]	27,51 [17,83; 35,11]
Индукцибельный фактор роста нервов (VGF), пг/мл	22,05 [10,75; 40,03]	29,04 [21,51; 79,61]
Норадреналин (NE), пг/мл	1219,25 [768,5; 3525,6]	1219,25 [768,5; 3525,6]
Субстанция Р (SP), пг/мл	730,49 [330,89; 843,97]	773,05 [375,88; 843,97]
Серотонин (5-НТ), нг/мл	68,62 [56,63; 86,85]	85,58 [56,39; 173,83]*

Примечание: * — значимое различие балла при сравнении до и после лечения, $p < 0,05$

У пациентов с постинсультным болевым синдромом при использовании в программе мультимодального эфферентного воздействия установлено значимое увеличение уровня серотонина, что подтверждает активацию нейромедиаторных систем, отвечающих за модуляцию и уменьшение болевого синдрома.

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют акти-

вацию серотонинергической нейромедиаторной системы при мультимодальном афферентном воздействии, участие которой возможно в снижении интенсивности болевого синдрома после инсульта, что согласуется с результатами зарубежных авторов, указывающих на эффективность использования виртуальной реальности у лиц с постинсультной болью.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УСЛОВИЯХ НОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ВЫЗОВОВ

Л. В. Чичановская, О. Н. Бахарева, С. А. Бахарев

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет МЗ РФ, Тверь, Россия

Введение. За последние десять лет «доковидного периода» по данным литературы число инсультов в России неуклонно увеличивалось и достигло 720 тыс. за год в 2019 году, что с одной стороны связано с успехами современной неврологии и медицинской реабилитации в лечении острой цереброваскулярной патологии, а с другой стороны — с изменением медико-демографической ситуации, увеличением числа людей старших возрастных групп в структуре населения.

В условиях распространения современных инфекционных вызовов формируются новые эпидемиологические особенности течения цереброваскулярных заболеваний. В связи с этим, представляет особый интерес изучение картины ИИ на фоне коронавирусной инфекции.

Цель исследования. Изучить эпидемиологические особенности течения ишемического инсульта у больных с коронавирусной инфекцией.

Материал и методы. На базе диагностического центра ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России произведен анализ выписных эпикризов 50 больных, перенесших ИИ в доковидном периоде (2017–2019 гг.) и 60 больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией. Подтверждение наличия COVID-19 пациентам ОНМК проводили методом ПЦР исследования мазков носоглотки. Степень выраженности неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS. Уровень ограничения способности к самообслуживанию оценивали по шкале ШРМ.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методом вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. При анализе гендерных различий больных ИИ до- и ковидного периодов с ШРМ 3–6 баллов, имевших ограничения в самообслуживании, выявлено, что больные ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией были несколько старше ($69,2 \pm 9,8$ лет) по сравнению с больными с доковидного периода ($65,3 \pm 8,7$ лет), что несколько противоречит литературным сведениям об «омоложении» когорты больных ИИ с COVID-19 и может быть объяснено изменением гендерной структуры больных. Если в доковидном периоде соотношение мужчин 26 (51%) и женщин 24 (49%) было сопоставимо,

то среди больных ИИ с COVID-19 значимо преобладали женщины 38 (63%) над мужчинами 22 (37%, $p \leq 0,05$), продолжительность жизни которых традиционно выше мужчин. Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS больных ИИ в до- и ковидном периодах была сопоставима, соответственно $9,8 \pm 1,3$ и $8,7 \pm 2,2$ балла. При этом не выявлено четкой корреляции между уровнем поражения бронхиального дерева и тяжестью ОНМК у больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией.

Анализ неврологического статуса показал, что пирамидный синдром чаще выявлен у больных ИИ доковидного периода, соответственно 46 (91%) и 43 (72%, $p \leq 0,05$), речевые нарушения, соответственно у 27 (54%) и 34 (56%), а когнитивные нарушения — напротив среди больных ИИ в сочетании с коронавирусной инфекцией, соответственно 26 (52%) и 44 (74%, $p \leq 0,05$), аналогичная тенденция выявлена и в отношении чувствительных нарушений, соответственно 20 (39%) и 33 (55%), что требует пересмотра фармакологических подходов в медикаментозной коррекции ОНМК в условиях новых инфекционных вызовов.

Кроме того, у 42 (70%) больных ИИ с COVID-19 был зарегистрирован общинфекционный синдром, который коррелировал с выраженностью координаторных нарушений у больных ИИ с COVID-19 — 53 (88%), против 32 (63%) доковидного периода, а также чувствительных и вегетативных нарушений — 37 (61%), который сопровождался высоким уровнем сердцебиения, тревоги, чувства страха, что неизбежно привело к росту психоэмоциональных расстройств — 54 (90%), что значимо снижает приверженность больных к лечению и требует адекватной медикаментозной коррекции.

Заключение. Коронавирусная инфекция формирует новый образ болезни ишемического инсульта, клиническая картина которого в условиях новых инфекционных вызовов на фоне выраженного общинфекционного синдрома характеризуется высоким уровнем как психоэмоциональных, так и вегетативных нарушений, что диктует необходимость пересмотра фармакотерапии больных ИИ с учетом новых эпидемиологических особенностей и наличия общинфекционного синдрома.

ВОЗМОЖНОСТИ СРЕДЫ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В КОРРЕКЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА И ВНУТРИМОЗГОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

И. П. Марьенко, М. П. Можейко, С. А. Лихачев, А. Н. Крамаренко

ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
МЗ РБ, Минск, Беларусь

Введение. Двигательные расстройства различной степени выявляются у 70–90% пациентов в остром периоде инфаркта мозга (ИМ) и внутримозгового

кровоизлияния (ВМК), однако резидуальный дефект сохраняется спустя 1 год не менее чем у 1/2 выживших пациентов. Выявленные координаторные нарушения у пациентов с ИМ и ВМК значительно снижают качество жизни, формируя функциональную зависимость, страх передвижений. Функциональная зависимость и страх передвижений могут обуславливать развитие апатии, снижение интереса к окружающей действительности.

В коррекции координаторных нарушений используются различные средства и методы медицинской реабилитации (МР), направленные на полное или частичное восстановление, а также социальную реадaptацию человека. Среда виртуальной реальности (ВР) рассматривается как перспективный инновационных метод стимуляции когнитивных и двигательных функций человека. Известно, что восстановление двигательных функций реализуется через механизмы нейропластичности в результате структурно-функциональной перестройки нервной ткани. Среда ВР может создавать пространство для когнитивной и двигательной стимуляции посредством одномоментного воздействия полимодальных афферентных стимулов.

Цель. Оценить влияние среды ВР на психоэмоциональное состояние пациентов с ИМ и ВМК и координаторными нарушениями.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 24 пациента (11 женщин и 13 мужчин) с координаторными нарушениями после ИМ и ВМК. Средний возраст составил $49 \pm 2,7$ лет, из них 6 пациентов в раннем восстановительном периоде, 18 пациентов в позднем восстановительном периоде. В мероприятия МР были включены сеансы тренировок в среде ВР, которые включали ежедневные игровые занятия, продолжительностью до 20 минут. Тренировка в ВР состояла из игрового сценария, где пациенту предлагалось управление виртуальным объектом посредством произвольного перемещения своего туловища. Динамику координаторных нарушений оценивали методом стабилотрии, где учитывали показатели: качество функции равновесия (КФР), коэффициент резкого изменения направления движения вектора (КРИНД), скорость изменения площади статокинезиограммы (СИПС), площадь эллипса (ПЭ), средняя скорость перемещения ЦД (ССЦД), площадь зоны перемещения (ПЗП). Шкалу Берга использовали для оценки функции равновесия. Оценку психологического состояния осуществляли по шкале депрессии Бека и опроснику Спилбергера — Ханина.

Результаты и обсуждение. В результате использования МР с погружением в среду ВР пациентов с ИМ и ВМК по данным стабилотрии установлено достоверное улучшение статокинетической устойчивости, в частности, достоверное уменьшение ССП ЦД с 10,6 [9,6; 12,8] мм/с до 8,3 [7,07; 10,7] мм/с ($p > 0,05$), достоверное уменьшение СИПС с 15,5 [9,8; 27,3] мм/с до 9,05 [5,4; 13] мм/с ($p > 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение ПЭ с 179,7 [79,6; 381,9] мм² до 92,8 [46,3; 163] мм² ($p > 0,05$). Медиана КФР достоверно увеличилась с 76,7

[66,2; 80,2]% до 84,6 [78,4; 88,4]% ($p > 0,05$). КРИНД достоверно не изменялся. В тесте на устойчивость установлено достоверное увеличение площади зоны перемещения пациента с 4600 [4208; 5029] мм² до 5600 [5136; 5760] мм² ($p > 0,05$), что характеризует улучшение динамического равновесия. По шкале Берга также установлено достоверное увеличение балльной оценки с 44 до 52 баллов ($p > 0,05$), характеризующее устойчивое равновесие и низкий риск падения.

Оценка по шкале Бека до применения виртуальной среды составляла 12 [10; 15] баллов, после — 8 [6; 10] баллов ($p > 0,05$), что характеризует отсутствие депрессивных симптомов. Оценка по опроснику Спилбергера — Ханина установила снижение уровня тревожности с 42 [31; 47] баллов до применения виртуальной среды в мероприятиях МР и до 30 [29; 40] баллов ($p > 0,05$) после завершения курса МР.

Выводы. ВР может быть адаптирована в зависимости от функционального состояния и двигательных возможностей пациента, а графически созданный игровой контент повышает мотивацию к выполнению заданий, улучшает статокINETическую устойчивость пациентов, снижает уровень тревожности и депрессии у пациентов с ИМ и ВМК и координаторными нарушениями.

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА У БОЛЬНЫХ С ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В. В. Ахметов^{1,2}, К. В. Можаровский^{1,2}, М. С. Гапизов^{1,2}, Р. В. Шилов^{1,2},
И. П. Дуданов¹

¹ — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

² — ГБУЗ Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

Цель исследования. Разработать лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий улучшить результаты лечения больных с хронической окклюзией внутренней сонной артерии.

Материалы и методы. С 2016 по 2021 год в ГКБ им А. К. Ерамишанцева поступило 9098 пациентов с ОНМК. Для пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии был разработан лечебно-диагностический алгоритм: после установления факта окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА), установления размера и местоположения очага инсульта, определения степени выраженности неврологического дефицита, степени выраженности атеросклеротического поражения БЦА, коррекции сопутствующей патологии каждый больной с окклюзией ВСА и гемодинамически значимым поражением НСА рассматривался как кандидат на оперативное лечение. При выявлении гемодинамически значимого поражения контралатеральной ВСА, первым этапом выполнялась операция на стороне окклюдированной ВСА, в случае окклюзии обеих внутренних сонных артерий

у пациента определяющим фактором в выборе этапности являлось поражение наружной сонной артерии. Данные УЗИ являлись основополагающими в прогнозировании типа операции. По данным УЗИ оценивались: наличие атеросклеротической бляшки (АСБ), окклюзирующей просвет ВСА; тромбоз дистальных отделов ВСА; диаметр дистальных отделов ВСА; наличие стеноза общей сонной артерии (ОСА) более 50%; стеноз наружной сонной артерии (НСА) более 50%.

В случае отсутствия стеноза НСА, ОСА, тяжести состояния (5 класс по шкале ASA), кардиоэмболического или ишемического стволового инсульта, наличия диссекции внутренней сонной артерии пациент не рассматривался как кандидат на оперативное лечение и не включался в исследование. В исследование были включены 170 пациентов с диагностированной окклюзией ВСА вне терапевтического окна, обследованные и пролеченные с применением лечебно-диагностического алгоритма.

Группу исследования составили 104 больных, 66 человек, отказавшихся от оперативного лечения, составили группу контроля. Результаты лечения обработаны с использованием программы SPSS statistics V26.

В процессе обследования больных использовали комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, сонографических и рентгенологических методов исследования. Статистически значимых различий в группах исследования и сравнения по возрасту, полу, сопутствующей патологии, локализации поражения и наличию контралатерального поражения не выявлено, группы идентичны ($p > 0,05$).

Оценивался регресс общемозговой симптоматики, неврологической симптоматики, 30-дневная смертность, повторные инсульты и смертность в отдаленном периоде.

Результаты исследования. Группа исследования, 104 больных, оперированы по поводу окклюзии ВСА, 31 больному (29,8%) восстановлен кровоток по ВСА, 73 больным (70,2%) выполнена пластика НСА. У 24 больных (23,1%) отмечено клинически значимое улучшение объема выполняемых движений за время стационарного лечения. У 97 больных (93,2%) удалось достичь регресса общемозговой симптоматики в виде уменьшения головокружения, головных болей, шаткости при ходьбе. Госпитальной летальности не отмечено. Время наблюдения составило 2,54 (от 1,42 до 4,08) года. За время наблюдения отмечено 17 летальных исходов (16,35%), не связанных с недостаточностью мозгового кровообращения и последствиями операций. Отмечено 5 (4,85%) эпизодов повторного ОНМК.

Пациенты группы контроля, 66 больных, получали оптимальную медицинскую терапию. У 13 больных (19,7%) отмечено клинически значимое улучшение объема выполняемых движений за время стационарного лечения. У 10 (15,15%) больных отмечено прогрессивное течение инсульта, приведшее к летальному исходу в стационаре. У 28 (42,4%) больных удалось достичь регресса общемозговой симптоматики. Время наблюдения составило 1,48 (от 0,3 до 3,09) года. Суммарная

смертность на протяжении наблюдения составила 30 человек (45,4%). За период наблюдения 18 человек (27,3%) перенесли повторные ОНМК.

Использованы следующие критерии оценки эффективности и безопасности у пациентов, подвергшихся оперативному лечению, и в контрольной группе.

- Регресс неврологической симптоматики: RR 0,802 CL95% (0,478; 1,344)
- Регресс общемозговой симптоматики: RR 2,101 CL95% (1,591; 2,775)
- Повторный инсульт RR 0,179 CL95% (0,07; 0,458)
- Выживаемость RR 1,528 CL95% (1,206; 1,936)
- Смертность общая RR 0,367 CL95% (0,221; 0,609)

Обсуждение. Консервативная терапия у пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии сопровождается более высоким процентом 30-дневной смертности по причине ОНМК. Данные о регрессе неврологической симптоматики требуют дальнейшего накопления и систематизации. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении частоты повторных инсультов и уровня общей смертности в группе хирургического лечения. Оперативное лечение приводит к значимому увеличению продолжительности жизни, а также к значительному регрессу общемозговой симптоматики.

Выводы. Окклюзия ВСА является прогностически неблагоприятным фактором, сопровождается высокой частотой повторных инсультов и летальных исходов, несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволил улучшить результаты лечения больных с окклюзией ВСА. Хирургическое лечение окклюзированной ВСА приводит к улучшению мозгового кровотока, что в свою очередь коррелирует регрессом общемозговой симптоматики и снижением частоты повторных инсультов. Результаты хирургического лечения превосходят результаты консервативного лечения по критериям безопасности и эффективности.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИЕЙ

К. В. Можаровский^{1,2}, В. В. Ахметов^{1,2}, М. С. Гапизов^{1,2}, Р. В. Шилов^{1,2},
И. П. Дуданов¹

¹ — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

² — ГБУЗ Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии в зависимости от времени окклюзии и состояния дистальных отделов ВСА.

Материалы и методы. В отделении сосудистой хирургии ГКБ им. А. К. Ерамишанцева с 2016 по 2021 год по поводу патологии брахиоцефальных артерий

выполнено 2981 реконструкция. В соответствии с целью, в исследование включены 104 пациента с установленной окклюзией внутренней сонной артерии. Критерии включения: наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне окклюзированной ВСА, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) по данным УЗДС, окклюдированной просвет ВСА, тромбоз дистальных отделов ВСА. Наличие стеноза общей сонной артерии (ОСА) более 50%, стеноз наружной сонной артерии (НСА) более 50%. Критерии исключения: отсутствие стеноза НСА, ОСА, тяжесть состояния (5 класс по шкале ASA), кардиоэмболический инсульт, ишемический стволовой инсульт, наличие диссекции внутренней сонной артерии.

В зависимости от сроков существования окклюзии ВСА пациенты разделены на 3 группы.

Группа 1 (n = 23) — окклюзия ВСА сроком давности менее месяца.

Группа 2 (n = 35) — окклюзия ВСА более месяца, но менее 6 месяцев.

Группа 3 (n = 46) — окклюзия больше 6 месяцев.

В процессе обследования больных использовали комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, сонографических и рентгенологических методов исследования. Статистически значимых различий в группах исследования и сравнения по возрасту, полу, сопутствующей патологии, локализации поражения и наличию контралатерального поражения, а также по сопутствующей патологии у пациентов в группах исследования не выявлено, группы идентичны ($p > 0,05$).

После выписки результаты лечения всех больных прослежены до ноября 2022 года. Критериями эффективности и безопасности явились: регресс общемозговой симптоматики, регресс очагового неврологического дефицита, в том числе степени выраженности пареза конечностей, смертность от ОНМК.

Результаты. Стоит отметить, что ни летальных исходов, ни усугубления неврологической симптоматики за время стационарного лечения не было.

В первой группе выполнялась тромбэндартерэктомия из ВСА. Диаметр ВСА превышал 4 мм. У 79,1% больных восстановлен кровоток по ВСА. В течение трех лет кровоток по ВСА сохранялся у 82,6% успешно оперированных больных. У всех пациентов удалось достичь регресса общемозговой симптоматики за время стационарного лечения в виде уменьшения головокружения, головных болей, шаткости при ходьбе. У 84,62% отмечено клинически значимое улучшение объема выполняемых движений. Время наблюдения составило 783 (351; 1364) дня. За период наблюдения 1 пациент (4,3%) перенес повторное ОНМК, послужившее причиной смерти.

Во второй группе выполнялась тромбэндартерэктомия из ВСА, диаметр ВСА превышал 4 мм, в случае отсутствия восстановления кровотока по ВСА выполнялось лигирование ВСА, ЭАЭ из ОСА, НСА. Восстановить кровоток по ВСА удалось у 8 пациентов (22,9%). В течение трех лет кровоток по ВСА сохранялся у 2 (25%) успешно оперированных больных. Регресса общемозговой симптоматики удалось достичь у 87,5% больных. У 63,6% больных отмечено клинически

значимое улучшение объема выполняемых движений. Время наблюдения составило 1020 (462; 1553) дня. За период наблюдения 2 пациента (5,7) перенесли повторное ОНМК, приведшее к смерти.

Пациентам третьей группы выполнялась пластика наружной сонной артерии. Диаметр ВСА не превышал 3 мм. Регресса общемозговой симптоматики за время стационарного лечения удалось достичь у 43 (93,5%) пациентов. У 6 больных (40%) отмечено клинически значимое улучшение объема выполняемых движений. Время наблюдения составило 1143 (579; 1593) дня. За период наблюдения 1 пациент (2,2%) перенес повторное ОНМК, приведшее к смерти.

Пациенты первой группы продемонстрировали статистически значимое снижение степени выраженности пареза конечностей ($p = 0,008$) по сравнению с 2-й и 3-й группами. Пациенты первой, второй и третьей групп не демонстрировали статистически значимых отличий по уровню смертности от ОНМК.

Обсуждение. Анализ литературы показал что окклюзия внутренней сонной артерии у больных, перенесших ОНМК, является неблагоприятным прогностическим признаком. В течение первого года риск повторного инсульта у данной категории больных составляет 7,7%, ко второму году риск увеличивается до 19% и составляет 21% на протяжении трех лет. В нашей клинической практике прослежены результаты лечения больных на протяжении 5 лет, по результатам анализа совокупный риск повторного инсульта у оперированных больных не превышал 4%. На сегодняшний день не проводилось крупных исследований о влиянии хирургического лечения на продолжительность жизни пациентов с окклюзией ВСА.

Выводы. Результаты нашей работы убедительно показывает необходимость операции на ВСА при ее окклюзии. С момента окклюзии происходит редукция ВСА приводящая к уменьшению ее диаметра. Наиболее благоприятное время для восстановления кровотока — первый месяц с момента окклюзии ВСА.

Восстановление окклюзированной ВСА приводит к значимому регрессу очагового неврологического дефицита, в том числе пареза конечностей. Хирургическое лечение пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии приводит к снижению частоты повторных инсультов и смерти от инсульта.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ РЕКОНСТРУКЦИЙ ПРИ РЕДРЕССАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЙ СОННЫХ АРТЕРИЯХ

Р. В. Шилов, К. В. Можаровский, М. С. Гапизов, В. В. Ахметов, И. П. Дуданов
ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Цель исследования. Оценка результатов редрессации внутренних сонных артерий (ВСА) с использованием различных методов формирования анастомозов.

Методы. Мы провели анализ результатов открытых хирургических операций,

проведенных в отделении сосудистой хирургии ГКБ имени А. К. Ерамишанцева в период с 2019 по 2020 год. Показаниями для оперативного вмешательства было наличие клинических проявлений сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов с гемодинамически значимой патологической деформацией ВСА, определенной с использованием ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) и компьютерной томографии артериографии брахиоцефальных артерий (КТ-АГ БЦА).

В исследовании было выполнено 1073 реконструктивных вмешательства на сонных артериях, включая 165 случаев редрессации ВСА. Среди пациентов 114 (69,1%) были женщины, а 51 (30,9%) — мужчины. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 10,5$ лет. Различные виды патологических деформаций ВСА включали С- и S-образные (37,5%), перегибы под острым углом (27,7%), спирале- и петлеобразные (24,3%), двойные перегибы (Z-образные) (5,9%) и сочетания различных видов деформаций (4,6%).

Результаты. Всем пациентам выполнили редрессацию ВСА, и метод формирования анастомозов зависел от степени переноса устья ВСА. Группы пациентов были разделены на 3 группы на основе необходимости формирования нового устья на разной дистанции от нативного устья ВСА. Динамическое дуплексное сканирование в раннем послеоперационном периоде во всех группах не выявило турбулентных потоков, стенозов или деформаций в области «нового» устья ВСА.

Выводы. При наличии патологической извитости ВСА предлагается методика редрессации ВСА путем формирования нового устья, причем степень редрессации зависит от степени избытка ВСА. При формировании нового устья ВСА следует максимально сохранять исходную анатомию луковицы ВСА и бифуркации ОСА. Сформированное артериотомическое отверстие должно соответствовать нативному сечению устья ВСА, иметь форму эллипса без острых углов.

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И АФАЗИЯ

М. Н. Сафронова¹, А. В. Коваленко²

¹ — ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия

² — ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кемерово, Россия

Ежегодно свыше 450 тыс. человек в Российской Федерации переносят инсульт. При этом ОНМК (острые нарушения мозгового кровообращения) в нашей стране неизменно выходят на первое место среди всех причин инвалидности: только 25% больных после перенесенного инсульта сохраняют полноценную способность к трудовой деятельности, а к прежней работе возвращается всего 8% выживших пациентов. Значимый вклад в инвалидизацию вследствие ОНМК вносят и постинсультные афазии. По данным ряда исследований, у больных с постинсультными афазиями более медленно протекают восстановительные

процессы, выше уровень смертности, продолжительнее сроки стационарного лечения.

Цель исследования. Выявить влияние афатических речевых нарушений на динамику восстановления пациентов в остром периоде инсульта.

Материалы и методы. Проведено обследование 819 пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, госпитализированных в отделение для лечения больных с ОНМК. Из них: мужчин — 391 (47,7%), женщин — 428 (52,3%). Медиана возраста больных составила 69 (61; 76) лет. В первые сутки от развития инсульта все пациенты были осмотрены неврологом и логопедом для выявления очаговой и общемозговой неврологической симптоматики, речевых нарушений, определения исходной тяжести инсульта по шкале NIHSS. Также в первые сутки от начала заболевания для установления уровня функциональной активности пациентов использовался индекс Бартел, для оценки общей инвалидизации применялась модифицированная шкала Рэнкина.

Все больные в период госпитализации получали полный объем медицинской помощи, предусмотренный стандартами ведения пациентов с ОНМК, в том числе медикаментозную терапию, ЛФК, физиотерапевтическое лечение, логотерапию и др. Перед выпиской пациентов из стационара повторно заполнялись шкалы Бартел и Рэнкина для оценки восстановления у больных утраченных функций и их адаптации к сохраняющемуся дефициту.

Для обработки данных использовался пакет программ статистики (Statistica 6.0). Характер распределения количественных признаков оценивался с помощью критерия Шапиро — Уилка. Так как распределение признаков в группах отличалось от нормального, количественные признаки описаны с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала в формате Me (LQ; UQ). Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна — Уитни. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты. В зависимости от наличия афазии все пациенты были разделены на 2 группы: 306 больных с афатическими нарушениями и 513 пациентов, не имеющих афазии. В первую группу вошли 137 мужчин (44,8%) и 169 (55,2%) женщин со средним возрастом 69 (61; 79) лет. Во второй группе мужчин было 254 (49,5%), женщин — 259 (50,5%), а медиана возраста составила 67 (60; 74) лет. Обе группы были сопоставимы по возрастно-половому составу и по исходной тяжести инсульта по шкале NIHSS (8 (4; 14) и 7 (5; 11) в первой и второй группах соответственно).

При статистической обработке полученных данных было выявлено, что в группе больных с афазией наблюдался достоверно меньший прирост балла по шкале Бартел от начала госпитализации до выписки — 10 (0; 30), тогда как средний прирост индекса Бартел у пациентов без афазии составил 15 (5; 35) ($p = 0,0001$).

Также у пациентов без афазии наблюдался более низкий уровень инвалидизации — отрицательный прирост балла по модифицированной шкале Рэнкина составил в этой группе -2 (-4 ; -1) балла, тогда как у пациентов с афазиями этот показатель был значимо хуже: -3 (-5 ; 0) балла ($p = 0,0001$).

Выводы. В остром периоде инсульта наличие у пациентов речевых нарушений по типу афазии негативно сказывается на динамике их восстановления: в этом случае сохраняются более высокими показатели инвалидизации и более низким общий уровень функциональной активности в сравнении с больными без афатических расстройств.

Эти особенности следует учитывать при разработке плана ведения пациентов с постинсультными речевыми расстройствами. Речевая реабилитация при афазии должна быть комплексной, направленной на коррекцию разных составляющих речевого дефекта и восстановление интегративной функции речи. Адекватная и своевременная логопедическая терапия пациентов с афазиями способна не только ускорить восстановление речи, но и стимулировать более быстрый регресс неречевых постинсультных нарушений.

ДИНАМИКА ВЕРБАЛЬНОЙ БЕГЛОСТИ СВОБОДНЫХ И НАПРАВЛЕННЫХ ФОНОЛОГИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭФФЕРЕНТНОЙ МОТОРНОЙ АФАЗИЕЙ ПРИ ТРАДИЦИОННОЙ РЕЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ В МОДЕЛИРОВАННОЙ СЕНСОРНО ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЕ

К. М. Шипкова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. За последние два десятилетия произошло накопление новых данных, отражающих роль полушарий мозга в протекании речевой деятельности в норме и при афазии, которые заставляют пересмотреть прежние представления о мозговых основах речи и подходах к ее реабилитации. Исследования процесса восприятия речи и речепорождения показывают биполушарность мозговой структуры речи, что должно учитываться при разработке афазиологических программ в нейрореабилитации. Необходимо учитывать, что давность дефекта, топические, метрические характеристики очагового поражения, наличие левшества или семейного левшества при постинсультной афазии предопределяют вектор распределения полушарной нагрузки. Статистика исходов афазии у левшей показывает, что восстановление речи происходит в основном спонтанно и степень редукции нарушений достигает нижних границ нормы в первый год после левополушарного инсульта. Давность инсульта определяет глубину нейрональных и гемодинамических перестроек. Спонтанная мозговая реор-

ганизация речи к оставленному периоду инсульта практически завершается, но возможность направленной реорганизации речевой функции сохраняется, что делает возможным в ходе речевой реабилитации влиять на ее полушарный вектор и направлять процесс ее дальнейшего восстановления. Поэтому экстраполяция закономерностей мозговых перестроек, характерных для начальных периодов (этапов) постинсультной афазии и соответствующей методологии речевой реабилитации, на отдаленный этап не является корректной. Мозговые перестройки при афазии идут одновременно двумя путями: левополушарным — за счет сохранных отделов пораженного полушария и биполушарным — за счет включения в остаточную нейрональную структуру речи гомологичных отделов интактного полушария. Возможностью углублять ход этих перестроек и тем самым способствовать дальнейшему процессу восстановления речи обладает моделированная сенсорно обогащенная среда. Сенсорно обогащенная среда (*sensory-enriched environment*) — фокус-моделированная сенсорная восстановительно-коррекционная среда, направленная на фасилитацию процесса полушарной и межполушарной перестройки (реорганизации) нарушенных (или дисфункциональных) высших психических функций. Задача моделированных сенсорных сред состоит в создании заданных фокусов активации в полушариях, изменении их доминирующего вектора для ускорения процесса восстановления когнитивных нарушений.

Задачи, материалы и методы. Проводился компаративный анализ эффективности моделированной сенсорно обогащенной среды и традиционной методологии к реабилитации афазии на количественные и структурные показатели вербальной беглости у пациентов с постинсультной эфферентной моторной афазией. Выборка: 53 человек, возраст — $49,5 \pm 15,5$ лет. Давность афазии — 5 ± 1 год. Из них: 29 человек — основная группа, 24 человек — контрольная группа. Основная группа проходила курс реабилитации в моделированной сенсорно обогащенной среде, контрольная группа — традиционный курс речевой реабилитации. Продолжительность речевого курса у групп составляла 1,5 мес. Вербальная беглость оценивалась методом свободных и направленных фонологических ассоциаций (подбор слов на заданную букву). Проводился анализ количественных и качественных характеристик ассоциативного потока.

Результаты. Вне зависимости от того, в рамках какого методического подхода осуществлялась речевая терапия, в рамках традиционного подхода или в моделированной сенсорно обогащенной среде, речевая реабилитация уменьшала у пациентов с эфферентной моторной афазией частоту вербальных персевераций, повышала продуктивность свободных ассоциаций (количество слов/мин) и устойчивость темпа (количество пауз) направленных ассоциаций. Соотношение продуктивности свободных ассоциаций до и после терапии составило в основной группе 17,25 сл. vs 20,34 сл. ($t = -2,71$, $p = 0,01$), в контрольной группе — 17,5 сл. vs 19,88 сл. ($t = -4,53$, $p = 0,00$).

В отношении других количественных и структурных параметров ассоциаций обнаруживалась избирательная чувствительность свободных и направленных ассоциаций к методическим подходам к терапии афазии. В основной группе, в отличие от контрольной, повышался показатель семантической организованности свободного ассоциативного ряда. Речевая терапия в сенсорно обогащенной среде повышала частоту случаев среднего и высокого уровней смысловой организации ассоциативного потока. Пациенты чаще использовали разные виды смысловых связей в ассоциативном ряду: наглядных ($\chi^2 = 9,542$, $p = 0,02$), функциональных ($\chi^2 = 8,010$, $p = 0,02$), категориальных ($\chi^2 = 10,62$, $p = 0,01$). Известно, что нейробиологической, мозговой основой формирования вербальных связей является прочность межсенсорного взаимодействия. Это дает основание говорить о том, что моделированная сенсорно обогащенная среда способствовала укреплению межанализаторных связей, и, как следствие, улучшению ряда показателей смысловой организованности устных вербальных ассоциаций.

В основной группе, в отличие от контрольной, повысилась продуктивность фонологических ассоциаций. Прирост продуктивности в основной группе составил 1,59 сл., в контрольной группе отмечалась тенденция в отрицательной динамике — 0,34 сл. В контрольной группе не наблюдалось изменений в частоте использования буквенной и слоговой (слова в цепочке имеют одинаковый первый слог) фонологических стратегий ($p > 0,05$). В основной группе отсутствие динамики в буквенной стратегии ($p > 0,05$) сочеталось с повышением частоты использования слоговой стратегии ($t = -3,26$, $p = 0,01$). Слоговая стратегия требует большей высокой подвижности, переключаемости речевых процессов, устойчивости активного внимания, чем буквенная, а это свидетельствует, что моделированная сенсорно обогащенная среда оказывала положительное влияние не только на речевые процессы, но и на регуляторные функции и произвольное внимание.

Выводы. Моделированная сенсорная среда оказывает более выраженное положительное влияние на количественные и структурные параметры ассоциаций в сравнении с традиционным подходом к реабилитации афазии. Моделированная сенсорно обогащенная среда способствует у пациентов с эфферентной моторной афазией оживлению и укреплению межсенсорных, межанализаторных связей, повышению смысловой структурированности вербальных ассоциаций и выбору сложных фонетических стратегий поиска слов. Это говорит о том, что сенсорное обогащение среды способствует расширению границ мозговой пластичности и, соответственно, повышению когнитивного резерва у пациентов с афазией.

ГЕНОМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ

Н. Н. Трубникова, Д. А. Филимонов, Д. А. Терещенко, И. Н. Носова,
М. А. Белоцерковская

ФГБУ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака,
МЗ РФ, Донецк, Россия

Актуальность. В течение последних лет вектор исследований в области нейропротекции постепенно смещается в сторону изучения различных эндогенных субстанций и их синтетических аналогов. Согласно ряду экспериментальных исследований, тиреоидные гормоны представляются перспективными эндогенными нейропротекторами благодаря обилию нейротропных эффектов, реализуемых через геномные и негеномные механизмы. Вместе с тем, молекулярные механизмы действия тиреоидных гормонов в условиях ишемии головного мозга окончательно не изучены. Стремительное развитие технологии микрочипов позволило накопить значительный массив данных об экспрессии десятков тысяч генов при различных заболеваниях, включая цереброваскулярные. С помощью современных аналитических технологий стало возможным идентифицировать приоритетные гены и биологические процессы, контролируемые тиреоидными гормонами, в т. ч. при острых формах цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. Выполненное исследование представляет собой анализ молекулярной дисрегуляции и активности сигнальных путей у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ) на основании общедоступных данных транскриптома, извлеченных из базы Gene Expression Omnibus (GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). В основу аналитического исследования легли результаты изучения профиля экспрессии мРНК периферической цельной крови 39 пациентов и 24 условно здоровых лиц (контроль), выполненные на основе платформы Illumina GPL6883 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE16561>). Для анализа данных микрочипов был использован пакет Linear Model for Microarray (LIMMA). С целью повышения чувствительности логарифмическое кратное изменение в экспрессии генов более 0,5 при скорректированном (FDR) р-значении менее 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты. Установлено, что из 24424 генов, представленных в наборе данных GSE16561, экспрессия 773 генов статистически значимо отличается у пациентов с ОИИ и контрольных лиц. Полученные данные были интегрированы с результатами исследования Massolt и соавт. (2018), посвященному идентификации генов, экспрессия которых находится под контролем гормонов щитовидной железы. Эта работа основана на результатах РНК-секвенирования образцов периферической крови 8 пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Анализ проводился дважды — непосредственно после тиреоидэктомии и спустя четыре недели

лечения левотироксином. Интеграция полученных нами данных с перечнем мРНК генов, контролируемых тиреоидными гормонами, из исследования Mas-solt и соавт. (2018) позволила установить, что из 773 генов, дифференциально экспрессируемых при ОИИ, 73 гена контролируются тиреоидными гормонами. Для этих выявленных генов выполнен анализ генной онтологии с поиском соответствующих молекулярных процессов, используя базу данных Консорциума генной онтологии (<http://geneontology.org/>).

Среди биологических процессов, ассоциированных с генами, контролируемые гормонами щитовидной железы, были выделены следующие приоритетные механизмы, способные обеспечить защиту от ишемического повреждения. Тиреоидные гормоны могут регулировать выживаемость нейронов за счет позитивной регуляции экспрессии генов *SNP1* и *LRRK2* (сигнальный путь регуляции гибели нейронов, *fold enrichment* = 43,76, *p* = 0,006). Ген *SNP1* кодирует фосфопротеин — белок-кофактор, поддерживающий физиологическую активность белков семейства Na^+/H^+ антипортеров. Также он может играть важную роль в поддержании объёма и pH клеток. Ген *LRRK2* кодирует белок с областью повторов армдилло (ARM), областью повторов анкирина (ANK), доменом лейцин-богатых повторов (LRR), киназным доменом, доменом RAS, доменом GTPase и доменом WD40. Данный белок присутствует преимущественно в цитоплазме, но также выявляется во внешней мембране митохондрий. Известно, что мутации *LRRK2* ассоциированы с гибелью нейронов коры головного мозга в экспериментальных работах на мышах (Cho H., 2018).

Выводы. Усиление экспрессии генов *SNP1* и *LRRK2*, ответственных за выживаемость нейронов, может являться одним из важных механизмов нейропротективного действия тиреоидных гормонов при острой ишемии головного мозга.

РИСК РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ КИСТЫ ЭПИФИЗА

А. В. Шилова, Л. В. Лукина

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кистозная трансформация шишковидной железы выявляется при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в 25–40% случаев. Кисты диаметром до 10 мм не оказывают воздействия на прилежащие мозговые структуры и часто бессимптомны. Однако часть таких пациентов предъявляют жалобы на головную боль, тошноту, головокружение, тревогу, нарушение сна, шум в ушах, снижение слуха, шаткости походки и причина этих симптомов остаётся неясной. Одним из возможных патогенетических механизмов может быть сдавление неокклюзирующей кистой глубинных вен головного мозга (внутренняя церебральная

вена, базальная вена, большая вена мозга), вызывающее внутричерепную венозную гипертензию, которая приводит к отеку на территориях, дренируемых сдавленными венами. Кроме того, кисты шишковидной железы без признаков окклюзии могут снижать ток спинномозговой жидкости через водопровод мозга и приводить к нарушению лимфатического транспорта трофических факторов по всему мозгу.

Изучение механизмов влияния различных морфотипов кист эпифиза на развитие клинической симптоматики является актуальным направлением исследования, так как может влиять на терапевтическую тактику ведения данной группы больных.

Материалы и методы. Мы провели МРТ-обследование 149 условно здоровым добровольцам в возрасте от 18 до 70 лет (62 мужчины и 87 женщин). МРТ выполнялась на сканере Toshiba Exelart Vantage с магнитной индукцией 1,5 Тесла. Протокол исследования включал Sg T2, Ax FLAIR, Ax T2, Ax НЕМО, T1-MPRAGE импульсные последовательности. Конечную группу исследования составили 79 человек с кистозной трансформацией эпифиза, для них был применен расширенный протокол МР-обследования. Контрольную группу составили 70 человек без структурных изменений эпифиза.

Дополнительный протокол включал прицельную срединную SSFP-ИП для детальной оценки структуры эпифиза, точных измерений размеров кисты и изучения строения её стенки. Был рассчитан пластинчато-валико-кистозный коэффициент (tectum-splenium-cystratio), представляющий собой соотношение толщины кисты к наиболее короткой дистанции между пластинкой четверохолмия и валиком мозолистого тела в идентичной срединно-сагиттальной плоскости. Также оценивалась степень компрессии кистой пластинки четверохолмия и стеноз водопровода, критерием воздействия на который был взят размер 1,5 мм и менее.

Кроме того, всем пациентам с кистой эпифиза, для выявления возможного интерстициального отека, выполнялась DWI-ИП с построением на её основе карт измеряемого коэффициента рестрикции диффузии (ADC). В предварительно определенных областях головного мозга с обеих сторон определяли отношение ADC, которое представляет собой отношение усредненного ADC из стандартизированной области интереса (ROI), в качестве которого были выбраны таламусы, к усредненному ADC из стандартизированной области интереса в центральном белом веществе полушария с каждой стороны. Для этого на рабочей станции AW Server компании GE были отдельно посчитаны средний коэффициент рестрикции диффузии на уровне таламусов (Thalamus ADC average) и на уровне центральных отделов белого вещества (white matter ADC average) (идентичные участки выставлялись с помощью функции отражения ROI). На основании соотношения этих показателей (Thalamus ADC average/whitematter ADC average) был рассчитан таламический коэффициент (Talamic ADC Ratio).

Пациентам с кистой шишковидной железы, на основании рассчитанных таламического (Talamic ADC Ratio) и пластинчато-валико-кистозного коэффициентов (tectum-splenium-cystratio), была присвоена категория от 1 до 4, отражающая степень риска центральной венозной гипертензии.

Результаты. По результатам МРТ, из 79 человек с кистозной трансформацией эпифиза, 26 имели единичную кисту, 26 — мультикистозную шишковидную железу без признаков ее увеличения, у 9 человек выявлена мультикистозная шишковидная железа с признаками увеличения ее размеров без смещения края и у 18 — мультикистозная шишковидная железа с признаками увеличения ее размеров и смещением края. Прицельное уточнение характера кистозной трансформации эпифиза с помощью SSFP-ИП в сагиттальной плоскости, позволило у 8 человек с крупной кистой изменить первоначальную трактовку «одиночная киста эпифиза» на «мультикистозное изменения железы», что подтверждает целесообразность использования дополнительных программ МРТ.

При детальном изучении окружающих эпифиз структур с помощью SSFP-ИП, у одного добровольца с кистой более 10 мм было выявлено воздействие на пластинку четверохолмия в виде уплощения или вогнутости ее верхнего контура. У 8 человек ширина Сильвиева водопровода составляла менее 1,5 мм в сагиттальной плоскости, что соответствует его стенозу. Так как у этих людей отсутствовали жалобы и не было выявлено общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, данные изменения не позволили говорить о наличии центральной венозной гипертензии.

В зависимости от полученных коэффициентов tectum-splenium-cyst и коэффициента ADC всем исследуемым на основании предложенной S. Sirin и соавт. классификации было выставлено условное цифро-буквенное обозначение, в котором цифра от 0 до 4 обозначала морфологический вариант строения эпифиза, а буква (a, b, c) — размеры кисты. Было установлено, что в группе добровольцев с крупными кистами повышенный риск развития центральной венозной гипертензии (категория 3 и 4) был у 8 из 16 человек, что составляет 50% наблюдений. И только в данной группе в 2 случаях была выставлена 4 категория риска гипертензии.

В группе с мелкой кистой эпифиза не было выявлено признаков стеноза водопровода и компрессии тектальной пластинки, однако в 3 наблюдениях была выставлена 3 категория, на основании Thalamus ADC Ratio более чем 1.01. В контрольной группе признаков стеноза водопровода и компрессии тектальной пластинки также выявлено не было, но 3 категория была выставлена 2 добровольцам. Данные изменения, вероятно, обусловлены анатомически более низким соотношением расстояний между тектальной пластинкой-валиком мозолистого тела и телом железы, или иными причинами венозной гипертензии.

Выводы. Из 149 обследованных нами условно здоровых добровольцев у 79

была выявлена кистозная трансформация шишковидной железы, что говорит о распространенности данной МР-находки.

Во всех наблюдениях, когда киста шишковидной железы оказывала влияние на окружающие ткани, пациенты не предъявляли жалоб и не имели неврологической симптоматики. Однако, именно эта категория больных требует динамического наблюдения невролога, прохождение контрольной МРТ головного мозга, дополненной DWI-ИП SSFP-ИП, а также назначение им дополнительных методов исследования, таких как дуплексное сканирование и исследование ликвородинамики.

Для того чтобы полностью оценить все риски развития центральной венозной гипертензии у лиц с кистозной трансформацией эпифиза, требуются катамнестические данные, что будет являться продолжением нашей работы.

НЕТОЗ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ АССОЦИИ ГИПЕРТИРЕОЗА С ПРОЦЕССАМИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ ПРИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ

**Д. А. Филимонов, Н. Н. Трубникова, Д. А. Терещенко, И. Н. Носова,
И. А. Кисиленко**

ФГБУ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, МЗ
РФ, Донецк, Россия

Актуальность. Коррекция факторов риска повторных тромбоемболических событий при ишемическом инсульте является важным компонентом его вторичной профилактики. Вместе с тем, эндогенные факторы, ответственные за состояние гиперкоагуляции при ишемическом инсульте, окончательно не изучены. Существенные клинические данные указывают на то, что гипертиреоз усиливает коагуляцию и увеличивает риск тромбоза. Клинические исследования свидетельствуют, что высокие уровни циркулирующего Т4 могут поддерживать патологическую агрегацию тромбоцитов и способствовать повышенному риску коагуляции, однако, молекулярные механизмы данных эффектов окончательно не изучены. Развитие современных технологий изучения транскриптома (секвенирование, микрочипы) открыло возможность изучать взаимоотношения между генами и белками (Gene-Protein Interactions) с помощью высокопроизводительных компьютерных технологий, определяя гены и сигнальные пути, вовлеченные в патогенез тех или иных заболеваний, включая цереброваскулярные. Нами было проведено исследование генов, дифференциально экспрессирующихся при остром ишемическом инсульте (ОИИ) и находящихся под контролем тиреоидных гормонов (ТГ) с целью выявления возможных механизмов, за счет которых реализуются потенциальные нейропротективные свойства ТГ.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен анализ профиля

экспрессии мРНК в периферической крови 24 здоровых лиц, составивших контрольную группу, и 39 пациентов с ОИИ (O'Connell G.C., 2017). Данные транскриптома были получены из открытой базы транскриптомных данных Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE16561>). Из перечня дифференциально экспрессируемых генов были извлечены гены, контролируемые тиреоидными гормонами (по данным Massolt et al., 2018). Всего было обнаружено 73 гена ($FDR < 0,05$), которые одновременно контролируются ТГ и дифференциально экспрессируются у здоровых лиц и пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом.

Результаты. Используя технологию функционального обогащения набора генов и данные Киотской энциклопедии генов и геномов, было установлено статистически значимое участие дифференциально экспрессирующихся генов в сигнальном пути, ответственном за формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек ($p = 0,0050126$, fold enrichment = 10,36) — нитей ДНК, высвобождающихся из нейтрофилов в процессе нетоза, особого вида программируемой клеточной гибели.

Были идентифицированы 6 генов, ответственных за процессы формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек (CYBB, FCGR1A, C5, TLR4, ITGA2B, ITGB3, CLCN3), дифференциально экспрессируемых при ОИИ и контролируемых ТГ. Следует отметить, что по крайней мере три из этих генов (TLR4, ITGA2B, ITGB3) относятся к генам, кодирующим поверхностные клеточные рецепторы адгезии на тромбоцитах, при этом ген ITGB3 кодирует рецептор integrin-avb3 на тромбоцитах, лигандами которого выступают фибронектин, протромбин, фактор Виллебранда. Известно, что сигнальные пути, инициируемые интегрином-avb3, не активируются триiodтиронином, в отличие от тироксина.

Выводы. Согласно результатам проведенного исследования, гены CYBB, FCGR1A, C5, TLR4, ITGA2B, ITGB3, CLCN3, управляемые тиреоидным гормоном и непосредственно участвующие в процессе нетоза, гиперэкспрессируются у пациентов с острым кардиоэмболическим ишемическим инсультом. Данные гены относятся преимущественно к системе интегринов и регулируются тироксином, как лигандом avb3-интегриновых рецепторов. Полученные данные предоставляют одно из возможных объяснений ассоциации высоких уровней тироксина и повышенного риска тромбоэмболических состояний

ВРОЖДЕННЫЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ С ОТСРОЧЕННЫМ НАЧАЛОМ (LO-CCHS). ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М. Н. Журавлев

ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Региональный сосудистый центр,
Тюмень, Россия

Актуальность. Встречаясь с пациентами, имеющими нарушения регуляции дыхания, неврологи, как правило, ориентированы на диагностику патологии, связанной с поражением дыхательного аппарата, метаболическими нарушениями, нарушением нервно-мышечной передачи, либо вовлечением в патологический процесс анатомических структур ЦНС, в первую очередь стволовых отделов, в рамках воспалительных, сосудистых заболеваний, гипоксически-ишемической энцефалопатии. При этом, взрослые неврологи менее информированы о генетических и патофизиологических аспектах нарушения автономной регуляции дыхательной функции. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (CCHS), известный также как синдром «проклятия Ундины» (МКБ 10 — G 47.3) является одним из вариантов тяжелой орфанной патологии, проявляющейся в период новорожденности нарушением автономной регуляции дыхания и имеющий в своей основе генетический дефект — экспансию полиаланинового тракта в гене *RHOX2B* хромосомы 4p12. В результате генетического дефекта нарушается экспрессия крайне важного транскрипционного фактора, регулирующего эмбриогенез тканей продолговатого мозга и других элементов центральной нервной системы. CCHS обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако часть людей имеют расстройство в результате варианта *de novo*. Дисфункция вегетативного аппарата не ограничивается только нарушением автономной функции дыхания. CCHS рассматривается как вариант нейрокриптопатии — неправильного развития структур, производных от нервного гребня. Генотип *RHOX2B* определяет риск развития болезни Гиршпрунга. Нарушение сердечного ритма, лабильность АД, нарушение потоотделения, реакций зрачков на свет, дисмоторика пищевода часто встречаются у больных с синдромом Ундины. Могут встречаться опухоли нервного гребня (нейробластома, ганглионеврома, ганглионейробластома). Несмотря на редкую встречаемость (1 на 200000 новорожденных), CCHS достаточно хорошо известен среди врачей неонатологов, педиатров и пульмонологов. Однако, в редких случаях, симптомы более мягко выраженных форм CCHS могут обнаруживаться позднее, в детском или зрелом возрасте, представляя собой вариант синдрома врожденной центральной гиповентиляции с отсроченным началом (Late-onset CCHS или LO-CCHS). Обнаружена четкая взаимосвязь между тяжестью проявлений заболевания и величиной участка аномальных полиаланиновых повторов в 3 экзоне гена *RHOX2B*. Клиническая манифестация может возникать на фоне провоцирующих факторов (инфекции, алкоголь, анестетики, седативные,

противосудорожные, наркотические вещества). Термин «врожденный» в названии состояния, которое может не проявляться до определенного возраста может ввести в заблуждение, однако, при детальном анализе клинических случаев можно установить, что легкие проявления присутствовали и ранее, но достаточного значения им не придавалось.

Материалы и методы. В качестве клинического примера приводим собственное наблюдение пациентки с LO-CCHS. Пациентка С. 27 лет была переведена в экстренном порядке из перинатального центра, где под перидуральной анестезией была выполнена операция кесарева сечения по поводу первых срочных оперативных родов в сроке беременности 39–40 недель в тазовом предлежании плода. В медицинской карте в анамнезе жизни имелось только краткое упоминание о выполненных ранее оперативных вмешательствах по поводу аппендицита и фиброаденомы молочной железы. Через 8 часов после операции кесарева сечения, в стабильном состоянии переведена из отделения реанимации. Через 5 часов после перевода дежурным врачом отмечена нарастающая слабость, сонливость, депрессия дыхания, потребовавшие перевода на ИВЛ. В связи с подозрением на ОНМК был согласован перевод в Региональный сосудистый центр для проведения нейровизуализации. После выполнения КТ, МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника органическая патология ЦНС исключена. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена свободная жидкость в небольшом количестве. В анализе крови снижение гемоглобина до 68 г/л, что на фоне общей тяжести состояния послужило обоснованием для выполнения операции ревизии брюшной полости. Крови в брюшной полости не получено. Выставлен предварительный диагноз постгипоксической энцефалопатии. В дальнейшем, при детальном сборе анамнеза у матери пациентки и из представленной позже амбулаторной карты, установлены факты осложненного течения послеоперационного периода вмешательств, выполненных ранее в детском возрасте. В возрасте 3 лет во время наркоза при вскрытии абсцесса левой щеки отмечен обратимый эпизод «острой сердечной недостаточности». Уточнить из амбулаторной карты, что скрывалось за этой формулировкой не представлялось возможным. В возрасте 9 лет после наркоза по поводу абсцедирующего левостороннего подчелюстного лимфаденита отмечена продолжительная остановка дыхания после наркоза. Врач, оперировавший ребенка, со слов матери, рекомендовал «не давать спать» в течение нескольких часов. Консультировавший позже аллерголог выставил диагноз: Псевдоаллергическая реакция на курареподобные препараты. В возрасте 13 лет на вводный в/в наркоз при операции по поводу травматической гематомы вульвы девочка дала «длительную остановку дыхания». В возрасте 16 лет на в/в наркоз перед аппендэктомией также возникла длительная остановка дыхания. В возрасте 21 года, в Областном онкологическом диспансере, через 5 часов после перевода из отделения реанимации после операции по поводу удаления фиброаденомы правой молочной железы, была обнаружена в профильном отделении с нарушением

сознания и остановкой дыхания, что потребовало интубации и повторного перевода в реанимацию, где проводилась продленная ИВЛ в течение 2 суток. При стабилизации состояния выписана с рекомендацией наблюдения и обследования у невролога. Однако, и в этот раз вопрос о причинах эпизодов нарушений дыхания остался без ответа. В итоге, на момент поступления в Региональный сосудистый центр у пациентки были зафиксированы 6 (шесть) эпизодов нарушения функции дыхания после различных оперативных вмешательств. Однако, поводом для поиска ответа на природу данного состояния явился только детальный анализ анамнеза жизни и записей в медицинской карте, а наиболее вероятным диагнозом явился LO- CCHS.

С целью подтверждения предполагаемого диагноза идиопатического синдрома центральной врожденной гиповентиляции биологический материал (кровь) пациентки был направлен в Центр молекулярной генетики г. Москва для проведения анализа поиска частых мутаций в гене *PNOX2B*. В результате анализа ДНК пациентки в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий GCN-повтора, локализованного в гене *PNOX2B*. Заключение: диагноз «центральный врожденный гиповентиляционный синдром» для пациентки С. подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Заключение. В клинической практике врачи нередко сталкиваются с ситуациями, когда восстановление нарушенной функции дыхания, при различных состояниях, представляет определенные трудности, не находя при этом логичного объяснения. Данный клинический случай является примером важности детального сбора анамнеза для врачей любой специальности (педиатры, хирурги, анестезиологи, акушеры-гинекологи). Незнание редкой патологии не может быть оправданием врача. Информированность специалистов различного профиля о данном варианте патологии может позволить избежать дополнительных рисков и осложнений, включая необоснованные оперативные вмешательства.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЕ ПОЗИЦИОННОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА

А. В. Клебан¹, И. П. Марьенко¹, С. А. Лихачев¹, М. П. Можейко¹,
А. А. Поддубный²

¹ — ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии МЗ РБ, Минск, Беларусь

² — ГУ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии МЗ
РБ, Минск, Беларусь

Актуальность. Головокружение является неспецифическим симптомом и одной из самых частых жалоб в практике врача-невролога. Наиболее частой причиной головокружения является доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ).

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости ДППГ у пациентов неврологического профиля и его клинические, нейрофизиологические, невро-визуализационные характеристики.

Материалы и методы. Группу исследования составили пациенты с жалобами на головокружение и нарушение равновесия в анамнезе и/или на момент проведения обследования. Для диагностики типа головокружения применяли специально разработанный экспресс-опросник, для исследования выраженности ассоциированной с головокружением тревоги использовали опросник (Есин Р.Г., 2017). Всем пациентам проводили клинический и неврологический осмотры, выполняли вестибулометрию с функциональными пробами, УЗИ брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде абсолютных значений, процентов, долей.

Результаты и обсуждение. Всего обследовано 53 человека с жалобами на головокружение и нарушение равновесия в анамнезе (23 человека — 43%) и на момент осмотра (30 человек — 57%).

По данным неврологического осмотра спонтанный нистагм не был выявлен ни у одного пациента, атаксия при ходьбе выявлена в 3 случаях из 15 (20%), пошатывание в позе Ромберга также в 3 случаях (20%).

В 69% случаев (10 человек) пациенты характеризовали свое головокружение как вращение окружающих предметов, в 54% (8 человек) — как движение собственного тела в пространстве, часть пациентов соглашалась с обоими утверждениями. В большинстве случаев (80% — 12 человек) головокружение сопровождалось тошнотой, рвотой.

По давности головокружения обследованные пациенты распределились следующим образом: несколько месяцев страдают головокружением — 4 человека (27%), около 1 года болеет 1 человек (7%), до 5 лет — 4 пациента (27%) и более 5 лет — 6 человек (40%).

По длительности приступа головокружения выявлены следующие данные: приступ длится минуты — 9 человек (60%), часы — 2 человека (13%), сутки — 4 человека (27%). При более детальном расспросе удалось выяснить, что в случае продолжительного приступа, у пациентов следует чередовать коротких пароксизмов, сменяющих друг друга.

При этом страх повторения головокружения различной степени выраженности присутствовал у 11 из 15 обследованных (73%). 53% обследованных (8 из 15) ограничивают свою повседневную активность из-за головокружения, а 87% (13 из 15) опасаются резких подъемов с постели и поворотов головы.

По данным вестибулометрии скрытый спонтанный нистагм был выявлен в 3 случаях, положительная проба де Клейна — 6 случаев — 40% (4 слева, 2 справа), тест Вальсальвы у всех пациентов был отрицательным, положительная проба

на гипервентиляцию выявлена в 3 случаях (20%), проба Дикса — Холлпайка положительна в 11 случаях — 73% (6 слева, 7 справа, у 1 пациента с 2 сторон), проба Маккьюра — Пагинни положительна в 5 случаях (33%), ОКН у всех пациентов в норме.

Таким образом, 15 пациентам был установлен диагноз ДППГ (12 женщин и 3 мужчины). Средний возраст составил $52,07 \pm 13,13$ лет. При этом у 10 пациентов из 15 (67%) были выявлены клинические признаки двух и более заболеваний, затрудняющие диагностику. Так у 2 из 15 пациентов (13%) выявлены признаки болезни Меньера, еще 2 пациента (13%) с хронической нейросенсорной тугоухостью, в 2 случаях (13%) — дисциркуляторная энцефалопатия, у 1 пациента (7%) — рассеянный склероз, 1 пациент с вестибулярным нейронитом (7%), 1 пациент (7%) с нейроваскулярным конфликтом, 1 пациент (7%) с субъективным ушным шумом. Среди обследованных пациентов наиболее частые другие причины головокружения — болезнь Меньера — 19 случаев (36%), вестибулярная дисфункция, обусловленная васкулярной компрессией преддверно-улиткового нерва — 8 случаев (15%). Остальная патология встречалась в единичных случаях.

При направлении пациенты с ДППГ имели следующие диагнозы: ДППГ — 3 человека (20%), синдром ПА — 3 человека (20%), болезнь Меньера — 3 человека (20%), последствия черепно-мозговой травмы — 2 человека (13%), рассеянный склероз — 1 человек (7%), вестибулярный нейронит — 1 человек (7%), дисциркуляторная энцефалопатия — 1 человек (7%), персистирующее постуральное перцептивное головокружение — 1 человек (7%).

У пациентов с ДППГ в большинстве случаев (11 случаев из 15—73%) не было выявлено патологических изменений со стороны головного мозга и внутреннего уха по данным нейровизуализационных исследований. В 2 случаях выявлены МР-признаки церебральной микроангиопатии, в 1 случае признаки демиелинизирующего заболевания. Церебральная микроангиопатия у данных пациентов является случайной находкой, объективизирующей коморбидное состояние, и не влияет на развитие вестибулярного синдрома. У 1 из пациентов имелось сопутствующее заболевание — рассеянный склероз, у 2 пациентов имелись признаки прилегания артерии к преддверно-улитковому нерву, у 1 из них признаки не соответствовали стороне поражения, выявленной по данным вестибулометрии, и данное состояние было расценено как случайная находка.

По данным УЗИ брахиоцефальных артерий признаки атеросклероза выявлены в 5 случаях (33% обследованных), ПА малого диаметра обнаружены у 3 пациентов (20%), извитость ПА с 2 сторон найдена у 1 пациента (7%), и экстравазальное влияние на обе ПА обнаружены также в 1 случае (7%). Однако полученные по УЗИ данные не были объективизированы с помощью вестибулометрии и были расценены либо как случайные находки, либо как проявление сопутствующей патологии.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту встречаемости ДППГ у пациентов неврологического профиля. У пациентов с ДППГ

выявлена повышенная тревожность, страх ожидания приступа головокружения, что вероятно обусловлено длительностью заболевания, тяжестью приступов и отсутствием эффективности от лекарственной терапии. Проведенное исследование продемонстрировало высокую информативность вестибулометрии с функциональными тестами для выявления диагностических критериев ДППГ, а также объективизации вестибулярных нарушений другой этиологии.

Несмотря на то, что ДППГ является хорошо купируемым заболеванием, а информация о диагностике и лечении головокружения широко распространена как среди неврологов, так и среди оториноларингологов, своевременная диагностика и патогенетическое лечение (репозиционные маневры) часто затруднены. ДППГ в большом числе случаев является коморбидным состоянием при патологии ЦНС и значительно влияет на клиническую картину заболевания. Внедрение в клиническую практику вестибулометрического исследования с функциональными пробами позволит объективизировать как ДППГ, так и другие виды вестибулярной дисфункции, что позволит своевременно применить патогенетическую терапию.

ПОЛИНЕВРОПАТИЯ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. И. Клименко², Х.К Тамбиева¹, С. М. Карпов¹, И. А. Вышлова¹

¹ — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
МЗ РФ, Ставрополь, Россия

² — ГБУЗ СК Ставропольский краевой клинический онкологический центр,
Ставрополь, Россия

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в мире. В структуре смертности женского населения РМЖ находится на первом месте, составляя 19,8% в структуре онкологической заболеваемости. В настоящее время активно используются новые виды лечения, среди которых приоритетным является химиотерапия (ХТ), имеющая ряд побочных эффектов.

Цель. Оценить осложнения периферической нервной системы при проведении ХТ у женщин с РМЖ.

Материалы и методы. Было обследовано 30 женщин, средний возраст которых составил $45 \pm 3,6$ лет с РМЖ в I–II стадии по классификации TNM (T1, N1, M0) по RUSSCO (2022 г.), где в качестве ХТ применялся паклитаксел. Всем больным был проведен клиничко-неврологический осмотр, использовалась ЭНМГ, а также шкалы: ВАШ, NSS, DNS.

Результаты и обсуждение. В результате клиничко-неврологического исследования было выявлено, что в 24 (80%) случаев при проведении ХТ у пациенток с РМЖ была выявлена сенсомоторная полиневропатия дистальных отделов конечностей разной степени тяжести. Было отмечено, что первые клинические

симптомы сенсомоторной полиневропатии появлялись в 23 случаях (76,7%) после 4 курсов ХТ. Анализ результатов по шкале ВАШ в среднем составил $4,1 \pm 2,1$ балла, что соответствовало умеренным болевым ощущениям. Показатели по шкале NSS составили в среднем $5,1 \pm 2$ балла, показатели по шкале NDS в среднем составили $6,5 \pm 2$ балла, что дополнительно указывало на развитие полиневропатии. Показатели ЭНМГ во всех случаях указывали на невропатию (миелопатию) периферических нервных волокон и снижение скорости проводимости по ним, при нормальной амплитуде «М-ответа».

Выводы. Использование ХТ при РМЖ носит распространенный характер. Побочным явлением ХТ является формирование сенсомоторной полиневропатии различной степени тяжести. При лечении РМЖ с использованием паклитаксела следует проводить терапию с учетом повреждения функций периферических нервов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАССТРОЙСТВА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И. В. Хяникяйнен¹, Н. А. Ржеутская²

¹ — Северный институт (филиал) ФГБОУ ВО Всероссийского государственного университета юстиции (РПА Минюста России), Петрозаводск, Россия

² — Медицинский институт им. проф. А. П. Зильбера ФГБОУ ВО Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск, Россия

Актуальность. Изучение клинической картины расстройства вегетативной нервной системы (РВНС) актуально вследствие широкой распространенности данной патологии в популяции, с учетом повышения стрессогенной нагрузки на население в эпоху социальных трансформаций, увеличивающей нагрузку на системы адаптации организма. РВНС клинически проявляется соматическими жалобами, имеющими в своей основе дисфункцию вегетативной нервной системы, обусловленную нарушением взаимодействия надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, лимбической системы головного мозга и эндокринной системы. РВНС затрагивает наиболее трудоспособных лиц и характеризуется полиморфизмом симптоматики, что требует мультидисциплинарного подхода к его ранней диагностике. Стратификация жалоб пациентов с РВНС на современном этапе имеет практическое значение для оппортунистического скрининга заболевания для его последующей своевременной коррекции и повышения качества жизни больных с соматоформными расстройствами.

Цель работы. Проструктурировать жалобы у пациентов с РВНС.

Материалы и методы. Обследовали жителей города Петрозаводска: лиц, страдающих РВНС ($n = 104$ (52 мужчин и 52 женщины); средний возраст $36,8 \pm 10,7$ лет) и здоровых ($n = 30$ (15 мужчин и 15 женщин); средний возраст $36,1 \pm 5,5$ лет) ($p = 0,761$). Критерием отбора больных было наличие клинической картины РВНС, по критериям МКБ-10. Для сбора жалоб использовали лично

разработанную «Диагностическую карту пациента с РВНС». Статистический анализ выполняли с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Психовегетативный синдром определялся у всех пациентов с РВНС (100%, n = 104).

Головные боли (88,5%, n = 92) были выражены умеренно (по визуальной аналоговой шкале $4,94 \pm 3,74$ балла), возникали чаще во второй половине дня (66,3%, n = 61), носили тупой, диффузный, ноющий характер (64,1%, n = 59), имели метеозависимость (76,1%, n = 70), продолжались от нескольких часов (44,6%, n = 41) до нескольких дней (35,8%, n = 33), в равной степени возникали еженедельно (40,2%, n = 37) или ежемесячно (39,1%, n = 36) ($p < 0,05$).

Головокружение несистемного характера возникало у пациентов с РВНС редко (реже одного раза в месяц) (45,2%, n = 47), имело непродолжительный характер (несколько минут 74,5%, n = 35), сопровождалось чувством тошноты (40,4%, n = 19) ($p < 0,05$).

Повышение артериального давления (62,5%, n = 65) чаще отмечалось на фоне эмоциональных нагрузок (69,2%, n = 45), находясь в пределах нормы в состоянии относительного покоя ($p < 0,05$).

Боли в позвоночнике (93,2%, n = 97) были выражены умеренно (по визуальной аналоговой шкале $5,49 \pm 3,44$ балла), часто имели короткий период ремиссии (частота обострений 4–6 раз в год — в 42,4% случаев, n = 47) или носили хронический характер (19,6%, n = 19), каждый пятый связывал болевой синдром с психоэмоциональными перегрузками (18,5%, n = 18) ($p < 0,05$).

Чувствительные нарушения были представлены чувством онемения, парестезиями (71,2%, n = 74), локализовались преимущественно в кистях и стопах (67,6%, n = 50) ($p < 0,05$).

Причинами болей в сердце (67,3%, n = 70) назывались переутомление (41,4%, n = 29) и стрессовые воздействия (80%, n = 56). При устранении неблагоприятных факторов, в покое кардиалгии купировались самостоятельно (82,9%, n = 58), на еженедельный характер боли в сердце указывало около трети пациентов с РВНС (35,7%, n = 25) ($p < 0,05$).

Жалобы на чувство сердцебиения предъявляли 68,3% респондентов (n = 71), причем 35,2% (n = 25) отмечали частый (еженедельный) характер возникновения симптома ($p < 0,05$).

Респираторные проявления РВНС были в виде одышки (71,2%, n = 74) и чувства нехватки воздуха (82,7%, n = 86) ($p < 0,05$).

Со стороны пищеварительной системы в клинической картине наблюдалось повышенное слюноотделение (27,9%, n = 29), сухость во рту (55,7%, n = 58), запоры (26,9%, n = 28) и диарея (43,3%, n = 45) ($p < 0,05$).

Изменение мочеиспускания (45,2%, n = 47) было представлено в подавляющем большинстве учащением темпа диуреза (74,5%, n = 35) ($p < 0,05$).

Гиперкинетический синдром (53,8%, n = 56) проявлялся в виде тремора в руках (82,1%, n = 46) или иной локализации (1,7%, n = 1) и дрожью в теле (50,0%, n = 28) (p < 0,05).

Также в клинической картине наблюдались: локальный (60,9%, n = 39) или диффузный (39,1%, n = 25) гипергидроз, приливы жара, покраснения (79,8%, n = 83), связанные с психоэмоциональной нагрузкой (100%, n = 83), ухудшение состояния при акклиматизации (46,2%, n = 48), плохая переносимость высоких температур (65,4%, n = 68), синкопальные состояния (21,2%, n = 22) (p < 0,05).

Нарушения сна были выявлены у большинства пациентов с РВНС (84,6%, n = 88), каждый второй отмечал хронический характер диссомний (47,7%, n = 42).

Астенический синдром характеризовался снижением работоспособности (78,9%, n = 82) и ухудшением памяти (75,0%, n = 78).

Эмоционально-аффективные расстройства проявлялись внутренним напряжением (69,2%, n = 72), чувством тревоги (46,2%, n = 48), раздражительностью (54,8%, n = 57) (p < 0,05).

По результатам исследования установили, что впервые жалобы у пациентов с РВНС возникли в течение $3,1 \pm 1,4$ года назад, носили стойкий характер, рецидивировали или нарастали на фоне переутомления и/или дезадаптирующих ситуаций; регрессировали после отдыха, либо устранения стрессовых факторов (100%, n = 104) (p < 0,05).

Таким образом, для пациентов с РВНС выявили полиморфизм клинических проявлений, обусловленный вовлечением надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, и находящийся в тесной взаимосвязи с негативными эмоциональными переживаниями.

Заключение. При анализе жалоб пациентов с РВНС установили, что для всех них характерен психовегетативный синдром, имеющий в своей клинической картине вегетативные расстройства, обусловленные наличием эмоциональных и аффективных нарушений.

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ И НЕУСТОЙЧИВОСТЬЮ НА ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

И. Н. Самарцев, С. А. Живолупов

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Головокружение — это комплекс психоэмоциональных и вегетативных реакций на нарушение пространственной ориентации организма и неправильное осознание положения собственного тела или иллюзию движения; его принято классифицировать как системное (вертиго) или несистемное. Головокружение считается одним из наиболее частых симптомов, встречающихся в медицинской

практике (около 5% населения Земли страдает головокружениями различного генеза). Нередко оно приводит к значительному ухудшению качества жизни больного: изменению привычного образа жизни, социальной дезадаптации, стойкой утрате трудоспособности. Поэтому проблема дифференциальной диагностики и лечения больных, страдающих головокружением, является актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте.

Патофизиологические механизмы головокружения по большей части поддаются количественной оценке в клинических условиях, что позволяет осуществлять систематический анализ, с помощью которого возможен переход от неспецифических (симптоматических) методов лечения, зачастую по-прежнему основанных на эмпирических наблюдениях, к специфическим, в основе которых лежит адресное патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие на ключевые механизмы развития различных заболеваний, проявляющихся головокружением.

В настоящее время существуют ряд т.н. «базовых» лекарственных средств, применение которых оправдано в терапии всех видов нарушений равновесия. Одним из таких средств является вертигохель. В исследованиях последних лет было показано, что назначения вертигохеля оправдано в терапии пациентов с неуточнённым головокружением как препарата первой линии. Благодаря многокомпонентному действию вертигохель способен в кратчайшие сроки нивелировать ощущение головокружения и ассоциированные с ним вегетативные расстройства, значительно улучшая состояния пациентов и открывая перед ними возможности проведения вестибулярной реабилитации.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСИММУНИЗАЦИИ (ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА) У БОЛЬНОГО С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А. В. Кильдюшевский, С. В. Котов, О. П. Сидорова, А. В. Бородин
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Рассеянный склероз является аутоиммунным заболеванием, в развитии которого играет роль клеточный и гуморальный иммунитет. За последние годы разработаны эффективные методы лечения, позволяющие приостановить прогрессирование заболевания. Тем не менее продолжается разработка новых, в том числе эфферентных (экстракорпоральных) методов лечения. В ряде случаев развиваются аутоиммунные реакции на существующие препараты, поэтому применение методов лечения, не вызывающих аутоиммунный ответ, имеет большое значение. К экстракорпоральным методам лечения относят плазмаферез, при котором удаляются аутоантитела. Этот метод применяется при обострении рассеянного склероза, неэффективности пульс-терапии глюкокортикоидами. Экстракорпоральный фотоферез представляет собой облучение ультрафиолетовыми лучами лимфоцитов периферической крови. Трансимунизация — это модифицированный метод экстракорпорального фотофереза с инкубацией лимфоцитов, облученных ультрафиолетовыми лучами. Экстракорпоральный фотоферез применяется в клинической практике более трех десятилетий после получения одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA, США) на паллиативное лечение варианта кожной Т-клеточной лимфомы с синдромом Сезари в 1988 году. В последующем этот метод стали применять в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата, при аутоиммунных заболеваниях (склеродермия, болезнь Крона, ревматоидный артрит, миастения, рассеянный склероз). Имеется ряд публикаций о положительном эффекте экстракорпорального фотофереза при экспериментальном энцефаломиелите и у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Представляем клинический случай применения трансимунизации (экстракорпорального фотофереза) у взрослого больного с ремиттирующим течением рассеянного склероза.

Материалы и методы. Взрослый больной с ремиттирующим течением рассеянного склероза.

Проводили трансляционную иммунотерапию (трансимунизацию) — модифицированную методику экстракорпорального фотофереза с инкубацией мононуклеаров в течение 20 часов при температуре 37 °С. Процедуру проводили

2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев. В последующем — через 2, 3, 4, 5 месяцев, затем — 1 раз в 6 месяцев.

Клиническую оценку эффективности лечения проводили с использованием шкалы EDSS в динамике. Для контроля лечение проводили МРТ головного мозга 2 раза в год.

У пациента в возрасте 26 лет появилось покалывание в левой руке, которое самостоятельно прошло. В последующем возникло онемение в пальцах правой кисти, слабость в ней. Затем возникла слабость во всей правой руке. На МРТ головного мозга выявлено очаговое поражение головного мозга и мозолистого тела. Офтальмолог диагностировал частичную атрофию зрительных нервов. В неврологическом статусе — острота зрения OD = 0,4, OS = 0,1, мелкоразмашистый нистагм при крайних отведениях глазных яблок. Сила мышц правой верхней конечности 4 балла, слева — 5 баллов. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Брюшные рефлексы справа снижены. В позе Ромберга был устойчив. Пальценосовую пробу выполнял точно. Чувствительные нарушения отсутствовали. По шкале EDSS — 2 балла. Больному был проведен экстракорпоральный фотоферез ежемесячно в течение полугода. Через 6 месяцев от начала лечения EDSS — 1,5 балла. Через 1 год и 2 года от начала лечения EDSS составила 1,5 балла, затем в течение 2 лет — 1 балл. Через 4 года от начала лечения был выявлен новый очаг в белом веществе головного мозга. EDSS увеличилась до 1,5 баллов. Через 6 лет от начала лечения было выявлено 2 новых очага. Через 7 лет от начала лечения EDSS составила 1 балл. Такой балл сохранялся в течение 4 лет. Через 11, 12 и 13 лет от начала лечения EDSS была 1,5 баллов.

Обсуждение. У больного с ремиттирующим рассеянным склерозом был применен экстракорпоральный фотоферез в течение 13 лет. Лечение началось в ранние сроки заболевания. За это время отмечено 2 эпизода появления новых очагов на МРТ головного мозга. Общий балл по шкале EDSS не увеличился за все время наблюдения за больным. Экстракорпоральный фотоферез является немедикаментозным методом лечения. В настоящее время создан отечественный прибор для его применения. При наличии соответствующей оснащенности медицинских учреждений этим прибором и расходными материалами, наличии стационара для проведения процедуры лечения, методика могла бы быть широко использована наряду с другими методами лечения рассеянного склероза. Это расширило бы возможности неврологов, занимающихся лечением этого заболевания. Возможен временный перевод больных на это лечение при непереносимости различных препаратов, применяемых для лечения заболевания, или этот метод мог бы быть оставлен на постоянной основе. Наличие такого эффективного и безопасного метода лечения в арсенале специалистов по лечению рассеянного склероза позволило бы применять его как самостоятельно, так и в режиме ожидания других препаратов, применяемых для лечения этого заболевания.

Заключение. Таким образом, методика экстракорпорального фотофереза могла

бы быть применена у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза как альтернативный метод лечения. Преимуществом его является отсутствие использования препаратов, которые потенциально могут вызвать аллергические реакции и обострение аутоиммунного процесса. Метод может длительно применяться, не требуется частый прием препаратов внутрь или парентеральное введение препарата. Так как возможно появление новых очагов на МРТ головного мозга, хотя и редко, следует также, как и при других методах лечения рассеянного склероза в таких случаях, вероятно, рекомендовать пульс-терапию метилпреднизолоном для подавления активного процесса с последующим продолжением базового лечения.

Введение экстракорпорального фотофереза в клинические рекомендации по лечению рассеянного склероза расширит возможности клинициста в оказании помощи больным ремиттирующим рассеянным склерозом. Возможно применение метода как в дебюте заболевания, так и при непереносимости других методов лечения.

ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФОРМ ДЕМЬЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

А. С. Котов, М. В. Пантелеева, Е. О. Овчинникова, Е. В. Мухина

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

Демиелинизирующие заболевания (ДЗ) относятся к числу аутоиммунных патологий, основным патоморфологическим проявлением которых служит разрушение миелина в центральной нервной системе (ЦНС), и представляют собой одну из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии в связи с актуальностью вопроса их своевременной диагностики и последующей тактики ведения пациентов. В последнее время отмечается непрерывный рост ДЗ, созданы специализированные кабинеты и центры для диагностики и лечения рассеянного склероза (РС) у взрослых (заболевание включено в список «высокозатратных нозологий»). В то же время, специалистов, занимающихся стационарным лечением и амбулаторным наблюдением РС и атипичных форм ДЗ у детей, недостаточно, для многих атипичных форм ДЗ в детском возрасте не разработаны клинические рекомендации по лечению, препараты в России часто назначаются офф-лейбл.

Цель. Охарактеризовать основные клинические, лабораторные и нейровизуализационные особенности основных форм ДЗ ЦНС у детей, показать необходимость дифференциальной диагностики ДЗ от других состояний с нарушением структуры белого вещества головного мозга, выявляемых при магнитно-резонансной томографии; провести катамнестическое наблюдение пациентов с различными формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей; отследить динамику выявления новых пациентов с данными нозологиями.

Материалы и методы. Обследовано 123 пациента «неврологических коек» педиатрического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского за 2016–2020 гг. с подозрением на демиелинизирующие заболевания ЦНС. Всем пациентам помимо стандартного обследования (анализы крови и мочи, электрокардиограмма и др.), проводили МРТ головного мозга (при необходимости — шейного и/или грудного отделов позвоночника) на высокопольном магнитно-резонансном томографе 1,5 Тл с определением наличия магнитно-резонансных критериев диагностики РС Макдональда, специфические лабораторные тесты (определение типа синтеза олигоклональных антител, антитела к аквапину-4, антитела к MOG), оценку по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Результаты. Из 123 обследованных пациентов с подозрением на ДЗ ЦНС, диагноз подтвержден у 102 из них. Самой частой формой демиелинизирующих заболеваний ЦНС был рассеянный склероз — у 79 из 102 пациентов, анти-MOG-ассоциированные расстройства — у 5, заболевания из спектра оптиконевромиелита — у 3, острый рассеянный энцефаломиелит — у 2. Из 79 больных РС — 3 обследованных с ретробульбарным невритом, 3 с клинически изолированным синдромом и 7 с радиологически изолированным синдромом формально не соответствовали диагнозу РС, но имели высокий риск трансформации в достоверный РС. Первоначально под наблюдением с диагнозом ретробульбарного неврита находились 9 детей, однако в среднем через 2,5–3 года от первых симптомов заболевание развернулось в подтвержденный РС у 5 пациентов, и еще у 1 пациента — в оптикомиелит, ассоциированный с анти-MOG-антителами. В 2016 г. было выявлено 5 новых больных с данным спектром нозологий, в 2017 — 8, в 2018 — 21, в 2019 — 23, в 2020 — 27, что подчеркивает актуальность проблемы демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Диагноз ДЗ ЦНС не был подтвержден у 21 пациента. В 14 случаях это были пациенты со случайно выявленными на МРТ очагами в белом веществе, которые трактовали как постгипоксические изменения головного мозга. У остальных 7 больных из этой группы были констатированы последствия вирусного энцефалита (4 человека), новообразования (1 человек) и редкие генетические заболевания с поражением белого вещества — атрофия Лебера и болезнь Александра (2 человека).

Выводы. Своевременное и правильное установление диагноза — первый шаг на пути к помощи пациентам с ДЗ ЦНС. Благодаря увеличению доступности МРТ растет как число выявленных случаев демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей, так и количество ложноположительных результатов, за которыми скрываются последствия перинатального поражения ЦНС или синдромальная генетическая патология.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ COVID-ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

У. Ш. Кузьмина^{1,2}, А. В. Тухватуллин², В. А. Вахитов², К. З. Бахтиярова¹

¹ — ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

² — Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, часто сопровождается поражением центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время неврологические последствия COVID-19 проблематично диагностировать, что может затруднить курацию таких пациентов. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19, имеет свои клинические и лабораторно-инструментальные особенности, порой маскируясь под проявления других заболеваний. Нами описан клинический случай подобного сочетания.

Пациентка Н., 65 лет. Из анамнеза известно, что в 1991 году выставлен диагноз рассеянного склероза. Наблюдается у невролога, но препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) не принимает (со слов «боится принимать сильнодействующие лекарства»). Последние 10 лет состояние стабильное, без обострений и активности по данным нейровизуализации. В неврологическом статусе отмечались легкий нижний центральный парализ, cerebellarная атаксия, дисфункция тазовых органов и фокальная эпилепсия с моторным началом. Из антиэпилептических препаратов (АЭП) нерегулярно принимает карбамазепин.

В конце октября 2022 года резко повысилась температура до 39 °С, появились признаки ОРВИ, развились сенсомоторная афазия и гемихорея. Пациентка была экстренно госпитализирована в нейрососудистое отделение с подозрением на инсульт. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга признаков ишемии не выявлено, на фоне множественных сливных перивентрикулярных, юстакортикальных очагов демиелинизации и атрофии головного мозга визуализировались патологические точечные и сливные зоны ограничения диффузии и повышенного МР-сигнала в режиме FLAIR в левом таламусе и коре. Анализ спинномозговой жидкости показал повышение содержания белка до 0,7 г/л. Наблюдались угнетение сознания до степени оглушения, сенсомоторная афазия, гемихорея в правых конечностях. ПЦР мазка на коронавирус SARS-CoV-2 дал положительный результат, пациентку перевели в инфекционный госпиталь. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки признаков вирусной пневмонии не обнаружено. У пациентки не наблюдалась дыхательная недостаточность, поддерживалась адекватная сатурация кислорода крови. В анализах крови — лимфопения, тромбоцитопения, повышенный уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ферритина. По назначению невролога проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3. У пациентки полностью восстановилась речь,

регрессировала гемихорея. Для долечивания 11.11.2022 г. ее перевели в неврологическое отделение РКБ им. Г. Г. Куватова. Пароксизмальной и эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) не зарегистрировано. МРТ головного мозга в динамике 22.11.2022 г. — демиелинизирующее заболевание, неактивная фаза. В анализе ликвора выявлен 2 тип синтеза олигоклональных иммуноглобулинов. Пациентке было проведено нейропсихологическое исследование с использованием Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCa). Она набрала 11 баллов, что соответствует выраженным когнитивным нарушениям. Данные анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований позволили дифференцировать COVID-энцефалопатию от обострения РС, инсульта, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ).

Таким образом, у пациентки с РС на фоне коронавирусной инфекции развилась COVID-энцефалопатия с синдромами, не характерными для обострения РС, имитирующими ОНМК, что вызвало сложности диагностики и лечения. Описанный нами клинический случай обращает внимание на необходимость динамического мониторинга больных с РС для своевременного выявления и адекватной терапии нейропсихиатрических последствий COVID-19.

Работа выполнена в соответствии с планом государственного задания ИБГ УФИЦ РАН № 122041400169–2.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА

Е. С. Новикова, С. В. Котов, А. С. Котов, Е. О. Овчинникова

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. А. Адмирского, Москва, Россия

Расстройства спектра оптиконевромиелита (англ. Neuromyelitis optical spectrum disorder, NMOSD) — это группа аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, объединенных клиническими проявлениями, среди которых чаще всего наблюдаются оптический неврит и поперечный миелит. Как правило, патогенез NMOSD связан с аутоантителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG). Все же более чем у 10–20% пациентов с NMOSD не выявляются AQP4-IgG. У данной подгруппы пациентов, а также у больных с изолированным поперечным миелитом или невритом зрительного нерва выявлялись IgG антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). Кроме того, были описаны пациенты, серонегативные как по MOG-IgG, так и по AQP4-IgG.

Цель. Оценить результаты применения препарата ритуксимаб (РТМ) у пациентов с NMOSD для предупреждения повторных обострений и нарастания инвалидизации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 27 пациентов

с NMOSD (18 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 20 лет до 51 года, получавших терапию РТМ в 2019–2021 гг. Согласно протоколу лечения, больные получали внутривенные инфузии РТМ по 1000 мг в 1-й и 15-й день, поддерживающая терапия (второй и последующие курсы) — внутривенные инфузии РТМ 1000 мг 1 раз в 6 мес. Эффективность терапии оценивали по среднегодовой частоте обострений, по динамике изменения индекса по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), а также на основании динамики результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты. Среднегодовое количество обострений по группам до и через 18 мес после начала лечения составило: все пациенты ($n = 27$) — $0,6 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,27$ ($p < 0,0001$); пациенты с AQP4-IgG+ ($n = 6$) — $1,1 \pm 0,9$ и $0,17 \pm 0,41$ ($p = 0,028$); пациенты с MOG-IgG+ ($n = 14$) — $0,4 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,28$ ($p = 0,001$); пациенты с AQP4-IgG-, MOG-IgG- ($n = 7$) — $0,8 \pm 0,4$ и $0,0 \pm 0,0$ ($p = 0,018$). Индекс EDSS по группам до и через 18 мес после начала лечения составил: все пациенты — $4,5$ [3,25; 6,0] и $4,0$ [3,0; 5,75] ($p = 0,679$); AQP4-IgG+ — $3,5$ [2,625; 4,75] и $3,5$ [2,5; 4,5] ($p = 0,869$); MOG-IgG+ — $5,5$ [3,75; 6,5] и $5,5$ [2,75; 6,25] ($p = 0,465$); AQP4-IgG-, MOG-IgG- — $4,0$ [3,75; 5,25] и $3,5$ [3,0; 3,5] ($p = 0,043$). За период наблюдения были зарегистрированы два клинических обострения: одно — у пациентки MOG-IgG+ и одно — у пациента AQP4-IgG+ NMOSD. В результате, во всех группах отмечено статистически значимое снижение среднегодового числа обострений. Показатель инвалидизации не вырос за период наблюдения, а у серонегативных по AQP4-IgG и MOG-IgG больных он незначительно, но статистически значимо снизился. Проводимый в процессе терапии мониторинг МРТ головного и спинного мозга позволил обнаружить появление новых активных очагов лишь у двух пациентов, у которых были отмечены клинические обострения.

Выводы. Данные, полученные в результате проведенного исследования, показывают достаточную эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии РТМ у пациентов NMOSD. При этом необходимо выполнять полноценное обследование перед началом лечения и обязательно проводить мониторинг результатов МРТ в процессе терапии.

MOGAD И AQP-4-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ

Е. О. Овчинникова, В. Е. Авдеева, А. С. Котов

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

С каждым годом возрастает количество пациентов с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Среди ДЗ наиболее распространен и изучен рассеянный склероз. AQP-4-положительный оптиконевромиелит (AQP4-IgG neuromyelitis optical spectrum disorders, AQP4-IgG NMOSD) и заболевания,

ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD) — это более редкие, атипичные формы ДЗ ЦНС, с различной этиологией, патогенезом. Они часто имеют схожую клинико-рентгенологическую картину, но отличные друг от друга и от РС лабораторную диагностику, лечение и прогноз.

Цель. Повышение эффективности диагностики и лечения, оценка катамнеза у пациентов с атипичными формами демиелинизирующих заболеваний — AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и MOGAD.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 14 пациентов (9 — женского, 5 — мужского пола) детского, подросткового, взрослого и пожилого возрастов. Длительность катамнестического наблюдения от 1 до 6 лет. Всем пациентам были проведены: стандартное неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, осмотр глазного дна, оптическая когерентная томография, электронейромиография, исследование вызванных потенциалов по показаниям, электроэнцефалография или видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (при эпилептических приступах). Помимо общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализа ликвора, проводились исследования сыворотки крови на антитела к AQP-4 и MOG, олигоклональных IgG в ликворе и сыворотке крови.

Результаты. Выявлено, что AQP4-IgG NMOSD и MOGAD дебютировали клинически с поражения лучистого венца и ствола мозга в 40% и 60% случаев соответственно; с оптического неврита или продольного обширного поперечного миелита (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) шейного и грудного отделов в 20% и 22% соответственно. Сходная клиническая картина этих заболеваний на ранних этапах указывает на необходимость исследования у всех пациентов уровня антител к AQP-4 и MOG, олигоклональных антител. Из 14 больных у 5 были обнаружены антитела к AQP-4, у 9 — антитела к MOG. У 3 из 9 пациентов с MOGAD был выявлен 2-й тип синтеза олигоклональных антител. У 89% пациентов с MOGAD уровень антител к MOG, определяемых методом ELISA Sandwich-type, был меньше 50 пг/мл, поэтому рассеянный склероз также вероятен (учитывая 2-й тип синтеза олигоклональных антител у 3 пациентов). Для уточнения диагноза во всех этих случаях показано исследование уровня антител к MOG более специфичным методом клеточной антиген-презентации. При лечении глюкокортикостероидами, препаратами человеческого иммуноглобулина практически у всех пациентов отмечена положительная динамика. Плазмаферез был не эффективен у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а при MOGAD отмечался эффект только у некоторых пациентов. Цитостатическая терапия была эффективна у 2 пациентов с AQP4-IgG NMOSD, а B-деплеционная терапия — у пациентов с MOGAD. Не давали положительного эффекта препараты интерферона. Спустя 3 мес — 5 лет от дебюта заболевания LETM развивался у 100% пациентов с AQP4-IgG NMOSD, при MOGAD — у 78%.

Эпилептические приступы отмечались у 1/3 пациентов (женщин) с MOGAD, им проводилась антиэпилептическая терапия.

Выводы. Клиническая диагностика AQP-4-положительного оптиконевромиелита и MOGAD на ранних этапах затруднительна, поскольку наиболее патогномичные синдромы у многих пациентов развиваются позже. Выявлены благоприятные факторы исхода MOGAD и AQP-4-положительного оптиконевромиелита: ранняя установка правильного диагноза и раннее начало лечения, меньший возраст дебюта заболевания. У пациентов с AQP4-IgG NMOSD прогноз был более благоприятным при дебюте с оптического неврита, при MOGAD — более благоприятным при дебюте с супратенториального поражения головного мозга, и менее благоприятным — при обнаружении олигоклональных IgG 2-го типа синтеза. Пол не оказывал влияния на исход заболевания. Исследование проводилось на небольшой группе, поэтому экстраполировать результаты на популяцию пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита сложно. Остаются нерешенные проблемы в терапии AQP4-IgG NMOSD: нет установленных схем лечения, вся терапия применяется off-label. Диагностика и лечение данных заболеваний требуют дальнейших исследований.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Ю. Ю. Чуксина, Ю. А. Белова

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

Введение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. Основная цель терапии РС — это предупреждение прогрессирования болезни и нарастания инвалидизации. По последним данным, в качестве центрального компонента патогенеза РС рассматриваются В-клетки, которые синтезируют антитела, представляют антигены Т-лимфоцитам и вырабатывают цитокины, выступающие в качестве воспалительных медиаторов. Окрелизумаб (препарат моноклональных антител (МАТ) против CD20), одобренный для лечения РС, приводит к быстрому удалению В-клеток из крови, но степень истощения В-клеток и кинетика их восстановления в различных иммунных компартментах малоизучены. В этой связи представляется особенно актуальным исследование исходных параметров В-клеточного иммунитета у больных с РС, предварительно получивших курсы препаратов, изменяющих течение РС (ПИ-ТРС) и являющихся кандидатами для проведения терапии препаратами МАТ.

Материалы и методы. Проведена оценка параметров клеточного иммунитета у больных РС методом 6-цветной проточной цитометрии с использованием панели МАТ к дифференцировочным антигенам лимфоцитов периферической крови (ПК). Были исследованы популяционный и субпопуляционный состав

лимфоцитов в пределах гейта лимфоцитов (CD45+): CD3+, CD19+, CD20+, CD3-CD16+CD56+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+HLA-DR+. Субпопуляционный состав В-лимфоцитов (В1-клетки, В-клетки памяти), экспрессия костимулирующих и активационных антигенов (CD40, CD25, CD38, CD95) определялись в пределах гейта В-лимфоцитов (CD19+). В исследование было включено 30 больных с различным типом течения РС, получивших различные курсы ПИТРС и которым в дальнейшем планировалось переключение терапии на другую линию, либо перевод на терапию препаратами МАТ (окрелизумаб, алемтузумаб). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от типа ранее проведенной терапии ПИТРС: 8 (26,7%) пациентов получили терапию препаратами интерферона- β (ИФ- β); 11 (36,7%) пациентов получали натализумаб, 5 (16,6%) пациентам проведено лечение терифлуноидом. 6 (20,0%) пациентам с быстро прогрессирующим РС (БПРС) терапия ПИТРС не проводилась. Период без проведения курсов ПИТРС до начала исследования иммунологических параметров в среднем составил 4,8 месяца. В качестве референсных значений были использованы результаты 10 практически здоровых лиц, обследованных по аналогичным показателям.

Результаты. Во всех группах пациентов с РС содержание популяций Т-, В-, натуральных киллерных лимфоцитов (НК) не отличалось от референсных значений. Содержание CD20+В-лимфоцитов было сопоставимо с общим уровнем CD19+В-лимфоцитов ПК.

Нами не выявлено существенных различий по основным показателям Т-, В-, НК-клеточного иммунитета в группе «наивных» пациентов с БПРС по сравнению с группой практически здоровых лиц.

В отличие от «наивных» пациентов с БПРС, во всех группах пациентов, получающих ПИТРС, было выявлено значительное снижение содержания цитотоксической/ эффекторной (CD3+CD8+) ($p < 0,05$) и NKT-субпопуляций (CD3+CD16+CD56+) Т-лимфоцитов ($p < 0,01$) по сравнению с нормальными показателями.

Содержание субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+) было существенно ($p < 0,01$) увеличено только в группе пациентов, получивших препараты ИФ- β .

У пациентов, пролеченных препаратами натализумаб и ИФ- β , наблюдалось значительное ($p < 0,05$) снижение уровня активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), а в группах больных после проведения терапии ИФ- β и терифлуноидом отмечалось выраженное ($p < 0,05$) увеличение экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25) на Т- и НК-лимфоцитах по сравнению с референсными значениями. Уровень экспрессии молекулы HLA-DR на В-лимфоцитах не отличался от нормальных показателей как в группе пациентов с БПРС, так и группах пациентов, получивших ПИТРС.

Субпопуляционный состав В-лимфоцитов ПК характеризовался у «наивных» пациентов с БПРС выраженным увеличением доли клеток, экспрессирующих

костимулирующую молекулу CD40 ($p < 0,05$) и активационный маркер CD38 ($p < 0,05$).

Выраженное увеличение экспрессии костимулирующей молекулы CD40 ($p < 0,05$) и CD38 ($p < 0,01$) на В-лимфоцитах обнаружено и в группе пациентов после лечения препаратами ИФ- β . По данным литературы, взаимодействие костимулирующей молекулы CD40 на В-лимфоцитах со своим лигандом CD154 на Т-клетках индуцирует активацию иммунного ответа, в том числе, сопровождается активацией макрофагов, NK-клеток, а также клеток эндотелия, что в конечном итоге приводит к развитию органоспецифических аутоиммунных заболеваний, либо отторжению трансплантата.

Помимо высокого уровня экспрессии костимулирующей молекулы CD40, в патогенезе РС имеет значение и степень активации В-клеток. Максимально выраженное увеличение экспрессии активационных антигенов CD25 ($p < 0,05$) и CD38 ($p < 0,0001$) на В-лимфоцитах нами зафиксировано у пациентов после терапии натализумабом.

В группе пациентов, пролеченных терифлуномидом, отмечалось существенное ($p < 0,05$) снижение содержания В1 — субпопуляции лимфоцитов (CD5+CD19+), ассоциированной с продукцией аутоАТ и аутоиммунной патологией, по сравнению с другими пациентами и здоровыми испытуемыми.

Нами не выявлено существенных различий в содержании В-клеток памяти (CD27+CD19+) и В-лимфоцитов, экспрессирующих CD95 (маркер готовности к апоптозу) у всех пациентов РС по сравнению с практически здоровыми лицами.

Заключение. 1. У пациентов с РС, являющихся кандидатами для проведения терапии препаратом МАТ (анти-CD20) окрелизумабом, не выявлено снижения числа В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20, что могло бы быть неблагоприятным фактором для проведения такой терапии. Также у пациентов с РС не выявлено снижения мембранной экспрессии молекул HLA-DR на В-лимфоцитах, отражающей их антигенпрезентирующую функцию.

2. Значительное снижение содержания в циркуляции у больных РС цитотоксической/эффекторной (CD3+CD8+) и NKT-субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD16+CD56+), а также низкая степень активации Т-лимфоцитов по экспрессии HLA-DR могут быть связаны с перераспределением, преодолением ГЭБ и проникновением этих преимущественно активированных эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов в вещество ЦНС.

3. Выраженная экспрессия костимулирующей молекулы CD40 на В-лимфоцитах ПК у пациентов БПРС без лечения и после терапии ИФ- β , а также сохранение значительного увеличения уровня экспрессии CD25 и CD38 на В-лимфоцитах после терапии натализумабом и ИФ- β , свидетельствуют о высоком активационном потенциале этих клеток в циркуляции, что может выражаться в последующей усиленной пролиферации и дифференцировке их в плазматические клетки,

секретирующие аутоантитела против специфических антигенов миелина, а следовательно, о наличии выраженного риска развития обострения заболевания.

4. Выявленные нарушения клеточного иммунитета у больных РС в зависимости от вида ПИТРС предполагают в дальнейшем более детальное изучение взаимосвязи иммунологических параметров с особенностями течения заболевания.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ НЕРВОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ

С. Н. Жулёв¹, А. С. Никищенкова¹, В. С. Жулёв², Ю. Ш. Халимов²,
Н. М. Жулёв³

¹ — ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ — ООО Центр неврологии профессора Жулёва, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Распространенность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 тысяч населения, заболеваемость 0,2–1,1 новых случаев на 100 тысяч населения в год. В результате медленного, скрытого характера течения акромегалии, диагностировать заболевание удается только спустя 5–6 лет. Поэтому, к моменту установления диагноза у пациентов уже могут присутствовать многочисленные осложнения заболевания, значительно снижающие качество жизни. Компрессионно-ишемические невропатии (КИН) верхних конечностей встречаются у половины пациентов с акромегалией, но лишь единичные зарубежные работы посвящены диагностике туннельных невропатий. Уточнение патогенеза развития туннельных невропатий при акромегалии представляется актуальным, так как в медицинском сообществе нет единого мнения о механизме повреждения нервов рук при акромегалии.

Цель. Проанализировать результаты электронейромиографического обследования у пациентов с акромегалией для определения степени и вариантов поражений нервных волокон верхних конечностей.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 человек с акромегалией в возрастном диапазоне от 35 до 65 лет. Среди них 11 женщин (39%) и 17 мужчин (61%). Критерии включения в исследование: диагноз — акромегалия, жалобы пациентов на онемение, покалывание и боль в руках. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, заболевания печени, почек, онкология в анамнезе. До включения в проводимое исследование все пациенты были информированы о его содержании и дали свои письменные информационные согласия на обработку и публикацию своих персональных данных в научных целях. Показателем активности акромегалии являлась повышенная концентрация инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в сыворотке крови. В качестве дополнительного маркера активности заболевания оценивалась концентрация соматотропного гормона СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Электронейромиография (ЭНМГ) проводилась по стандартной методике.

Оценивались показатели чувствительных и двигательных волокон нервов рук. Всем пациентам определялась скорость проведения импульса по афферентным (СПИ афф.) и эфферентным (СПИ эфф.) волокнам, оценивались амплитуды сенсорного потенциала, М-ответа и терминальная латентность М-ответа. Полученные результаты сравнивались с референтными значениями по возрасту и полу. Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA, версия 10.0. Все экспериментальные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Использовали следующие статистические критерии: использовали следующие статистические критерии: тест Шапиро — Уилка для проверки гипотезы о нормальности распределения; Т-тест Стьюдента для зависимых выборок при сопоставлении показателей до и после лечения, Т-тест Стьюдента при сопоставлении показателей в двух независимых группах; тест Фишера при сопоставлении частоты встречаемости признака в двух независимых группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Биохимический контроль акромегалии (нормализация ИФР-1) имели 22 пациента. У 6 пациентов ИФР-1 был выше референсных значений (группа без полного биохимического контроля акромегалии). Нозологические формы компрессионно-ишемических невропатий выглядели следующим образом: КИН срединного нерва — 12 человек (43%), КИН локтевого нерва — 6 человек (21%), сочетанное поражение срединного и локтевого нерва — 9 человек (32%), сочетанное поражение лучевого и локтевого нерва — 1 человек (4%). Сенсорные нарушения срединных и локтевых нервов (снижение амплитуды сенсорного ответа, снижение СПИ афф.) были более выражены у пациентов с неполной ремиссией акромегалии ($p < 0,05$). Моторные нарушения срединных и локтевых нервов (снижение СПИ эфф., увеличение латентности М-ответа, снижение амплитуды М-ответа) были более выражены у пациентов с неполной ремиссией акромегалии ($p < 0,05$). В ходе электронейромиографического обследования нами были обнаружены легкие и умеренно выраженные поражения сенсорных и моторных волокон у пациентов с полной ремиссией акромегалии. У пациентов с неполной ремиссией акромегалии было выявлено более грубое поражение сенсорных и моторных волокон.

Выводы. Выраженность электрофизиологических нарушений у пациентов с акромегалией зависит от биохимического контроля заболевания. Для пациентов с полной ремиссией акромегалии характерны менее выраженные сенсорные и моторные нарушения, которые регистрируются по данным ЭНМГ. Это необходимо учитывать при разработке алгоритма лечения невропатий верхних конечностей у пациентов с акромегалией.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТУННЕЛЬНЫХ НЕВРОПАТИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Ю. Ш. Халимов¹, В. С. Жулёв¹, А. С. Никищенкова², С. Н. Жулёв²,
Н. М. Жулёв³

¹ — ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ — ООО Центр неврологии профессора Жулёва, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Заболевания щитовидной железы достаточно распространены в Российской Федерации, так как около 100 миллионов жителей проживает в областях с природным дефицитом йода. В зависимости от региона распространенность гипотиреоза колеблется от 0,2% и до 25%, причем соотношение женщин и мужчин составляет 3 к 1, при этом первичный гипотиреоз является самой распространенной формой. Эта форма развивается вследствие деструкции самой железы. В 72% случаев первичный гипотиреоз развивается у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Это аутоиммунное заболевание, при котором происходит разрушение функционирующей ткани щитовидной железы, что постепенно приводит к формированию гипотиреоза. Существует вероятность носительства антител к клеткам щитовидной железы, которое в популяции составляет 10–26% у женщин и 3–9% у мужчин. Как правило, у пациентов с АИТ сначала возникает повышение только тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Это состояние называют субклиническим гипотиреозом, так как пациенты не предъявляют никаких жалоб или эти жалобы неспецифичны. Со временем у некоторых пациентов субклинический гипотиреоз переходит в манифестную форму. Помимо повышенного ТТГ снижается свободный тироксин (Т4 своб.). Периферическая нервная система очень чувствительна к изменению гормонального фона, которое происходит при гипотиреозе. По данным литературы туннельные невропатии встречаются у 68% пациентов с гипотиреозом. Неврологические расстройства возникают незаметно и медленно прогрессируют, поэтому долгое время они могут оставаться вне поля зрения докторов. Хотя патофизиология туннельного синдрома индивидуальна в каждом конкретном случае, общим является то, что постоянное высокое давление внутри канала сжимает нерв и вызывает его компрессию.

Цель. Проанализировать результаты клинико-неврологического обследования у пациентов с туннельными невропатиями верхних конечностей и манифестным гипотиреозом на фоне АИТ для дальнейшего усовершенствования алгоритма диагностики и лечения компрессионно-ишемических невропатий у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 человек с гипотиреозом в возрастном диапазоне от 35 до 75 лет. Среди них 20 женщин (76,9%)

и 6 мужчин (23,1%). Критерии включения в исследование: диагноз — первичный манифестный гипотиреоз на фоне АИТ, жалобы пациентов на онемение, покалывание и боль в руках. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, заболевания печени, почек, онкология в анамнезе. Все пациенты были информированы о цели и задачах исследования, его содержании и дали письменные информационные согласия на обработку и публикацию своих персональных данных в научных целях. Лечение гипотиреоза проводилось тиреоидными препаратами под контролем лабораторных показателей: ТТГ, Т4 своб. на протяжении всего исследования. Диагностика и лечение невропатий проводилась согласно клиническим рекомендациям Всероссийского общества неврологов по диагностике и лечению невропатий. Для оценки нейропатической боли мы использовали опросники DN4 и Pain Detect. Электронейромиография (ЭНМГ) проводилась по стандартной методике. Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA, версия 10.0. Использовали следующие статистические критерии: тест Шапиро — Уилка для проверки гипотезы о нормальности распределения; Т-тест Стьюдента при сопоставлении показателей в двух независимых группах; тест Фишера при сопоставлении частоты встречаемости признака в двух независимых группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На протяжении всего обследования уровни ТТГ и Т4 своб. были в пределах референсных значений. В начале исследования все пациенты предъявляли жалобы на периодическое «покалывание» в руках. Жалобы на онемение в руках было у 18 человек (69,2%), слабость и боль была у 2 человек (7,7%). По данным опросника Pain Detect у 2 пациенток боль на момент осмотра соответствовала 2 баллам, и совпадала с интенсивностью наиболее интенсивного приступа боли за последние 4 недели. Боль возникала ночью, в области запястья и иррадиировала в первые три пальца кисти правой руки. По данным опросника Pain Detect пациентки набрали 17 и 18 баллов. По данным опросника DN4 обе пациентки набрали 5 баллов, что указывало на наличие нейропатического компонента боли. Также при осмотре у этих двух пациентов была обнаружен легкий парез (уступчивость) мышц. Провоцирующие тесты (Тинеля и Фалена) были положительны у 20 пациентов. По данным ЭНМГ нозологические формы компрессионно-ишемических невропатий выглядели следующим образом: синдром запястного канала — 17 человек (65%), синдром кубитального канала — 7 человек (27%), синдром запястного канала и синдром канала Гюйона — 2 (7%). 2 пациенткам с болью, слабостью и парезом было проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) лучезапястных суставов. По данным МРТ у пациенток были обнаружены кисты, вероятно посттравматического характера, которые оказывали воздействие на срединный нерв. Консервативная терапия включала в себя иммобилизацию конечности, витамины группы В, улучшение нервно-мышечной передачи, купирование нейропатической боли, лечебные блокады с анестетиком и глюкокортикостероидом. На фоне адекватной заместительной гормональной

терапии гипотиреоза у 23 (88,5%) пациентов удалось добиться положительного терапевтического эффекта при консервативном лечении невропатий.

Выводы. При лечении туннельных невропатий у пациентов с гипотиреозом на фоне АИТ следует оценить эффективность заместительной гормональной терапии. Сохранение неврологических нарушений у пациентов с манифестным гипотиреозом возможно связано с длительным накоплением муцинозной жидкости в оболочках нервов и в костно-связочных каналах. Для пациентов с манифестным гипотиреозом характерны легкие чувствительные нарушения (парестезии, онемение). Нейровизуализацию следует использовать, когда имеются выраженные клинические нарушения (боли, слабость, парезы), так как возможно имеются дополнительные факторы риска, приводящие к компрессии нерва. Терапия туннельных невропатий при гипотиреозе включает заместительную гормональную терапию гипотиреоза, и также симптоматическое лечение туннельных невропатий (устранение болевого синдрома, предотвращение отека нерва и периневральных тканей, стимулирование проводимости нерва и регенерации нервных волокон, улучшение кровообращения и лимфообращения).

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ НЕРВОВ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ

А. С. Никищенкова¹, С. Н. Жулёв¹, В. С. Жулёв², Ю. Ш. Халимов²,
Н. М. Жулёв³

¹ — ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ — ООО Центр неврологии профессора Жулёва, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Заболевания периферической нервной системы достаточно часто встречаются у пациентов с гипотиреозом. Пациенты предъявляют жалобы на парестезии, онемение, мышечную слабость в дистальных частях рук. Чаще всего страдают срединные и локтевые нервы в области запястных каналов (синдром запястного канала, синдром канала Гюйона). Для туннельных невропатий при гипотиреозе характерны чувствительные нарушения, наличие которых подтверждается при проведении электронейромиографии. Предполагается, что муцинозная инфильтрация периневрия при гипотиреозе со временем приводит к компрессии нервов в костно-связочных каналах. Однако, патогенез развития невропатий при гипотиреозе изучен не полностью.

Цель. Проанализировать результаты электронейромиографического обследования у пациентов с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ) для определения степени и вариантов поражений нервных волокон верхних конечностей.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 человек с гипотиреозом в возрастном диапазоне от 35 до 75 лет. Среди них — 20 женщин (76,9%) и 6 мужчин (23,1%). Критерии включения в исследование: диагноз — первичный (тиреогенный) манифестный гипотиреозом на фоне АИТ, жалобы пациентов на онемение, покалывание и боль в руках. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, заболевания печени, почек, онкология в анамнезе. До включения в проводимое исследование все пациенты были информированы о его содержании и дали свои письменные информационные согласия на обработку и публикацию своих персональных данных в научных целях. Лечение гипотиреоза проводилось тиреоидными препаратами под контролем лабораторных показателей: тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), свободный тироксин (Т4 своб.) на протяжении всего исследования. Электронейромиография (ЭНМГ) проводилась по стандартной методике. Оценивались показатели чувствительных и двигательных волокон нервов рук. Всем пациентам определялась скорость проведения импульса по афферентным (СПИ афф.) и эфферентным (СПИ эфф.) волокнам, оценивались амплитуды сенсорного потенциала, М-ответа и терминальная латентность М-ответа. Полученные результаты сравнивались с референтными значениями по возрасту и полу. Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA, версия 10.0. Все экспериментальные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Использовали следующие статистические критерии: тест Шапиро — Уилка для проверки гипотезы о нормальности распределения; Т-тест Стьюдента при сопоставлении показателей в двух независимых группах; тест Фишера при сопоставлении частоты встречаемости признака в двух независимых группах. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На протяжении всего обследования уровни ТТГ и Т4 своб. были в пределах референсных значений. Уровень ТТГ в начале исследования составлял $3,06 \pm 0,15$ мкМЕ/л и оставался примерно на том же уровне спустя 6 месяцев — $3,01 \pm 0,15$ мкМЕ/л ($p > 0,05$). Уровень Т4 своб. в начале исследования составлял $13,39 \pm 0,29$ пмоль/л и оставался примерно на том же уровне спустя 6 месяцев — $13,36 \pm 0,31$ пмоль/л ($p > 0,05$).

По данным ЭНМГ регистрировалось: легкое и умеренно выраженное снижение амплитуды сенсорного ответа срединных нервов, легкое снижение амплитуды сенсорного ответа локтевых и лучевых нервов, легкое снижение СПИ афф. срединных, локтевых и лучевых нервов, легкое и умеренное увеличение латентности М-ответа срединных, локтевых нервов и лучевых нервов. Нозологические формы компрессионно-ишемических невропатий выглядели следующим образом: синдром запястного канала — 17 человек (65%), синдром кубитального канала — 7 человек (27%), синдром запястного канала и синдром канала Гюйона — 2 (7%). В ходе обследования нами были обнаружены легкие и умеренно выраженные поражения сенсорных и моторных волокон у пациентов с гипотиреозом. Наличие выраженного поражения сенсорных и моторных воло-

кон было выявлено только у 2 пациентов с посттравматическими ганглиевыми кистами нервов в анамнезе заболевания.

Выводы. Для гипотиреоза на фоне АИТ характерны сенсорные нарушения, которые регистрируются по данным ЭНМГ. Периферическая нервная система очень чувствительна к изменениям гормонального фона пациента. Даже при нормализации функции щитовидной железы электронейромиографические нарушения могут сохраняться. Сохранение таких нарушений, по-видимому, связано с длительным накоплением муцинозной жидкости в оболочках нервов и в костно-связочных каналах. Это необходимо учитывать при разработке алгоритма лечения невропатий верхних конечностей у пациентов с гипотиреозом.

ВЛИЯНИЕ ХОЛИНА НА МЫШЕЧНУЮ СИЛУ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

О. П. Сидорова

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

Миастения — аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью, обусловленное нарушением нервно-мышечной проводимости. В результате образования антител к рецепторам ацетилхолина нарушается передача импульса с нерва на мышцу. Для улучшения нервно-мышечного проведения назначают антихолинэстеразные препараты, блокирующие фермент ацетилхолинэстеразу, которая в норме разрушает избыток ацетилхолина, высвобождающегося из везикул пресинаптического окончания в синаптическую щель. Повышение синтеза ацетилхолина будет способствовать увеличению его синтеза и выходу в синаптическую щель большего количества ацетилхолина. Для синтеза ацетилхолина необходим холин. Холин входит в состав препаратов, содержащих холина альфосцерат.

Цель работы. Изучить влияние холина альфосцерата на мышечную силу у больных миастенией.

Материалы и методы. 6 взрослых больных генерализованной формой миастении. Оценка мышечной силы проводилась по шкале Британского медицинского исследовательского совета (BMRC). Согласно этой шкале — 0 баллов — мышечной активности не зарегистрировано, 1 балл — сокращение мышцы без видимого движения в суставе, 2 балла — видимые движения при исключении силы тяжести, 3 балла — возможны движения против силы тяжести, но не против сопротивления, 4 балла — движения против сопротивления возможны, но ослаблены, 5 баллов — нормальная сила. Силу мышц-сгибателей пальцев рук определяли с помощью кистевого динамометра.

Для оценки птоза век измеряли ширину глазных щелей при взгляде прямо, при взгляде вверх и фиксированных мышцах лба, чтобы увеличение глазных щелей не происходило за счет сокращения лобной мышцы. Также оценивали

ширину глазных щелей при утомлении, вызванном длительной фиксацией взгляда (в течение 40 секунд). Оценку мышечной силы проводили каждый час после приема 400 мг холина альфосцерата внутрь.

Результаты исследования. Обследовано 5 женщин и 1 мужчина с генерализованной миастенией. У 4 больных была средняя степень тяжести заболевания и у 2 — легкая. Возраст больных варьировал от 25 до 68 лет. В день обследования пациенты не применяли антихолинэстеразные препараты. Через 1 час после приема 400 мг холина альфосцерата внутрь отмечено увеличение мышечной силы у всех обследуемых больных. Наибольшее поражение отмечалось у подвздошно-поясничной мышцы (медиана составила до приема препарата 3,5 баллов). Через 1 час после приема холина альфосцерата — 4 балла. Медиана мышечной силы двуглавой мышцы плеча до приема препарата была 4 балла, через 1 час — 5 баллов. Сила мышц-сгибателей шеи до приема холина альфосцерата составила 4,5 баллов, после приема препарата через 1 час — 5 баллов. Медиана мышц-сгибателей кистей до приема препарата была 10,5 баллов, через 1 час после приема холина альфосцерата — 4 балла. Птоз век отмечался у двух больных. У 1 пациентки через 1 час птоз при длительной фиксации взгляда уже отсутствовал, глазная щель не уменьшалась. У второй больной только через 2 часа отмечалось увеличение глазной щели при взгляде вверх. Продолжительность эффекта препарата была до 4 часов. При приеме антихолинэстеразного препарата (пиридостигмина бромид) увеличение мышечной силы было более значительным.

Обсуждение. Таким образом, холин альфосцерат увеличивает мышечную силу у больных миастенией. Эффект достигается через 1–2 часа после приема препарата и длится до 4 часов и более.

Препарат холина, следовательно, может применяться у больных миастенией как по показаниям, указанным в инструкции, так и дополнительно к лечению больным миастенией. Учитывая различный механизм действия антихолинэстеразных препаратов и холина альфосцерата, возможно одновременное назначение этих препаратов при снижении эффекта антихолинэстеразных препаратов, что может быть обусловлено блокадой рецепторов антителами к ним. При совместном назначении этих препаратов следует учитывать возможность развития холинергических эффектов.

Заключение. Миастения относится к заболеваниям, при которых некоторые лекарственные препараты могут ухудшить состояние больных. Поэтому исследование влияния препаратов на мышечную силу при миастении является очень важным. В представленном материале показано, что холин альфосцерат не только не оказывает негативного влияния на состояние больных, но даже увеличивает мышечную силу, хотя и менее значительно, чем антихолинэстеразные препараты. Препарат способствует синтезу ацетилхолина из холина и тем самым повышает нервно-мышечную проводимость. Этот эффект следует учитывать при его назначении больным миастенией.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКИ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

Ф. К. Ридер¹, Т. А. Дружкова¹, А. А. Яковлев^{1,2}, А. М. Турчинец¹, Г. В. Кустов¹,
Н. В. Гуляева^{1,2}, А. Б. Гехт^{1,3}

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

³ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов (ЭП) и психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) представляет собой сложную и комплексную задачу, которая осложняется нередкими случаями сочетания у одного пациента эпилептических и неэпилептических приступов. В течение многих лет ведется поиск оптимального биомаркера для дифференциальной диагностики ЭП и ПНЭП. Среди биохимических маркеров немало сведений накоплено о различных паттернах изменения уровня пролактина, креатинфосфокиназы и лактата после ЭП и ПНЭП, активно исследуются такие специфические для нервной системы белки, как кислый глиальный фибриллярный белок, специфическая нейрональная энولاза и другие. Известно, что важную роль в патогенезе как эпилепсии, так и ПНЭП, играет стресс, реализация которого происходит под контролем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ее основного гормона — кортизола. Кроме того, показано, что уровень пролактина, с одной стороны, изменяется под влиянием стрессорных факторов, а с другой стороны — также оказывает регуляторное воздействие на надпочечники, играя роль синергиста адренокортикотропного гормона, и, соответственно, модифицируя стрессорный ответ.

Цель исследования. Целью нашей работы была оценка возможности использования динамики изменений уровней кортизола и пролактина в сыворотке крови у пациентов для дифференциальной диагностики ЭП и ПНЭП.

Методы. В период с января 2021 по декабрь 2022 гг. в ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева было обследовано 54 пациента: 18 пациентов с ЭП (6 мужчин, 12 женщин, средний возраст $38,4 \pm 12,8$ лет) и 36 пациентов с ПНЭП (11 мужчин, 25 женщин, средний возраст $35,2 \pm 14,6$ лет). В исследование были включены пациенты с ЭП и ПНЭП с моторными проявлениями, зафиксированными с при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга. Пациентам проводился забор крови натощак на сле-

дующее утро после поступления (базовая проба), а также четыре раза после развития пароксизмального события: в течение часа после приступа, через 6, 12 и 24 часа. В исследование включались только пациенты, подписавшие информированное согласие, в том числе на несколько заборов крови. Определение уровня кортизола и пролактина в сыворотке крови проводилось на иммунохимическом анализаторе ACCEESS2 с использованием соответствующих наборов. Для статистической обработки данных использовался программный пакет STATISTICA v. 12 для Windows. Для сравнения количественных показателей между группами использовался тест Манна — Уитни, для оценки динамики показателей внутри группы использовался знаковый ранговый критерий Вилкоксона, категориальные показатели сравнивались при помощи точного теста Фишера. Корреляционная связь оценивалась с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считался показатель $p < 0,05$.

Результаты. Значимых различий демографических показателей (пол, возраст) между группами выявлено не было. У пациентов с ЭП уровень кортизола в базовой пробе составил $428,9 \pm 154$, нмоль/л, у пациентов с ПНЭП — 416 ± 140 нмоль/л ($p = 0,87$), пролактина — $20,2 \pm 13,1$ нг/мл и $17,8 \pm 8,4$ нг/мл соответственно ($p = 0,88$).

В течение часа после приступа у пациентов с ЭП уровень кортизола повышался до $536,1 \pm 250,9$ нмоль/л ($p = 0,04$), а у пациентов с ПНЭП — снижался до $243,9 \pm 150,4$ нмоль/л ($p < 0,001$), и разница между группами была статистически значимой ($p < 0,001$). Уровень пролактина повышался после приступа в обеих группах, однако у пациентов с ЭП наблюдалось более значительное повышение — до $50,8 \pm 49,4$ ($p = 0,01$), а у пациентов с ПНЭП — до $28,7 \pm 27,1$ в течение часа после приступа ($p = 0,03$), однако значимой разницы между группами не наблюдалось ($p = 0,13$). Кроме того, у пациентов с ЭП на временной точке в течение часа после приступа отмечалась заметная положительная корреляция между показателями уровня кортизола и пролактина (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,54$, $p = 0,013$), которой не наблюдалось у пациентов после ПНЭП. На других временных точках значимой разницы внутри и между группами не наблюдалось.

Заключение. Динамика изменения уровня кортизола и пролактина после приступа в обследованной когорте была неодинаковой: уровень кортизола повышался, по сравнению с базовой точкой, в группе пациентов с ЭП и снижался в группе пациентов с ПНЭП; уровень пролактина повышался в обеих группах с более выраженным изменением у пациентов с ЭП, хотя между группами не было статистически значимой разницы. Это можно объяснить тем, что уровень пролактина повышается при кратковременной интенсивной мышечной активности, которая нередко наблюдается при ПНЭП с моторными проявлениями. Более интересной представляется двунаправленная динамика изменения уровня кортизола после пароксизмальных развитий разного генеза. Полученные результаты согласуются с данными литературы и позволяют предположить, что ЭП,

являясь дополнительным мощным стрессорным фактором, потенцируют уже имеющуюся накопленную стрессорную нагрузку, а ПНЭП, возможно, являются одним из способов, направленных на ее купирование, помогающим справиться с актуальными стрессом и уровнем тревоги. Наличие заметной положительной корреляционной взаимосвязи между уровнем пролактина и кортизола в течение часа после ЭП позволяет предположить общие патофизиологические механизмы, ведущие к секреции этих гормонов, при эпилептических приступах.

Проведенное нами исследование показывает, что использование комплекса биомаркеров может быть одним из вариантов совершенствования дифференциальной диагностики ЭП и ПНЭП.

Поддержано грантом АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 2412–45/22.

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ОСТРЫМ СИМПТОМАТИЧЕСКИМ И ПЕРВЫМ НЕСПРОВОЦИРОВАННЫМ ПРИСТУПОМ

О. А. Тихонова¹, Ф. К. Ридер¹, Н. Ф. Плавунов^{2,3}, А. М. Сидоров^{2,3}

¹ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

³ — ГБУ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова ДЗМ, Москва, Россия

Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги острые симптоматические приступы (ОСП) определяются как приступы с клиническими проявлениями, возникающие в тесной временной связи с острым повреждением центральной нервной системы вследствие нарушения обмена веществ, воздействия токсических, инфекционных и воспалительных факторов и структурных повреждений головного мозга. Неспровоцированные приступы, в отличие от спровоцированных, имеют более высокий риск рецидива и иной прогноз. Однако ряд данных свидетельствует о повышенном риске развития эпилепсии после ОСП, вызванных структурными патологиями головного мозга.

В данном сообщении представлены данные пилотного ретроспективного когортного исследования, целью которого являлась оценка трехлетней смертности у взрослых с впервые развившимся ОСП и первым неспровоцированным приступом (ПНП) в Москве.

Материалы и методы. Всего были проанализированы данные в когорте из 1032 последовательных случаев впервые развившихся судорожных приступов, потребовавших вызова бригады скорой медицинской помощи в 2019 году (с 01.01.2019 по 31.12.2019) в г. Москва, определена доля пациентов с ОСП и ПНП. После исключения 296 пациентов с ранее установленным диагнозом эпилепсии

были проанализированы данные 736 взрослых пациентов с впервые развившимся судорожным приступом. Полная информация о пациентах, включая анамнез, предшествующие и последующие госпитализации, исход приступа, сопутствующие заболевания, смертность (по состоянию на 31.12.2022), была собрана из Московской «Единой медицинской информационно-аналитической системы данных». Для сравнения групп использовали критерий хи-квадрат.

Результаты. Из 736 взрослых пациентов с впервые развившимся судорожным приступом у 265 (36%) пациентов был зафиксирован ОСП (средний возраст $46,09 \pm 13,9$ лет, 61,6% мужчин) и у 471 (64%) пациентов — ПНП (средний возраст $51,47 \pm 17,73$ года, 75,3% мужчин) (рис. 1). Доля мужчин была выше в группе ОСП ($p < 0,0001$). По состоянию на 31.12.2022 умерло 162 (15,7%) пациента с ОСП и ПНП (средний возраст $61,31 \pm 16,6$ лет, 62,3% мужчин).

Показатель трехлетней смертности у пациентов в возрасте до 60 лет был достоверно выше (68,6% против 33,7%, $p < 0,001$) в группе ОСП. Острые симптоматические приступы у пациентов в возрасте до 60 лет достоверно чаще были абстинентными ($p < 0,001$), то есть развивались в течение 48 часов после приема алкоголя. У пациентов в возрасте старше 60 лет показатель трехлетней смертности был достоверно выше в группе пациентов с ПНП (66,3% против 31,3%, $p < 0,001$) (рис. 2). Что касается факторов риска развития ПНП, у трети пациентов (31,7%) в анамнезе был ОНМК, не удалось получить достоверную информацию о возможной этиологии ПНП более чем в половине случаев.

Заключение. Среди пациентов с зарегистрированным впервые в жизни судорожным приступом в нашей когорте доля пациентов с ПНП была выше, чем ОСП, в когорте преобладали мужчины. Возрастная структура трехлетней смертности у пациентов с ОСП и ПНП отличалась. В то время как в более младшей группе прогноз по смертности был хуже у пациентов с ОСП (преимущественно абстинентными), в группе старше 60 лет более высокая смертность была зарегистрирована у пациентов, перенесших ПНП. Важным является тот факт, что употребление алкоголя является потенциально устранимым фактором риска у пациентов трудоспособного возраста, что открывает перед нами возможности снижения смертности в этой группе больных. В целом, обращает на себя внимание высокая трехлетняя смертность среди пациентов с ОСП и ПНП, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований с целью выработки стратегии ведения больных.

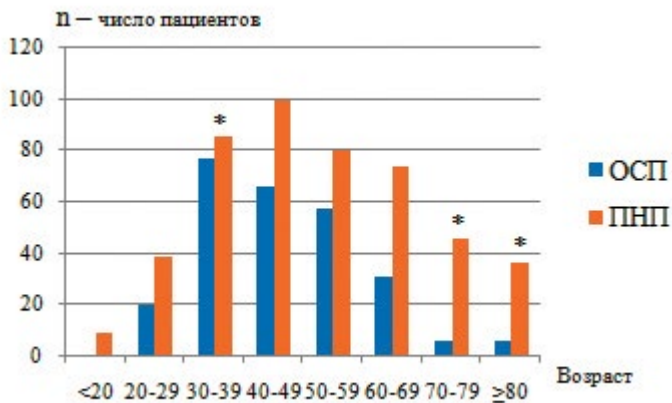


Рис. 1. Распределение по возрасту пациентов с ОСП и ПНП

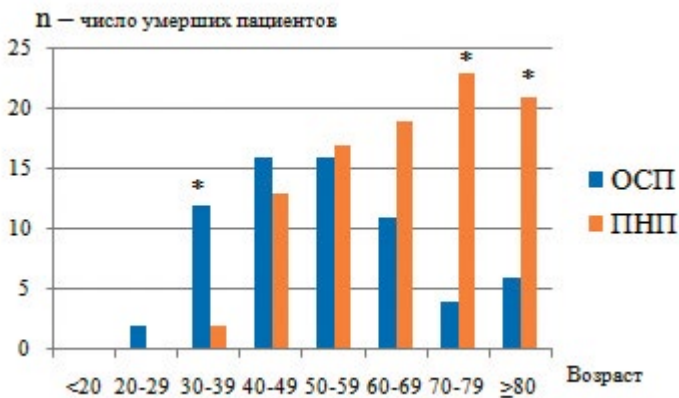


Рис. 2. Возрастная структура 3-летней смертности у пациентов с ОСП и ПНП.

* Статистически значимые показатели ($p < 0,001$) отмечены звездочкой

ВЛИЯНИЕ ПСИХОГЕННЫХ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Г. В. Кустов, А. Г. Герсамя, О. А. Тихонова, С. Б. Попова, М. С. Зинчук,
Ф. К. Ридер

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Распространенность психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) среди лиц с эпилепсией составляет 12% (95% CI 10–14%), в то время как распространенность эпилепсии среди лиц с ПНЭП — 22% (95% CI 20–25%). ПНЭП могут оказывать негативное влияние на показатели качества жизни пациентов. По данным различных исследований, качество жизни у пациентов с ПНЭП значимо хуже, чем у здоровых добровольцев, но находится примерно на том же уровне, что и качество жизни пациентов с эпилепсией. Мы вправе ожидать еще большего снижения качества жизни у пациентов с сочетанием эпилепсии и неэпилептических приступов, однако до настоящего времени количество подобных исследований ограничено.

Цель исследования. Целью нашего исследования стало изучение влияния ПНЭП на качество жизни пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы. В исследование включались последовательно набранные взрослые пациенты с активной эпилепсией, находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ НПЦ им Соловьева ДЗМ по поводу сопутствующих психических расстройств. Критериями включения были: (1) возраст 18 лет и старше, (2) установленный и верифицированный диагноз эпилепсии по критериями ПЛАЕ, (3) частота приступов 1 и более за последние 12 месяцев. Из исследования исключались пациенты с: (1) расстройствами шизофренического спектра, (2) текущими психотическими расстройствами органического генеза, (3) тяжелыми сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями, а также (4) когнитивным дефицитом, не позволяющим понять смысл вопросов опросников и интервью.

Диагноз эпилепсии устанавливался двумя опытными неврологами-эпилептологами с использованием данных жалоб, анамнеза, неврологического статуса, ЭЭГ, МРТ головного мозга, а также анализа видеозаписи приступов на основании критериев ПЛАЕ. Пациенты, чей диагноз эпилепсии вызывал сомнения, исключались из исследования.

Пациенты подробно опрашивались на предмет возможных ПНЭП и в случае подозрения проводился многочасовой видео-ЭЭГ-мониторинг. При фиксации неэпилептического приступа и исключения других возможных неврологических и соматических причин его возникновения пациентов включали в группу с сочетанными эпилептическими и функциональными приступами.

Диагноз психического расстройства устанавливался на основании краткого международного нейропсихиатрического интервью (M.I.N.I.v 7.0.2). Все пациенты заполняли Опросник качества жизни при эпилепсии-31 (QOLIE-31).

Статистическая обработка проводилась в программе Jamovi v 2.3.17.0. Категориальные переменные представлены в виде частоты (процент), а количественные в виде среднее арифметическое (стандартное отклонение).

Сравнение категориальных переменных проводилось с помощью точного теста Фишера, а континуальные с помощью теста Брюннера — Мунзеля.

Результаты и обсуждение. В исследовании было включено 77 пациентов с эпилепсией в возрасте 46,39 (14,64) лет, из них 52 (67,5%) — женского пола. У большинства пациентов (59 (76,6%)) была диагностирована фокальная эпилепсия. Наиболее частыми психиатрическими диагнозами были депрессивный эпизод в рамках униполярной депрессии (56 (72,7%)) и тревожные расстройства (59 (76,6%)). У 43 (55,8%) было диагностировано более одного психиатрического расстройства.

В обследованной выборке у 24 (31,2%) пациентов было выявлено сочетание пароксизмов эпилептического и функционального генеза.

При сравнении группы пациентов с сочетанием ПНЭП и эпилепсии с группой пациентов с эпилепсией без ПНЭП не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$) по основным социодемографическим параметрам, характеристикам эпилепсии, частоте пароксизмальных состояний в течение предшествующего года, а также диагнозам психического расстройства ($p > 0,05$)

У пациентов с эпилепсией в сочетании ПНЭП выявлялись значимо более низкие показатели по таким доменам опросника качества жизни QOLIE-31 как: страх приступа (58,5 (17,7) vs 68,1 (13,6): $p = 0,046$), эмоциональное благополучие (43,3 (20,9) vs 61,5 (15,5): $p < 0,001$), влияние лекарственных средств (38,8 (23,8) vs 59,5 (29,4): $p < 0,001$) и социальное функционирование (59,8 (13,6) vs 67,6 (15,7): $p = 0,044$). По таким показателям как качество жизни в целом (61,5 (10,8) vs 63,2 (12,9): $p = 0,815$), бодрость и усталость (40,6 (21,6) vs 49,8 (22,2): $p = 0,115$) и интеллектуальная деятельность (48,8 (20,8) vs 52,1 (19,3): $p = 0,557$) значимых различий получено не было. Общий балл QOLIE-31 (47,4 (16,4) vs 56,8 (15,6): $p = 0,037$) был значимо ниже в группе пациентов с ПНЭП.

Выводы. Для пациентов с эпилепсией и ПНЭП характерны худшие показатели качества жизни по таким доменам QOLIE-31 как страх приступов, эмоциональное благополучие, влияние медикаментов и социальное функционирование, что необходимо учитывать при выстраивании стратегии ведения больных.

Поддержано грантом АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» № 2412–45/22.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ — КАК МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ПАРЕНХИМЫ У ДЕТЕЙ С ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С СУДОРОГАМИ И БЕЗ СУДОРОГ

Л. А. Алексеева¹, Т. В. Бессонова¹, А. А. Жирков¹, Г. Ф. Железникова¹
ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Судорожный синдром при вирусных энцефалитах (ВЭ) у детей развивается часто и сопряжен с риском развития симптоматической эпилепсии в будущем. Поиск биологических маркеров, позволяющих прогнозировать ее развитие, остаётся актуальной задачей инфектологии, неврологии и клинической лабораторной диагностики. В настоящее время интерес представляет изучение нейроспецифических белков (НСБ), уровень которых в биологических жидкостях связан со степенью повреждения мозговой паренхимы.

Цель работы. Провести сравнительный анализ содержания двух НСБ — нейронспецифичной енолазы (NSE), характерной для нейронов, и белка S-100 — специфичного для астроглии — в сыворотке крови и ликворе детей с ВЭ, протекающим с судорогами и без судорог.

Материалы и методы. Обследовано 48 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, поступивших в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом ВЭ. Первую группу («1») составили пациенты, развившие судороги в остром периоде ВЭ (31 ребёнок), вторую («2») — дети, у которых заболевание протекало без судорог (17 детей). Уровень НСБ исследовали в сыворотке крови и ликворе в остром периоде заболевания (1–6 сутки) и на стадии ранней реконвалесценции (9–53 сутки). Контрольную группу составили 7 детей, переносивших острую респираторную вирусную инфекцию с синдромом менингизма. Исследование уровня NSE и белка S-100 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (ТЕСАН, Австрия) с использованием тест-систем фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007.

Результаты. В остром периоде уровень NSE в сыворотке крови в группе пациентов с судорогами значительно превышал показатели в группе детей без судорог, достигая в среднем $14,9 \pm 4,6$ нг/мл против $7,7 \pm 1,9$ нг/мл, и почти в 3 раза превышал содержание NSE в контрольной группе ($5,79 \pm 1,03$ нг/мл). Такая же закономерность наблюдалась при исследовании в сыворотке крови белка S-100 — содержание его в группе «1» в 1,3 раза превышало уровень в группе «2» ($164,2 \pm 47,5$ нг/л против $130,3 \pm 45,0$ нг/л), достоверно превышая контрольные показатели ($47,6 \pm 9,9$ нг/л). В стадии реконвалесценции содержание NSE в сыворотке крови в группе больных с судорогами снижалось до $9,79 \pm 1,32$ нг/мл, а в группе без судорог оставалось практически неизменным — $7,95 \pm 2,58$

нг/мл. При исследовании белка S-100 в динамике заболевания обнаружено, что несмотря на тенденцию к снижению, его уровень не достигал контрольных показателей и составил в группе «1» $157,0 \pm 25,6$ нг/л, в группе «2» — $95,8 \pm 20,6$ нг/л.

В ликворе в остром периоде заболевания обнаружено достоверное увеличение NSE в группе «1», достигавшее в среднем $0,99 \pm 0,11$ нг/мл по сравнению с уровнем в группе «2», составившим в среднем $0,52 \pm 0,07$ нг/мл. При этом уровень белка S-100 в группах различался незначительно: $374,0 \pm 151,1$ нг/л и $343,1 \pm 103,0$ нг/л для «1» и «2» групп соответственно. В стадии реконвалесценции в ликворе выявлено нарастание по сравнению с острым периодом как нейронспецифичной енолазы ($1,15 \pm 0,17$ нг/мл), так и белка S-100 ($451,7 \pm 263,2$ нг/л) в группе детей с судорогами. Данные о динамике НСБ в ликворе у пациентов без судорог получить не смогли, в связи с недостаточным числом повторных пункций у детей этой группы.

Анализ исходов ВЭ у детей первой группы показал, что у 25,8% процентов из них (8 из 31) сформировалась симптоматическая эпилепсия, остальные дети выздоровели, либо имели незначительные транзиторные неврологических проявления. При этом у детей, сформировавших симптоматическую эпилепсию, уже в остром периоде выявлены достоверно более высокий уровень НСЕ в сыворотке крови ($18,3 \pm 5,7$ нг/мл против $7,43 \pm 1,16$ нг/мл) и тенденция к увеличению уровня белка S-100 ($159,1 \pm 56,4$ нг/л против $108,2 \pm 22,7$ нг/л) по сравнению с остальными 23 детьми этой группы.

Выводы. Таким образом, в ходе настоящей работы выявлено значительное увеличение НСБ как в сыворотке крови, так и в ликворе у детей с наличием судорожного синдрома в остром периоде ВЭ, что, вероятно, указывает на более значительное повреждение мозговой паренхимы и требует более пристального катамнестического наблюдения за данной категорией пациентов. Установлено, что формирование симптоматической эпилепсии сопровождается более высокими показателями НСЕ в сыворотке крови в остром периоде заболевания, что может быть использовано с прогностической целью.

УРОВЕНЬ ИНВАЛИДИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

П. А. Любимова, Е. С. Монгалева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) — форма заболевания, при которой приступы продолжают, несмотря на адекватную противоэпилептическую терапию двумя ПЭП в виде монотерапии или в комбинации. Доля больных с ФРЭ варьирует от 20 до 30%. Неконтролируемые приступы и трав-

матизация влекут за собой высокий уровень инвалидизации. В период раннего детства эпилепсия часто сопровождается задержкой психомоторного развития. Данное исследование направлено на определение бремени эпилепсии по частоте и степени инвалидизации пациентов с ФРЭ.

Цель. Исследовать уровень инвалидизации у пациентов с ФРЭ.

Материал и методы. Дизайн исследования — открытое ретроспективное когортное исследование. Данная работа выполнена в сентябре 2022 — марте 2023 года на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 122011900530–8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией». В исследование включено 100 пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией, прооперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии в отделении функциональной нейрохирургии № 2 (зав. отд. к. м. н. Нездоровина В. Г.). Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с группой инвалидности: 1 группа — 1 группа инвалидности, соответственно 2 группа, 3 группа, 4 группа — не имели инвалидности.

Критерии включения: лица старше 18 лет, страдающие фокальной фармакорезистентной структурной эпилепсией. Критерии исключения: пациенты с генерализованной эпилепсией, детский возраст. Данные получены из медицинской документации, сбор данных осуществлялся методом интервью, изучены возраст дебюта эпилепсии и клиничско-демографические данные.

Результаты. Распределение по группам: 1 гр. — 3 (3/100; 3%), 2 гр. — 11 (11/100; 11%), 3 гр. — 10 (10/100; 10%), 4 гр. — 76 (76/100; 76%). Среди 100 пациентов, пролеченных во 2-м нейрохирургическом отделении, инвалидность имели 24% пациентов. Наибольшее численность отмечалась во 2 группе (11 пациентов), наименьшая — в 1 группе (3 пациента), 3 группа включала 10 пациентов.

Возрастной состав групп значимо не отличался: 1 группа — $28 \pm 6,5$ лет (минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 34 года), 2 группа — $35,5 \pm 8,8$ (минимальный возраст — 23 года, максимальный — 52 года), 3 группа — $36,7 \pm 7,2$ лет (минимальный возраст — 27 лет, максимальный — 43 года), группа пациентов без инвалидности — $30,7 \pm 7,9$ лет (минимальный возраст — 19 лет, максимальный — 54 года).

Гендерный состав групп также не имел значимых различий: в 1 группе — 66,6% мужчин, 33,3% женщин, во 2 группе — 54,5% мужчин, 45,5% женщин, в 3 группе — 40% мужчин, 60% женщин, среди пациентов без инвалидности 55,3% мужчины 44,7% женщин. Таким образом половозрастной состав пациентов в группах не имел существенной разницы.

Средняя продолжительность эпилепсии среди пациентов 1 группы составила $21 \pm 3,46$ года (минимальная продолжительность — 19 лет, максимальная продолжительность — 25 лет), среди пациентов из 2 группы — $26,18 \pm 10,5$ лет

(минимальная продолжительность — 10 лет, максимальная продолжительность — 41 год), среди пациентов из 3 группы $26,2 \pm 7,5$ лет (минимальная продолжительность — 17 лет, максимальная продолжительность — 33 года), у пациентов без инвалидности $19,5 \pm 8,9$ лет (минимальная продолжительность — 4 года, максимальная продолжительность — 38 лет). Таким образом наибольшая длительность эпилепсии наблюдается у пациентов со 2-й и 3-й группой инвалидности — $26,18 \pm 10,5$ и $26,2 \pm 7,5$ лет соответственно, наименьшая длительность эпилепсии у пациентов без инвалидности — $19,5 \pm 8,9$ лет.

Группа инвалидности значимо влияет на трудоустройство пациентов. В корте не трудоустроены 20 человек (20% от всей выборки)

Выводы. При фармакорезистентной эпилепсии четверть пациентов нейрохирургического профиля имеет инвалидность.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при длительном и неконтролируемом течении эпилепсии возрастает вероятность инвалидизации пациента. Хирургическое лечение является оптимальным выбором при фармакорезистентной эпилепсии. Неэффективное лечение значительно ухудшает качество жизни пациента и социальную активность, снижает трудовой потенциал. Важно понимать, что хирургическое лечение является наиболее перспективным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии.

ТРУДОВАЯ ЗАНЯТОСТЬ И ИНВАЛИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Е. С. Монгалева, П. А. Любимова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) — форма заболевания, при которой приступы продолжаются, несмотря на адекватную противоэпилептическую терапию двумя ПЭП в виде монотерапии или в комбинации. Данное заболевание значимо снижает трудовой потенциал пациентов, при длительном неконтролируемом течении влечет за собой инвалидизацию. Пациенты с ФРЭ в нейрохирургических стационарах представляют наиболее тяжелую когорту среди пациентов с эпилепсией с учетом длительного течения неконтролируемой эпилепсии. Однако, влияние эпилепсии на трудоспособность и инвалидизацию пациентов нейрохирургического профиля с ФРЭ исследовано недостаточно.

Цель. Исследовать влияние заболевания на трудовую занятость у пациентов с ФРЭ.

Материал и методы. Дизайн исследования — открытое ретроспективное когортное исследование. Данная работа выполнена в сентябре 2022 — марте 2023 года на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в рамках государственного

задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 122011900530-8 «Стратификация рисков, выбор оптимальной стратегии хирургического лечения и прогнозирование исходов у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией». В исследование включено 100 пациентов нейрохирургического профиля с фармакорезистентной эпилепсией, прооперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии в отделении функциональной нейрохирургии № 2 (зав. отд. к.м.н. Нездоровина В. Г.). Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с трудовым статусом: 1 группа — работающие пациенты, 2 группа — неработающие.

Критерии включения. Лица старше 18 лет, страдающие фокальной фармакорезистентной структурной эпилепсией. Критерии исключения: пациенты с генерализованной эпилепсией, детский возраст. Данные получены из медицинской документации, сбор данных осуществлялся методом интервью, изучены возраст дебюта эпилепсии и клиничско-демографические данные на момент дооперационного обследования. Использованы методы описательной статистики

Результаты. 1-ю группу составили 34 пациента (34/100; 34%), 2-ю — 66 пациентов (66/100; 66%). Возрастной состав в двух группах значимо не отличался: в 1 группе средний возраст составил $32,5 \pm 9,07$ лет (минимальный возраст — 19 лет, максимальный — 54 года), во 2 группе — $32,2 \pm 7,7$ лет (минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 51 год).

Половой состав также не имел значимых различий: 1 группа включала 14 женщин (41,2%) и 20 мужчин (58,8%), 2 группа — 32 женщины (48,4%) и 34 мужчины (51,6%).

Длительность заболевания преобладала во 2 группе — $23,7 \pm 9,6$ лет (минимальная длительность — 7 лет, максимальная — 42 года), в то время как в 1 группе была $18,0 \pm 7,9$ лет (минимальная длительность — 4 года, максимальная — 36 лет).

Из 100 пациентов, страдающих эпилепсией, отмечено 34 работающих и 66 неработающих пациентов.

Инвалидность была установлена у 16 человек. Среди лиц с 1-й (2 человека) и 2-й группами инвалидности (8 человек) не работал никто, с 3-й группой (6 человек) были трудоустроены только 2 человека. Средний возраст среди лиц с инвалидностью составил $34,6 \pm 7,7$ лет.

Выводы. Среди пациентов с фармакорезистентной эпилепсией нейрохирургического профиля почти в два раза больше нетрудоустроенных. Большинство пациентов нетрудоспособны ввиду неконтролируемого течения заболевания. При длительном стаже болезни пациенты нередко утрачивают трудоспособность, приобретают инвалидность, что может негативно влиять на их эмоциональную и социальную сферу жизни.

Хирургическое лечение может значительно стабилизировать состояние и улучшить качество жизни пациента, что позволит реализовать трудовой потенциал.

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Е. Р. Токарева

¹ — Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

² — ГБУЗС Севастопольская городская больница № 1 им. Н. И. Пирогова, Севастополь, Россия

Введение. В настоящее время рассеянный склероз и эпилепсия коррелируют с повышенной заболеваемостью, инвалидностью и требуют поиска новых диагностических и терапевтических алгоритмов. При сочетании вышеупомянутых заболеваний отмечается высокий риск неврологических осложнений и смертности, поэтому индивидуальный подход и поиск прогностических маркеров является приоритетным направлением в исследованиях.

Цель исследования. Выделить структурные и функциональные изменения у пациентов при эпилепсии с рассеянным склерозом посредством магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии.

Материалы и методы. В исследовании был проведен ретроспективный анализ историй болезни 10 пациентов с рассеянным склерозом и эпилепсией за период 2015–2023 годы в Городской больнице № 1 им. Пирогова, в поликлинике № 5, неврологическом отделении филиала № 2 (г. Севастополь). Под катamnестическим наблюдением находились пациенты, которые получали регулярное стационарное, амбулаторное обследование и лечение по основным диагнозам: G 35.0, G40.1, G 40.2. Для сбора и анализа данных использовались общеклинические методы исследования, инструментальные методы, которые включали магнитно-резонансную томографию (МРТ) и электроэнцефалографию (ЭЭГ). Статистическую обработку данных, полученных в процессе исследования, проводили с помощью компьютерного пакета STATISTICA. Определение основных статистических характеристик: среднее, ошибка среднего и стандартное отклонение осуществляли в разделе описательной статистики. При сравнении статистических совокупностей использовали параметрические и непараметрические методы исследования. Исследования проводились в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации (июнь 1964 г., с изменениями 2013 г.), Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), соответствуют требованиям Добросовестной лабораторной практики (GLP), а также законодательству Российской Федерации.

Результаты исследования. Среди обследованных пациентов количество мужчин преобладало над количеством женщин, средний возраст начала заболевания рассеянным склерозом был $30,5 \pm 1,5$ лет, эпилепсией — $33,7 \pm 1,5$ лет. У 6 пациентов мужского пола дебют рассеянного склероза состоялся в среднем за $4,3 \pm 1,5$ года до начала эпилепсии. У 60% пациентов эпилептические приступы

сопровождались вторичной генерализацией, у 40% пациентов регистрировались эпизоды серийного и статусного течения. Самый частый тип приступов у обследованных пациентов — вторично-генерализованные — 40%, сложные парциальные — 40% случаев, 20% простые абсансы. Типы течения рассеянного склероза: 60% — вторично прогрессирующее, 20% — высокоактивный (ВАРС), 20% — ремиттирующе-рецидивирующее.

В нашем исследовании наиболее часто определялись очаги округлой формы патологического МР-сигнала на T1 и T2-взвешенных изображениях. У 6 пациентов (60%) определялись очаги сливного характера. Накопление контраста наблюдалось у 5 пациентов (50%). Проведена оценка локализации очагов, выявлено, что наиболее часто очаги демиелинизации были локализованы в типичных для рассеянного склероза зонах. У 7 пациентов (70%) очаги локализовались перивентрикулярно, у 3 (30%) в субкортикальной зоне, а инфратенториально лишь у 1 (10%). Отдельно рассматривалось юстакортикальное расположение очагов, как предиктор развития эпилептического процесса, отмечались у 8 обследованных (80%). Средний диаметр очагов у мужчин составлял $11,8 \pm 2,5$ мм, у женщин $-15,5 \pm 2,5$ мм. У 4 (40%) пациентов отмечалась наружная гидроцефалия, не реагирующая на проводимую терапию.

В нашем исследовании выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности наблюдалась у 2 (20%) больных рассеянным склерозом, у одного из них основной ритм не прослеживался в течении нескольких обследований. В 7 (70%) случаях наблюдаемые электрофизиологические изменения заключались в очаговом замедлении с изолированными или сгруппированными диффузными тета-волнами с преобладающей двусторонней лобно-височной локализацией. Зарегистрировано региональное замедление ритма, оно отмечалось у 4 (40%) пациентов. Отчетливая реакция активации при открывании закрывании глаз наблюдалась у 6 (60%) пациентов. Реакция усвоения ритма была у 9 (90%) обследованных, дезорганизация фоновой ритмики при гипервентиляции наблюдалась у 5 (50%) пациентов. Пики биоэлектрической активности у пациентов рассеянным склерозом в бодрствовании были зарегистрированы у 6 (60%) человек. Острые волны у пациентов с ВАРС рассеянным склерозом отмечались у 4 (40%) человек. В исследовании частые отклонения на ЭЭГ состояли из диффузной асинхронной тета-активности и медленной ритмичной синхронной активности у пациентов мужского пола. Интериктальная эпилептиформная активность преимущественно отмечалась у пациентов женского пола и не коррелировала с их клиническим состоянием.

Заключение. Предварительные данные нашего исследования свидетельствуют о том, что эпилепсия при рассеянном склерозе развивается часто при наличии структурных поражений головного мозга, демонстрирует сложный патогенез, плохо поддается терапии, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает целесообразность изучения для разработки научно обоснованных

лечебных подходов. С открытием новых патологических паттернов, характерных для этой категории пациентов, предполагается, что ЭЭГ (сгруппированные диффузные тета-волны с преобладающей двусторонней лобно-височной локализацией в межприступном периоде и комплексы пик-волн в иктальном периоде и асинхрония ритма) и МРТ головного мозга с преобладанием юстагломерулярных очагов, формируются алгоритмы к более персонализированной диагностике и лечению. У пациентов с рассеянным склерозом очаги необходимо рассматривать, как предиктор эпилептиформной активности и рекомендовать динамическое наблюдение.

МИГРЕНЬ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Л. Р. Дашдамирова

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им.
И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение. Мигрень является одной из наиболее частых форм первичных головных болей (ГБ) у взрослого населения. Данный вид ГБ также преобладает у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и генетической тромбофилией (ГТ). Учитывая высокую частоту пациентов с мигренью в практике врача-невролога, а также возможные её осложнения, весьма актуальной задачей является раннее выявление маркеров мигрени, ассоциированной с патологией свертывающей системы.

Цель исследования. Установление клинических особенностей мигрени при АФС и ГТ.

Материал и методы. Объектом исследования являлись 55 женщин (средний возраст $37,9 \pm 10$ лет), страдающих мигренью. Основную группу ($n = 23$) составили пациенты с мигренью на фоне АФС и ГТ. Группу сравнения ($n = 32$) — пациенты с мигренью. Проводилась клиническая оценка, включающая анализ характеристик болевого синдрома, анамнеза заболевания, акушерско-гинекологического и наследственного анамнеза. Сравнение групп проводилось с помощью U-критерия Манна — Уитни для количественных переменных и с помощью критерия Хи-квадрат для номинативных переменных.

Результаты исследования. Установлено, что у пациенток с мигренью на фоне АФС/ГТ приступы отмечались реже ($3,4 \pm 4,1$ против $11,4 \pm 10,6$ приступов в год, $p < 0,0001$), возраст дебюта мигрени был раньше ($16,6 \pm 8,7$ против $24,3 \pm 11,2$ лет, $p = 0,006$), более низким оказался балл по шкале МИДАС (Migraine Disability Assessment) ($23 \pm 32,6$ против $70,3 \pm 61$, $p = 0,0009$). Эта группа отличалась более высокой частотой самопроизвольных абортов на сроке до 10 недель ($30,4\%$ против $6,3\%$, $p = 0,035$), задержкой развития плода ($43,5\%$ против $3,1\%$, $p = 0,0006$) и наличием 2 и более выкидышей в анамнезе ($47,8\%$ против 0% , $p = 0,0001$). Различий между группами в отношении характеристик мигренозного приступа, характера провоцирующих факторов, семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, ответа на терапию препаратами обнаружено не было.

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о том, что ранний возраст дебюта мигрени в сочетании с низкой частотой приступов и наличием отягощенного акушерского анамнеза в виде задержки развития плода, привычного невынашивания беременности, самопроизвольных выкидышей на ранних

сроках являются маркерами мигрени, ассоциированной с гиперкоагуляционным синдромом.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИММУННОГО СОСТОЯНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ

А. А. Кармирян¹, Ю. В. Бобрик²

¹ — ГБУЗРК Керченская городская больница № 3, Керчь, Россия

² — Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия

В мире отмечается высокий уровень заболеваемости хронической мигренью (ХМ) среди лиц молодого возраста. Сцепленные с ней социально-экономические последствия и недостаточная эффективность лечения мигрени определяют актуальность проблемы. Считается, что блокада оксидативного стресса и снижение активации воспалительного ответа может ослабить выраженность клинических симптомов и улучшить долгосрочные результаты у пациентов с ХМ, что подтверждено рядом клинических исследований. В этом контексте значительную терапевтическую ценность представляет озонотерапия, обладающая многочисленными плейотропными эффектами и обеспечивающая как мощное антиоксидантное, так и противовоспалительное действие.

Целью исследования. Целью нашего исследования была оценка влияния озонотерапии на некоторые показатели оксидантного и иммунного статуса у пациентов с хронической мигренью.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 98 пациентов с верифицированной, согласно классификационным критериям МКГБ-3 бета, ХМ с аурой и без ауры (женщины — 85 (86,7%), мужчины — 13 (13,3%); средний возраст — 41,2 лет, обратившихся за специализированной помощью по поводу головной боли. Все пациенты с ХМ были разделены на 2 группы: основная группа (ОГ) — 48 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии проводили озонотерапию; группа сравнения (ГС) — 50 пациентов, получающие стандартную терапию.

Все пациенты получали стандартную терапию. Пациентам ОГ проводили озонотерапию. Всем больным до и после восстановительной терапии проводилось исследование малонового диальдегида (MDA), общей антиоксидантной способности (ТАС), глутатионпероксидазы (GPx) и интерлейкина (IL)-6 в плазме крови. Для объективизации средней интенсивности ГБ была применена визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с баллами от 0 (боли нет) до 10 (боль максимально выражена), при этом отсутствие ГБ определяли при наличии ≤ 4 баллов, слабую ГБ — от 4,1 до 4,4 баллов, умеренную ГБ — от 4,5 до 7,4 баллов, выраженную — $\geq 7,5$

баллов. На первом этапе средняя интенсивность ГБ оценивалась при включении пациентов в исследование, а на втором этапе проводили сравнительную оценку базовых баллов по ВАШ у пациентов ОГ и ГС и отслеживали их в динамике: в ОГ на протяжении 6 месяцев после завершения курса процедур системной озонотерапии; в ГС на протяжении 6 месяцев после второго визита.

На втором этапе исследования для адекватной оценки клинических эффектов озонотерапии нами также проведен сравнительный анализ базовых значений индекса головной боли (ИГБ)

Проведение статистической обработки и анализа результатов, выполнены с использованием программы STATISTICA 8.0.

Результаты. На фоне озонотерапии у пациентов с ХМ в плазме крови статистически значимо снизился уровень MDA ($с\ 3,0 \pm 2,1$ до $0,9 \pm 0,6$ мкмоль/л, $p < 0,001$) и статистически значимо возросли уровни TAS ($с\ 306,3 \pm 18,7$ до $365,9 \pm 18,1$ нмоль/мл, $p = 0,036$) и GPx ($с\ 30,2 \pm 3,8$ до $50,8 \pm 5,7$ ЕД/мл, $p = 0,003$). В КГ уровни маркеров ОАС существенно не изменились. Показатель IL-6 в плазме крови статистически значимо снизился на фоне озонотерапии ($с\ 5,7 \pm 0,9$ до $2,9 \pm 0,8$ пг/мл, $p = 0,003$), при этом в КГ наблюдалась направленность к снижению, однако не достигающая уровня статистической значимости ($с\ 5,5 \pm 0,8$ до $4,6 \pm 0,7$ пг/мл, $p = 0,621$).

Согласно полученным данным, через 3 месяца после завершения курса озонотерапии статистически значимое снижение ИГБ относительно базового регистрировалось в обеих группах. При этом количественно снижение этого показателя в ОГ было более существенно по сравнению с ГС ($-0,55$ против $-0,25$, $p = 0,002$). Через 6 месяцев после завершения курса озонотерапии ИГБ в ОГ оставался стабильным относительно зафиксированного через 3 месяца ($0,43$ [0,36; 0,45] против $0,42$ [0,37; 0,43] соответственно, $p = 0,846$). В ГС выявлена лишь тенденция к повышению ИГБ от $0,61$ [0,55; 0,63] до $0,72$ [0,63; 0,76] ($p = 0,787$).

Через 3 месяца после завершения курса озонотерапии в ОГ выявлено статистически значимое снижение СИБ ГБ по ВАШ на $75,8\%$ — $с\ 7,5$ [7,1; 8,3] до $3,5$ [2,5; 4,2] баллов ($p = 0,001$), в то время как в ГС этот показатель незначительно снизился $с\ 7,7$ [7,3; 8,5] до $6,9$ [6,3; 7,5] баллов. Динамика СИБ ГБ по ВАШ, естественно, была более значимой в ОГ: $-4,0$ [-4,6; -4,1] баллов против $-0,8$ [-1,0; -1,0] в ГС баллов ($p < 0,001$).

Таким образом, добавление озонотерапии к стандартному лечению у пациентов с мигренью сопровождалось статистически значимым купированием клинических проявлений заболевания, снижением выраженности оксидативного стресса и активности маркера воспаления.

ПРИМЕНЕНИЕ ИДЕБЕНОНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГЕНТИНГТОНА

Г. А. Аникин¹, С. В. Котов¹, А. Ш. Латыпов¹, Е. В. Проскурина¹,
И. А. Василенко¹, О. П. Сидорова¹, Д. В. Кассина¹, А. В. Поляков²,
А. С. Котов¹

¹ — ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

² — ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

Болезнь Гентингтона — наследственное заболевание, обусловленное увеличение ЦАГ-повторов в гене, кодирующем белок гентингтин, в результате чего происходит накопление в клетках преимущественно головного мозга патологического белка с увеличением в нем количества глутаминовой кислоты. Поражается преимущественно хвостатое ядро, но атрофируется также и кора головного мозга, что приводит к когнитивным нарушениям у больных. Накопление патологического белка гентингтина в клетках головного мозга приводит к нарушению функции митохондрий, развитию вторичной митохондриальной недостаточности. Поэтому применение энерготропных препаратов (специфические антиоксиданты, вещества, эффекты которых направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции и восстановление энергосинтезирующей функции клетки) может оказать положительный эффект. К таким препаратам относится идебенон — синтетический аналог коэнзима Q_{10} , имеющий более короткую боковую цепь и поэтому легче проникающий через гематоэнцефалический барьер. Было проведено мульти-центровое исследование по влиянию идебенона на двигательные нарушения при болезни Гентингтона, которое не показало уменьшения хореического гиперкинеза у больных по сравнению с контрольной группой. Но не было проведено оценки влияния идебенона на когнитивные расстройства у больных, хотя в других исследованиях показано положительное влияние идебенона на когнитивные функции при болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания и при хронической ишемии головного мозга. Q_{10} представляет собой второй комплекс дыхательной цепи митохондрий. При болезни Гентингтона с использованием различных методов выявляются митохондриальные нарушения. Суточная потребность Q_{10} составляет 500 мг. Приводим клиническое наблюдение применения препарата идебенона у пациентки 44 лет с болезнью Гентингтона.

Материалы и методы. Пациентка 44 лет с болезнью Гентингтона. Диагноз подтвержден методом ДНК-диагностики в МГНЦ. Митохондриальные нарушения исследовались с помощью анализа активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методике, предложенной A.G.E. Pearse, модифицированной Р. П. Нарциссовым. Для оценки митохондриальных нарушений также определяли уровень лактата в крови до еды и через 1 час после

нагрузки углеводами. Использовали анализатор газов крови ABL800 FLEX для исследования уровня лактата в цельной гепаринизированной крови амперометрическим, энзиматическим методом с применением субстратспецифического электрода.

Степень тяжести хореического гиперкинеза оценивали по Унифицированной шкале оценки болезни Гентингтона (УШБГ, Unified Huntington's Disease rating scale). Когнитивные функции у больных оценивали по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Больная 44 лет обратилась с жалобами на насильственные движения и снижение памяти. Заболела 4 месяца назад. При осмотре отмечался хореический гиперкинез 5 баллов по шкале УШБГ. Сухожильные рефлексы оживлены, равномерные. Патологических рефлексов не было. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую пробу выполняла точно. Когнитивные нарушения по шкале MMSE — 25 баллов (в норме 28–30 баллов). Была проведена молекулярная диагностика для выявления увеличения числа ЦАГ-повторов в гене гентингина (НТТ). В одном из аллелей выявлен 41 повтор при нормальном значении до 35 включительно. Во втором аллеле было нормальное значение ЦАГ-повторов, равное 18. Была проведена оценка активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови. Активность СДГ (II комплекс дыхательной цепи митохондрий) была компенсаторно повышена. Показатель составил 20,1 гранул/лимфоцит при нормальном значении до 19 гранул/лимфоцит. Активность альфа-ГФДГ, отражающей жировой обмен в митохондриях была существенно снижена до 6,4 гранул/лимфоцит при нормальном значении от 9 гранул/лимфоцит. Также оценивали обмен аминокислотного обмена в митохондриях. Активность ГДГ оказалась сниженной до 5 гранул/лимфоцит при нормальном значении от 9 гранул/лимфоцит. Углеводный обмен в митохондриях был также нарушен. Активность ЛДГ составила 7 гранул/лимфоцит при нормальном значении от 10 гранул/лимфоцит. Уровень лактата в крови оказался в пределах нормальных значений до 2,2 ммоль/л. До еды он составил 1,8 ммоль/л, после нагрузки углеводами — 2,2 ммоль/л.

Учитывая клиническую картину (наличие хореического гиперкинеза и когнитивных расстройств) и увеличение ЦАГ-повторов в гене гентингина (НТТ) у пациентки, была диагностирована болезнь Гентингтона. Так как у больной были выявлены митохондриальные нарушения с компенсаторным повышением активности сукцинатдегидрогеназы, фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий, был назначен идебенон в дозе 90 мг в сутки. При обследовании через 2 месяца при оценке когнитивных функций по шкале MMSE показатель увеличился на 3 балла и составил 28 баллов. Через 1,5 года от начала лечения (почти через 2 года от начала заболевания) показатель увеличился еще на 1 балл и составил 29 баллов, что является нормальным значением. Больная также была осмотрена еще через год (3 года от начала заболевания и почти 2,5 года от

начала лечения). Отмечалось увеличение хореического гиперкинеза до 9 баллов и некоторое снижение когнитивных функций до 27 баллов.

Обсуждение. Представлена пациентка с диагностированной болезнью Гентингтона на ранней стадии. У больной выявлены вторичные митохондриальные нарушения с компенсаторным повышением активности фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий. Учитывая эти данные, для коррекции когнитивных расстройств был назначен идебенон. Значительный положительный эффект отмечался уже через 2 месяца от начала лечения. Через 1,5 года он сохранялся, когнитивные функции даже улучшились до нормальных значений по шкале MMSE. Тем не менее, заболевание неуклонно прогрессировало, и через 2,5 года когнитивные функции несколько ухудшились, но не достигли уровня, наблюдаемого до назначения препарата идебенона. При этом двигательные расстройства увеличились. Несмотря на то, что не удалось сохранить достигнутый максимальный эффект на длительное время, полученный результат показывает положительное влияние идебенона на когнитивные функции у пациентки с болезнью Гентингтона.

Заключение. Таким образом, у пациентки с болезнью Гентингтона отмечен положительный эффект идебенона на когнитивные функции у пациентки с болезнью Гентингтона. Такой эффект был достигнут при раннем назначении препарата, небольшой длительности заболевания. Несмотря на то, что удалось значительно улучшить когнитивные функции, тем не менее заболевание прогрессировало, увеличивался хореический гиперкинез и на 3-м году лечения эффект на когнитивные функции был менее существенным. Так как болезнь Гентингтона является наследственным заболеванием с установленным геном, ответственным за развитие заболевания, только разработка генотерапии позволит остановить прогрессирование болезни. Такие исследования в настоящее время проводятся. Тем не менее как дополнительная терапия идебенон может быть назначен для коррекции когнитивных расстройств и улучшения качества жизни больных.

ОСОБЕННОСТИ НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Х. М. Муталиева, М. А. Гельпей, З. А. Гончарова

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание нервной системы, которое сочетает в клинической картине «моторные» и «немоторные» проявления. Одним из наиболее частых немоторных проявлений (БП) является боль, вызывающая выраженный дискомфорт и значительное снижение качества жизни (КЖ) пациентов. Болевые

расстройств часто рассматриваются как источники стресса, которые оказывают негативное влияние на адаптацию и провоцирует развитие депрессивных расстройств. В среднем на боль различного характера, разной продолжительности и локализации жалуются 83% пациентов с БП. Болевые феномены весьма разнообразны по своим характеристикам и могут появиться в любой стадии БП, изменяя свой характер и локализацию на протяжении заболевания. Многие пациенты жалуются на болезненные ощущения, чувство дискомфорта, жжение, онемение, парестезии в конечностях, в области спины и в суставах на всем протяжении заболевания. Часто болевые ощущения нивелируют другие проблемы, связанные с БП, и являются ведущей жалобой. По данным исследований, выраженность болевого синдрома (БС) находится в прямой зависимости от стадии и длительности заболевания. Клинически значимым немоторным симптомом (НМС) при БП является нарушение качества сна, характеризующееся постоянной повышенной сонливостью в течение дня или короткими засыпаниями без предшествующей сонливости. По данным литературы, сонливость в течение дня встречается у 15–75% (в среднем у 50%) больных. Встречаемость гиперсомнии у пациентов с БП превышает ее частоту в аналогичной возрастной популяции. Диагностика приступов засыпания при БП клинически затруднена из-за нарушения их субъективного осознания пациентами. Причинами развития гиперсомнии предполагаются нарушения ночного сна (синдром апноэ во сне, периодические движения ног во сне), прием препаратов с седативным эффектом, дофаминергическая терапия. Повышенная сонливость может наблюдаться на фоне приема всех дофаминергических препаратов. Отмечена ассоциация гиперсомнии с более быстрым присоединением падений, вероятностью появления галлюцинаций, прогрессированием когнитивных расстройств. Несмотря на связь гиперсомнии с нарушениями повседневной активности пациентов с БП, значимость гиперсомнии в клинической практике часто недооценивается.

Цель. Оценить выраженность НМС (нарушение качества сна, болевой синдром) у пациентов с БП в зависимости от формы и стадии и продолжительности заболевания.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 года по август 2023 года. В обследовании принимали участие 84 пациентов (66 женщин, 28 мужчин) с диагнозом БП, с установленным по критериям Международного общества по изучению расстройств движений (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015). Возраст пациентов с БП варьировал от 45 до 85 лет (средний возраст — 66 ± 15 лет). Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра. Все больные с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III). В зависимости от стадии заболевания 1 стадия отмечалась у 18 пациентов, 2 стадия — 43 больных, 3 стадия — 21 пациента, 4 стадия — 2 пациента. В зависимости от формы заболевания: акинетико-

ригидную (АР) форму имели 41 пациента; ригидно-дрожательную (РД) форму 38 человек, со смешанной формой БП было 5 человек. Для выявления и оценки выраженности НМС использовались специальные шкалы, созданные Европейской ассоциацией БП: опросник НМС (Non-motor Symptoms Survey, NMSS) и анкета НМС (PD NMS Questionnaire). Для оценки выраженности боли использовали визуальную аналоговую шкалу ВАШ. Нейropsychологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Для оценки качества сна применялась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнительного анализа использовался критерий Манна — Уитни. Вычисляли средние величины M , среднюю ошибку стандартного отклонения m , вероятность различия p . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. Жалобы на боли предъявляли 37 (45%) пациентов. На первой и четвертой стадиях частота встречаемости болевого симптома составила 44%, на второй — 35%, на третьей — 67%. В то же время, при разделении пациентов по форме заболевания не было выявлено значимой разницы выявления болевого синдрома: при АР форме — 46,2% (14 из 26 пациентов), при РД — 45,3% (24 из 53 пациентов). При анализе связи выявленного болевого симптома с выраженностью других НМС была установлена значимая корреляционная связь ($r = 0,24$, $p \geq 0,01$). Не было выявлено значимой зависимости боли от возраста, пола пациентов и продолжительности заболевания. Нарушение сна отмечалось у 65 пациентов с БП. Перманентная дневная сонливость (без приступов засыпания) выявлена у 54 (65%) пациентов, проявлялась ощущением сонливости в течение дня, усиливающимся в ситуациях, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездках в транспорте). Больные с приступами засыпания отличались большей выраженностью когнитивных нарушений. Пациенты с постоянной сонливостью и эпизодами засыпаний отличались большей степенью ухудшения КЖ. Выявлена слабая статистически значимая корреляционная связь между постоянной сонливостью и депрессией ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Обращает внимание, что в зависимости от стадии инсомния чаще встречалась при АР форме у (34%), гиперсомния — при РД форме (28%).

Заключение. НМС встречаются у всех пациентов при БП, их клиническая характеристика разнообразна. По мере прогрессирования заболевания, увеличения его продолжительности, нарастания двигательного дефекта возрастает и выраженность НМС, что в значительной степени влияет на КЖ пациентов. При этом влияние выраженности комплекса НМС на показатель

КЖ оказывается более значимым, чем влияние моторных симптомов. БС, как один из частых и стойких дезадаптирующих проявлений БП, встречается часто и существенно осложняет течение болезни. Наличие БС может быть критерием недостаточной эффективности противопаркинсонической терапии. Поэтому обследование пациентов с БП должно включать не только оценку основных двигательных симптомов БП, но также выявление и выяснение природы БС. Нарушения сна и бодрствования являются клинически значимыми НМС БП. В связи с недооценкой этих расстройств, а также степени их негативного влияния на КЖ пациентов с БП более чем в половине случаев они не диагностируются и, соответственно, остаются без адекватной терапии, соответственно, требуют дальнейшего уточнения и разработки дифференцированного подхода к терапии.

ГЕМИФАЦИАЛЬНЫЙ СПАЗМ: ВОПРОСЫ КЛИНИКО-ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПИРОВАНИЯ

Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев, А. Н. Жучок

ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
МЗ РБ, Минск, Беларусь

Введение. Гемифациальный спазм (ГФС) представляет собой пароксизмальный гиперкинетический синдром с вовлечением мускулатуры, иннервируемой лицевым нервом, преимущественно по гемитипу. В основе развития заболевания лежит сдавление порции лицевого нерва (как правило, проксимального отдела корешка) ветвью преимущественно задней или передней нижней мозжечковых артерий. Другими возможными этиологическими факторами возникновения ГФС являются рассеянный склероз, инфаркт головного мозга стволочной локализации, нейробореллиоз, травматическое поражение лицевого нерва, опухоли мостомозжечкового угла, энцефалит. Важно подчеркнуть, что к часто встречаемым коморбидным заболеваниям относятся артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга.

Одним из приоритетных направлений в лечении ГФС является повторное введение препаратов ботулотоксина типа А (БТА) в вовлеченные в гиперкинез мышцы-мишени. Максимальный эффект в таких случаях развивается через 2–3 недели и сохраняется на протяжении 3–6 месяцев. При выявлении невро-васкулярного конфликта возможно выполнение оперативного вмешательства (микроваскулярной декомпрессии лицевого нерва), при котором эффективность лечения может достигать 85%. Фармакотерапия ГФС заключается в применении противоэпилептических препаратов, таких как карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевая кислота, клоназепам, миорелаксантов центрального действия (баклофен).

Учитывая полиэтиологичность заболевания, вариабельность клинической картины, частое наличие коморбидной патологии, подходы к лечению ГФС

требуют дальнейшей разработки и совершенствования с целью достижения максимального эффекта и повышения качества жизни пациентов.

Цель. Повысить эффективность лечения пациентов с ГФС путем установления ведущих клиничко-этиопатогенетических фенотипов заболевания.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пациенты с верифицированным диагнозом «гемифациальный гемиспазм», наблюдавшиеся в Минском городском кабинете по лечению мышечных дистоний учреждения здравоохранения «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» за период с 2008 по 2023 гг. В соответствии с результатами неврологического осмотра с детальным описанием вовлеченных в гиперкинез мышц и признаков слабости лицевой мускулатуры, а также данных МРТ головного мозга, акустических стволовых вызванных потенциалов, вестибулометрии, осмотров отоларинголога, психотерапевта были выделены следующие фенотипы заболевания:

- «классический» подтип — с равномерным вовлечением в гиперкинез мышц лица по гемитипу»;
- подтип с наличием сопутствующей слабости лицевой мускулатуры на пораженной стороне;
- подтип с преимущественным вовлечением в гиперкинез мышц верхней половины лица без дополнительных симптомов;
- подтип в сочетании с гипертонусом мышц лица;
- подтип с сопутствующими симптомами вовлечения других нервов мостомозжечкового угла.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета таблиц Microsoft Excel 2021. Количественные данные представлены в виде абсолютных значений, процентов и долей.

Результаты. Проанализированы данные 58 пациентов с верифицированным диагнозом гемифациального спазма, из них 46 (79,3%) женщин и 12 (20,7%) мужчин. Средний возраст составил $57,8 \pm 12,6$ года. Заболевание имело строго односторонний характер с левосторонней локализацией процесса у 36 пациентов (62,1%), с правосторонней локализацией — у 21 пациента (36,2%); у 1 пациента (1,7%) был двухсторонний гемифациальный спазм. Классический вариант течения заболевания отмечен у 34 пациентов (58,6%). Преимущественное вовлечение в гиперкинез мышц верхней половины лица наблюдалось у 6 пациентов (10,3%). ГФС сочетался с симптомами слабости лицевой мускулатуры у 12 пациентов (20,7%). Сопутствующий гипертонус мышц лица отмечен у 4 пациентов (6,9%). В 2 случаях (3,5%) основные проявления заболевания сочетались с симптомами вовлечения других нервов мостомозжечкового угла (тройничного и вестибулярного).

В соответствии с данными нейровизуализационных исследований нейроваскулярный конфликт обнаружен у 3 пациентов (5,2%). Из них в 2 случаях отмечалось вовлечение в патологический процесс передней нижней мозжечковой артерии,

в 1 случае — задней нижней мозжечковой артерии. Режим Fiesta выполнен только у 12 пациентов (20,7%), при этом для диагностики нейроваскулярного конфликта необходим специально обученный специалист МРТ. Опухоли и арахноидальные кисты мостомозжечкового угла выявлены у 2 пациентов (3,4%). В оставшихся 53 случаях (91,4%) этиологические факторы для развития гемифациального спазма установлены не были. Коморбидная патология наиболее часто была представлена следующими заболеваниями: артериальная гипертензия — у 22 пациентов (37,9%), стенозирующий атеросклероз прецеребральных артерий — у 10 пациентов (17,2%), гипотиреоз — у 5 пациентов (8,6%), сахарный диабет — у 2 пациентов (3,5%).

С учетом установленного фенотипа осуществлялась коррекция лечения. При подтипе 4 увеличивалась доза БТА на однократное введение, при подтипе 2 осуществлялось уменьшение дозы БТА и выбирались дополнительные точки на противоположной стороне лица. В случае подтипа 3 отмечен эффект от введения БТА в дополнительные точки на стороне гиперкинеза. В зависимости от степени выраженности клинических проявлений поражения тройничного и вестибулярного нервов, наличия фенотипа со слабостью лицевой мускулатуры, данных МРТ в режиме Fiesta совместно с нейрохирургом определялись показания к оперативному вмешательству для эндоскопической декомпрессии заинтересованных нервов.

Заключение. Стратификационный подход с определением ведущих клинко-этиопатогенетических подтипов гемифациального спазма позволяет усовершенствовать существующую тактику лечения заболевания путем оптимизации отбора пациентов как к введению ботулотоксина типа А, так и к оперативному вмешательству. Выделение фенотипов гемифациального спазма с разным объемом и характером вовлечения лицевой мускулатуры является основополагающим моментом при расчете и дальнейшей коррекции необходимой дозы ботулотоксина типа А, благодаря чему удастся достичь максимального эффекта при значительном снижении вероятности развития нежелательного действия препарата. Наличие фенотипа с вовлечением нервов мостомозжечкового угла предполагает привлечение к оказанию медицинской помощи не только невролога и нейрохирурга, но и оториноларинголога, вестибулолога, психотерапевта с целью купирования имеющихся сопутствующих симптомов (головокружение, ушной шум, координаторные нарушения, тревога). Стратегия фенотипирования гемифациального спазма требует дальнейшей разработки и совершенствования путем дополнительного анализа имеющихся клинко-анамнестических и инструментальных данных, учета сопутствующей терапевтической патологии, что ляжет в основу разработки дифференцированного алгоритма к ведению пациентов с данным заболеванием.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИЯМИ НЕСУИЦИДАЛЬНОГО САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ

И. Н. Мишин, Г. В. Кустов, С. Б. Попова, Н. И. Войнова, М. С. Зинчук

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) — это преднамеренное нарушение целостности тканей тела без суицидальных намерений и в социально неприемлемых целях. В последние десятилетия данное состояние активно изучается в связи с подтверждаемой результатами многочисленных исследований связи между НССП и суицидальными попытками.

Прогресс в данной области затруднен тем, что НССП представляют собой не единое расстройство, но спектр состояний, отличающихся не только методами нанесения самоповреждения, но и мотивами, побуждающими индивидов их практиковать. Было разработано несколько классификаций функций НССП, наибольшее распространение из которых получили модели Nock and Prinstein (2007) (инструмент изучения Self-Injurious Thoughts and Behaviors Interview — SITBI) и Klonsky and Glenn (2009) (Inventory of Statements About Self-injury — ISAS). Согласно последней из моделей, функции НССП разделяются на интерперсональные (межличностные) и интраперсональные (внутриличностные), при этом каждая из функций является суммой подфункций (например, Антидиссоциация, Регуляция Аффекта, Маркирование Дистресса и т. д.). Мы предположили, что пациенты с различными функциями будут отличаться по своему клиническому профилю.

Цель исследования. Целью нашей работы было изучение клинического профиля русскоязычных пациентов с различными функциями несуйцидального самоповреждающего поведения.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ и включало обследование 614 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и НССП. Критериями исключения были: первичные психотические расстройства, текущие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, когнитивный дефицит, препятствующий пониманию вопросов интервьюера и опросников. Все пациенты осматривались психиатром для установления диагноза в соответствии с критериями МКБ-10. Затем все подходящие под критерии исследования пациенты заполнили Опросник утверждений о самоповреждениях (ISAS) и были опрошены исследователем

для сбора основной социально-демографической информации и данных о суицидальных мыслях и поведении. Личностный профиль исследовался с помощью Модифицированного 36-пунктового личностного опросника для ДСМ-5 и МКБ-10 (Modified 36-Item Personality Inventory for DSM-5 and ICD-11 Brief Form Plus-Modified — PID5BF + M). Для оценки отрицательного и положительного подкрепления использовался соответствующий раздел интервью SITBI.

Результаты. В исследование было включено 614 пациентов с НССП: 543 (88,4%) женщины, средний возраст составил 24,86 (7,86) года. Наиболее частыми диагнозами были аффективные расстройства (биполярное расстройство — 26,1%; депрессивное расстройство — 26,9%) и расстройства личности (26,4%). У пятидесяти пяти (9,0%) пациентов было диагностировано более одного психического расстройства. Распространенность попыток самоубийства в течение жизни составила 44,7%.

Наиболее распространенными функциями НССП были «Регуляция аффекта» (96,1%), «Самонаказание» (87,1%), «Маркирование дистресса» (78,8%), «Антисуицид» (75,9%) и «Антидиссоциация» (72,6%). К редким функциям в нашей выборке относились «Месть» (19,4%) и «Соответствие сверстникам» (11,9%).

Совокупность внутриличностных мотивов к нанесению самоповреждений имела значимую слабую положительную корреляцию с показателем депрессии по шкале Бека ($r = 0,34$) и отрицательную значимую слабую корреляцию с возрастом ($r = -0,39$). Значительные слабые положительные корреляции были обнаружены между внутриличностными функциями НССП и такой личностной чертой как психотизм.

Внутриличностные функции НССП значимо положительно коррелировали с НССП в предшествующие 12 месяцев ($r = 0,30$), количеством методов НССП ($r = 0,41$), а также субъективной убежденностью в вероятности повторения НССП в будущем ($r = 0,35$). Межличностные функции имели значительную положительную корреляцию как с отрицательным ($r = 0,40$), так и с положительным социальным подкреплением ($r = 0,42$).

Заключение. Тремя наиболее распространенными внутриличностными функциями НССП у пациентов с суицидальными мыслями были «Регуляция аффекта», «Самонаказание» и «Антисуицид», а межличностными функциями были «Маркирование дистресса», «Забота о себе» и «Межличностное влияние». У людей с непсихотическими психическими расстройствами и суицидальными мыслями внутриличностные функции НССП связаны с более выраженной депрессивной симптоматикой, менее благоприятным течением НССП и психотизмом.

МИОКИНЫ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Е. А. Лысых^{1,2}, Ж. Ю. Чефранова^{1,2}, Е. А. Яценко^{1,2}, М. В. Давыдова²,
Д. А. Кривошапова³, С. Л. Шаповалова^{1,2}

¹ — ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,
Белгород, Россия

² — ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский
университет, Белгород, Россия

³ — Медицинский колледж Медицинского института ФГАОУ ВО Белгородский
государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Введение. Скелетная мускулатура составляет около 25% общей массы у детей и более 40% — у взрослых. Скелетные мышцы в организме человека выполняют множество функций: приводят кости в движение, участвуют в образовании стенок полостей тела, способствуют удержанию равновесия, обеспечивают опору телу, его перемещение в пространстве, осуществляют дыхательные и глотательные движения, формируют мимику, влияют на деятельность органа зрения, органа слуха и равновесия. Помимо основных функций, мышечная ткань обладает гормональной активностью.

В исследованиях последних лет установлено, что миоциты синтезируют особые сигнальные молекулы — миокины, которые высвобождаются в кровоток в ответ на сокращение мышечных волокон и взаимодействуют с другими органами, в первую очередь с жировой тканью, печени и головным мозгом. Получены данные свидетельствуют о том, что физические тренировки средней и высокой интенсивности значительно увеличивают кровоток через мозг, обеспечивая повышенное поступление необходимых питательных веществ, усиливая тем самым обмен веществ в нейронах, улучшая межнейрональные связи.

Цель. Анализ существующих исследований и научной литературы по изучению миокинов и болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. Изучены и систематизированы актуальные отечественные и зарубежные литературные данные по теме исследования.

Результаты и обсуждения. Классифицированы основные группы молекул — миокины, адипомиокины и адипокины. К собственно миокинам относят: BDNF, IL-7, IL-15, иризин, LIF, миостатин. Среди адипокинов выделяют: ANGPTL4, FGF21, Fstl1, IL-6, IL-8, MCP-1, PAI-1, миостатин, PEDF, VEGF. К адипокинам отнесены: адипонектин, лептин, резистин.

Физиологические влияния миокинов разнообразны и направлены на различные органы и системы. IL-6 влияет на ангиогенез, стимулирует рост мышечных волокон; оказывает противовоспалительный эффект, усиливает глюконеогенез в печени.

Миостатин подавляет рост мышечной ткани, оказывает ингибирующее действие на рост кардиомиоцитов, что могло бы препятствовать развитию кардиомиопатии. Снижение концентрации миостатина при физических нагрузках

уменьшает образование жировой ткани и увеличению захвата глюкозы и способствует её метаболизму.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является ключевой молекулой, участвующей в обучении и памяти, усилении нейрогенеза, снижении тревоги и депрессии. Усиленное высвобождение BDNF увеличивается при физической активности.

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается 47 миллионов пациентов с деменцией, а к 2050 году заболевание будет диагностирована у более 130 млн человек. На болезнь Альцгеймера приходится 60–70% всех случаев деменции.

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейropатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков.

Изучено, что для своей активации BDNF связывается со специфическими рецепторами, одним из которых является TrkB. Данный рецептор имеет несколько изоформ: полная TrkB-FL и укороченные TrkB-T1 и TrkB-T2. Они играют важную роль в передаче сигнала, росте и развитии нервных клеток, понижают экспрессию и функционирование TrkB и способны повышать высвобождение кислых метаболитов. При нейродегенеративных заболеваниях имеется тенденция к уменьшению количества полных форм и увеличению укороченных, вследствие чего снижается концентрации BDNF в различных участках головного мозга, что влечет за собой снижение синаптической пластичности, нарушение ветвления дендритов и другие изменения.

В ряде исследований получены данные, что значения BDNF в сыворотке крови повышены на ранних стадиях болезни Альцгеймера, что может отражать компенсаторный механизм восстановления при ранней нейродегенерации. В течение заболевания уровень BDNF снижается, что коррелирует с тяжестью деменции. BDNF следует дополнительно оценить в качестве маркера-кандидата для клинической диагностики и терапевтического мониторинга при болезни Альцгеймера. Предполагают, что потеря BDNF может способствовать прогрессирующей атрофии нейронов при болезни Альцгеймера.

Заключение. Двигательная активность способствует увеличению церебрального кровотока, стимуляции нейропластичности, индукции нейрогенеза и увеличению объема гиппокампа, увеличению концентрации BDNF в крови после аэробных упражнений; снижает инсулинорезистентность и выработку свободных радикалов, которые оказывают повреждающее действие на головной мозг.

При нейродегенеративных заболеваниях имеется тенденция к снижению концентрации BDNF в различных участках головного мозга, что влечет за со-

бой снижение синаптической пластичности, нарушение ветвления дендритов и другие изменения.

Низкая физическая активность и, как следствие, потеря BDNF может способствовать прогрессирующей атрофии нейронов при болезни Альцгеймера.

Вывод. В настоящее время одним из методов профилактики когнитивного дефицита, болезни Альцгеймера у пожилых людей может быть оптимальная физическая повседневная двигательная активность. Физические тренировки оказывают некоторое положительное влияние, уменьшая нейропсихиатрические симптомы и замедляя развитие нарушений жизнедеятельности больных, что определяет целесообразность включения лечебных двигательных нагрузок в терапевтические программы.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В БЛИЖНЕМ ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД В ИССЛЕДОВАНИЯХ РАБОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. Ю. Чаплиев^{1,2}, К. М. Наумов¹, П. П. Васильев², И. А. Чаплиева²

¹ — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург,
Россия

Одним из значительных вызовов в будущем перед человечеством будет вопрос возросшего числа пожилого населения. С середины прошлого столетия прирост численности населения, в большинстве случаев, происходит за счет увеличения продолжительности жизни человека. Увеличивается доля людей в возрасте старше 65 лет и этот демографический переход уже оказывает влияние практически на все аспекты жизни общества. В ближайшее десятилетие этот рост будет только ускоряться, особенно в развивающихся и развитых странах. Это стало возможным благодаря прогрессу в социальном и экономическом развитии, а также в области здравоохранения. В свою очередь, отмечается рост количества возрастзависимых заболеваний. Одними из наиболее важных из них являются заболевания нервной системы, особенно те, которые проявляются нарушением когнитивных функций. Исходя из этого, одной из первостепенной задач современного здравоохранения является профилактика, ранняя диагностика и лечение возрастзависимых заболеваний нервной системы, особенно относящихся к нейродегенеративным, с целью создания системы т.н. «здорового старения», которое ВОЗ определяет как процесс развития и поддержания функциональных возможностей, необходимых человеку для благополучной жизни в пожилом возрасте.

В настоящее время, согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается около 50 млн человек с развивающейся деменцией, большая часть которых, являются пациентами с болезнью Альцгеймера. Ожидается, что прирост больных

с деменцией к 2030 году составит до 82 млн человек. Нарушение когнитивных функций ведет к ухудшению качества жизни человека, что в свою очередь увеличивает количество расходов государства на обеспечение данных больных для оказания медицинской и социальной помощи. К сожалению, чувствительность существующих методов диагностики определяет то, что в своей клинической практике врачи-неврологи в большинстве случаев выявляют пациентов с нейродегенеративными заболеваниями по их явным клиническим проявлениям, т.е. уже на этапе активно протекающего патологического процесса. Лечение таких пациентов носит уже симптоматический характер, но никак не патогенетический.

Таким образом, для обеспечения здорового долголетия актуальна разработка методик ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний, а именно выявление предикторов и биомаркеров на ранних стадиях развивающегося патологического процесса. Перспективным решением данной задачи является освоение и внедрение новых диагностических технологий и методов в клиническую практику. К одним из таких методов относится функциональная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (functional near-infrared spectroscopy (fNIRS)).

fNIRS — это неинвазивный оптический метод мониторинга мозга, с целью функциональной нейровизуализации, использующий ближний инфракрасный спектр для измерения концентраций окси- и дезоксигемоглобина в кровотоке головного мозга. Данный метод регистрирует изменения нейроваскулярных связей (neurovascular coupling), также еще называемой функциональной гиперемией. Данная связь обеспечивает механизмы локального мозгового кровотока, доставляя кислород и питательные вещества к зонам, где находятся активные нейроны головного мозга. По техническим характеристикам это спектрометр, использующий метод непрерывной волны (Continuous Wave (CW)), для оценки характеристик проходящих через ткани мозга инфракрасного излучения. В данном случае, интенсивность света, испускаемая оптодом, является постоянной, но за счет того, что свет в тканях может отражаться от них, проходить через них, рассеиваться и поглощаться, она будет снижаться, и данное изменение будет фиксироваться фотоприемником. В настоящее время нами используется прибор с 16 оптодами, испускающими электромагнитные волны с длинами 850 нм и 760 нм соответственно, и 10 фотоприемниками. Данный диапазон длин волн используется потому, что нас интересует в первую очередь изменения концентраций окси- и дезоксигемоглобина, которые максимально поглощают волны с данными параметрами. Предъявляя обследуемым специализированные стимулы, мы можем активизировать отдельные области коры головного мозга, регистрируя гемодинамические изменения в ней. Главными плюсами fNIRS является её портативность, неинвазивность, возможность оценки изменений временных и пространственных характеристик гемодинамического ответа на изменения активности коры головного мозга. Также положительной стороной использования данной методики является то, что она может стать альтернативой

функциональной МРТ в тех случаях, когда по тем или иным причинам мы не можем ею воспользоваться. Возможна комбинация fNIRS с другими методиками, такими как электроэнцефалография, вызванные потенциалы мозга и eye-tracking, что в свою очередь позволит получать более подробную информацию об особенностях активности коры головного мозга в целях разработки методов ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний.

СТРАТЕГИЯ КОРКОВОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦИИ ГРУБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КОРКОВЫХ ЛЕВОПОЛУШАРНЫХ ФОРМ АФАЗИИ

М. М. Щербакова, С. В. Котов

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

Речевые нарушения снижают общую эффективность лечения. Реабилитация речевых нарушений является одним из наименее изученных направлений восстановительной неврологии. В то время как для восстановления движений ежегодно предлагаются новейшие механизированные системы, основанные на роботизированных технологиях, в области речевой реабилитации логопедические занятия остаются практически единственным инструментом помощи больным. В то же время, поведенческая логопедия, являясь наиболее эффективным методом лечения, вызывает адекватное клиническое улучшение, но не приводит к практическому восстановлению, полного выздоровления не достигается. Инсульт может сделать «классические языковые области» неэффективными в качестве мест стимуляции. Поэтому логопедия (подразумевается работа над речевой функцией) часто оказывается недостаточной для достижения удовлетворительного результата.

В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с 2012 по 2023 проведено совершенствование нейрореабилитации больных с синдромом афазии, обусловленным типичным левополушарным очаговым поражением коры головного мозга. Предлагаемая программа нейрореабилитации подразумевала стратегию корковой реорганизации для компенсации синдрома афазии: **1) Динамическая афазия:** социальная адаптация; построение плана действий; регуляция и контроль поведения в целом; восстановление динамического праксиса; «дофамин»; опора на теменно-височно-затылочную область (обобщение мультимодальной информации, поступающей из различных анализаторных органов), решение простейших интеллектуальных логических задач. Преодоление речевой инактивности за счет стимулирования простых видов коммуникативной речи, стимуляция произвольного внимания; **2) Эфферентная моторная афазия:** направленная работа над нормализацией плавности переключения при совершении серии (серийной организацией движений) за счет: занятий

ЛФК; синхронизации движений с ритмическим импульсом; восстановления эфферентного кинетического моторного праксиса; зеркального копирования знаков и геометрических фигур, предъявленных в письменном виде. Предложено нестандартное вертикальное письмо, которое с одной стороны требует значительной произвольности в двигательной моторной речевой программе, а с другой стороны способствует снятию направленного произвольного контроля над переключением от одного артикуляционного акта к другому; 3) **Афферентная моторная афазия:** нормализация афферентного (кинестетического) моторного праксиса, в том числе преодоления правополушарной оральной апраксии. Реорганизация речевой функциональной системы осуществляется за счет снятия направленного контроля над органами артикуляции — перевода громкой речи на шепотную речь; 4) **Акустико-гностическая афазия:** нормализация скорости протекания психических процессов и восстановления неречевого слухового гнозиса невербальными методами. Подобный подход способствует восстановлению направленного слухового контроля в целом, что приводит к восстановлению понимания обращенной речи и адекватному реагированию на устные речевые инструкции. В дальнейшем необходимо привлекать корковый слуховой речевой контроль к обращенной речи — расширять семантику слова и его ассоциативные связи; фиксировать внимание больного на допущенных ошибках; 5) **Акустико-мнестическая афазия:** нормализация зрительного гнозиса, то есть восстановление предметной отнесенности слова, в том числе за счет рисования предметов, идентификации их названий со зрительным образом (картинкой), объяснения функциональных назначений предметов, а также восстановление мнестической функции в целом (системно); 6) **Семантическая афазия:** системное воздействие на неречевые нарушения высших психических функций, так причина декомпенсации синдрома — нарушение объединения полимодальной информации, поступающей из различных анализаторных органов. Первичный аспект в реабилитации — это нормализация зрительно-пространственных нарушений, а также восстановление схемы тела, счетных операций за счет дифференциация чисел и решения простейших математических примеров. В дальнейшем пациентам необходимо переходить к установлению причинно-следственных связей и решению логических задач различной степени сложности, то есть активизировать лобную долю, функционально ответственную за интеллектуальную деятельность в целом.

Опытным путем (в исследовании принимало участие 912 пациентов) было доказано, что предлагаемая реабилитационная методика, подразумевающая стратегию корковой реорганизации, то есть первичное воздействие на вторично угнетенные локальные области головного мозга, напрямую не затронутые вследствие локального нарушения мозгового кровообращения, позволяет качественно повлиять на результативность нейрореабилитации больных. По результатам Скрининг диагностики афазий (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2015615928 от 27.05.2015) перевод декомпенсированного левополушар-

ного коркового типа синдрома афазии из грубой (декомпенсированной) степени тяжести в среднюю и легкую степень тяжести наблюдался у 784 больных, то есть в 86% случаев. Проведенное исследование развивает представления о факторах, лежащих в основе декомпенсированного течения синдрома афазии левополушарного коркового типа, вносит вклад в понимание возможностей компенсации исследуемого синдрома, подтверждает значимость и адекватность разработанной реабилитационной методики.

ИССЛЕДОВАНИЕ САККАДИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ, КАК РАННИЙ СКРИНИНГ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И. А. Чаплиева², К. М. Наумов¹, И. Ю. Чаплиев^{1,2}, П. П. Васильев²

¹ — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург,
Россия

Во всем мире происходит увеличение числа лиц старших возрастных групп. Старение населения является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества. Вместе с увеличением продолжительности жизни, увеличивается и процент возрастассоциированных заболеваний, к которым относятся и нейродегенеративные заболевания (НДЗ), в частности болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), болезнь Гентингтона и многие другие. В 2015 г. во всем мире насчитывались 47 миллионов человек с болезнью Альцгеймера (или приблизительно 5% пожилого населения планеты), и эта цифра, согласно прогнозам, может вырасти до 75 миллионов к 2030 г. и до 132 миллионов к 2050 году. По последним данным, по всему миру деменция развивается у порядка 9,9 миллиона человек ежегодно, и эта цифра означает, что каждые три секунды возникает новый случай заболевания. Распространенность БП удвоилась за последние 25 лет. По глобальным оценкам, в 2019 году более 8,5 миллионов человек страдали БП и осложнения этой болезни стали причиной 329000 смертей, что более чем на 100% больше, чем в 2000 году. Нейродегенеративные заболевания в основном диагностируют, когда клинические проявления значимо ухудшают состояние пациента и снижает качество его жизни. Это делает вопрос ранней диагностики важной частью в выявлении и лечении пациентов с НДЗ. Кроме того, поскольку многие нейродегенеративные заболевания относятся к возрастассоциированным заболеваниям, исходя из нынешних демографических тенденций к старению населения, можно ожидать рост числа случаев этих заболеваний в будущем.

Глаза — это часть мозга, вынесенная на периферию, а важнейшая часть глаза — сетчатка — является сложнейшим анализатором, соприкасающимся

непосредственно с внешним миром, т.е. приемником световых волн. Именно здесь, в сетчатке глаза, происходит первичная обработка, или, иначе говоря, трансформация внешней световой энергии в нервные импульсы, поступающие в мозг, где и возникают зрительные ощущения. Движения глаз не являются непрерывно плавными, глазные яблоки перемещаются быстрыми, строго согласованными движениями, происходящими одновременно и в одном направлении, которые называются саккадами. Они играют существенную роль в зрительном восприятии, целенаправленном поведении, исследовании окружающего мира и в полной мере развиты только у приматов и человека. Нарушения саккадических движений глаз отмечаются и объективно отражают происходящие нейродегенеративные процессы при физиологическом старении, при различных неврологических, психических и двигательных расстройствах. В последнем случае саккады могут опережать проявление других двигательных симптомов и служить одним из специфических маркеров заболевания.

Аномалии саккадических движений глаз, которые могут быть выявлены при нейродегенеративных заболеваниях включают в себя: снижение скорости саккад, увеличение латентности саккад, то есть увеличение промежутка времени между появлением стимула и началом саккадического движения глаз. У пациентов с когнитивными нарушениями латентность часто увеличивается. Кроме того, наблюдается расстройство плавности следящих движений глаз, нарушение антисаккад (нарушение движения глаз в противоположном направлении от внезапного стимула), волевых саккад, вследствие чего нарушаются сознательные, направленные движения глаз. Нарушение возвратных саккад. В журнале «*Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*» С. J. Lueck и соавт. (1990) показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеются нарушения саккадических движений глаз, в частности такие как: задержка в латентности саккад, снижение скорости саккад и увеличение времени выполнения возвратных саккад. Кроме того, может наблюдаться нарушение плавности следящих движений глаз. Исследования также показали, что нарушения саккадических движений глаз могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики и мониторинга прогрессирования когнитивных нарушений. Например, в исследовании опубликованном Lucy L. Russell и соавт. (2021) в журнале «*Alzheimer's & Dementia*» показано, что нарушения саккадических движений глаз могут предсказывать когнитивное снижение у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Для измерения данных параметров движений глаз можно использовать метод оценки движений глаз, т.н. eye-tracker. Используется специальное оборудование — eye-tracker, который проводит измерение движений глаз благодаря методу прямой инфракрасной окулографии. С его помощью можно изучать и анализировать характеристики саккадических движений глаз и находить их аномалии. Внутренние углы глаз освещаются инфракрасным светом низкой интенсивности. Разница между количеством инфракрасного света, отраженного от

поверхности глаз, дает информацию об изменениях их положения. Записываются характеристики движений глаз по горизонтальной и вертикальной осям (частота дискретизации 1000 Гц), а также скорость вращения головы по горизонтальной и вертикальной осям, ускорение вращения головы относительно вектора сил тяжести по этим же осям, плетизмографические сигналы, которые позволяют оценить пульс испытуемого и относительные изменения уровня оксигенации крови. Измерение движений глаз осуществляется с высоким временным и пространственным разрешением, что позволяет точно определять саккады.

Мы считаем, что разработка методик раннего выявления нарушений саккадических движений глаз с помощью технологии eye-tracker у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями позволит улучшить качество ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний.

ВЛИЯНИЯ ХОРЕОГРАФИИ И МУЗЫКИ НА ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

О. Ю. Окродзе, Н. А. Жаркинбекова

Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан

Введение. По данным ВОЗ во всем мире за последние годы на фоне пандемии COVID-19 возросло число тревожных расстройств и депрессий на 25%. Резкий прирост расстройств невротического уровня связан не только с пандемией COVID-19, но и со стремительно меняющимися геополитическими событиями в мире, а также неустойчивой социально-психологической средой в обществе. Наличие не одного, а сразу нескольких психотравмирующих событий неуклонно ведет к развитию невротического реагирования центральной нервной системы. Однако, развитие невротических расстройств напрямую зависит и от конституционных особенностей психики и характера индивида, а также генетической детерминированности. Одной из наиболее распространенных форм психической патологии невротического уровня является тревожно-фобическое расстройство. Данное расстройство не сопровождается психотической симптоматикой, а нарушает лишь определенные сферы психической деятельности, которые могут существенно повлиять на качество жизни, приводя к снижению уровня работоспособности и концентрации, ухудшению свойств памяти и мыслительной активности, эмоциональной лабильности, сложностям коммуникации в семье и обществе за счет обострения деструктивных свойств личности, появлением навязчивых состояний и фобий, нарушениям работы вегетативной нервной системы.

Известно, что с давних времен танец служил средством невербальной коммуникации, где через телодвижения человек учился передавать свои чувства и эмоции. Позже, танец стал одним из способов самовыражения своего личностного «Я». Во второй половине прошлого века танец стал активно применяться

как психотерапевтический метод для лечения различных психических заболеваний. Посредством танца человек выражал свои внутренние эмоциональные переживания, комплексы, незавершенные аффекты. В последнее годы особое внимание исследователи уделяют изучению вопросов влияния разномодальных пролонгированных сенсорных потоков, наибольший интерес среди которых вызывает музыкальное воздействие. Музыка традиционно считается одним из мощнейших средств эмоциональной регуляции психической активности человека. При помощи своих выразительных средств она может моделировать основные эмоциональные состояния — переживания. Способность распознавать свои эмоции и управлять ими составляет сущность эмоционального интеллекта, развитие которого играет существенную роль в социальной адаптации личности и во многом определяет её жизненный успех. Танец по своей природе неразрывно связан с музыкой, где сенсорно-моторная ритмическая деятельность подкрепляется звуковым сопровождением, вовлекает различные отделы головного мозга в сложную интегрированную работу. В момент занятий танцами под музыку активируются биохимические процессы в головном мозге в виде повышения уровня нейромедиаторов серотонина, дофамина, снижения уровня гормона стресса — кортизола. Также сложноструктурированная сенсомоторная деятельность в момент танца оказывает существенное влияние на когнитивную деятельность, создавая новые нейронные связи в головном мозге.

Цель. Оценка психотерапевтической эффективности танцевальной хореографии и музыки на женщин среднего возраста с тревожно-фобическим расстройством (МКБ-10 F40.).

Материалы и методы. Исследование проводилось в городе Шымкент на базе «ИП Центра танцевальной терапии». В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте от 35 до 55 лет с 2021 по 2022 гг. Оценка психоэмоционального состояния проводилась с помощью психометрических шкал и симптоматических опросников для оценки уровня тревоги и ее динамики по шкале тревоги Гамильтона, шкале тревоги Бека, шкала фобий Маркса — Шихана и контрольного метода интервьюирования с обязательным детальным сбором жалоб и анамнеза жизни испытуемых. На протяжении 4 месяцев исследования с испытуемыми проводился контрольный метод интервьюирования для оценки динамики исследования.

Каждой из исследуемых женщин была представлена возможность заниматься латиноамериканскими танцами в группе 3 раза в неделю по 1 часу на протяжении 4 месяцев. Обязательным условием было отсутствие пропусков занятий на протяжении всего периода исследования. В структуру группового занятия входило: разминка, работа с пластикой тела перед зеркалом, изучения латиноамериканского танца (румба, самба, сальса, кизомба, ча-ча-ча) под разную музыку и ритм.

Результаты. Результаты испытуемых показали: по шкале тревоги Гамильтона от 20–25 баллов, что указывают на степень тревожности от легкой до умеренной; по шкале тревоги Бека от 21 до 33 баллов, что отражает среднюю выраженность

тревоги; по шкале фобий Маркса — Шихана — 31–47 баллов, что отражает умеренную тревогу. Метод интервьюирования позволил выявить из жалоб весь спектр клинических проявлений тревожно-фобического расстройства. Из анамнеза испытуемых выявлены психологические, социальные факторы развития невротического расстройства: тревогу за свое здоровье, боязнь заболеть инфекцией COVID-19, боязнь находится в местах скопления людей, боязнь остаться без какой-либо помощи вне дома, тревогу за свое будущее, нерешительность и т.д. В результате каждой испытуемой был выставлен диагноз — тревожно-фобическое расстройство (МКБ-10 F40).

На протяжении 4 месяцев исследования в ходе контрольного метода интервьюирования отмечалась положительная динамика психического состояния испытуемых. К концу 1-го — началу 2-го месяца исследования было отмечено у 69% испытуемых улучшение психоэмоционального состояния, повышение работоспособности и концентрации внимания при выполнении повседневных задач, свойств мыслительной активности, нестойкое снижение тревоги. Оставшиеся 31% видимых субъективных изменений на данный момент не отмечали. К концу 3-го — началу 4-го месяца исследования у 87% испытуемых отмечалась нормализации коммуникативных навыков как в семье, так и в обществе, появление уверенности в себе и своих действиях, значительное исчезновение тревоги за свое состояние здоровья, снижение навязчивых состояний и фобий, стойкое улучшение настроения, а также снижение вегетативных проявлений невротического состояния. У оставшихся 13% испытуемых наблюдались клинические улучшения, но тревожный компонент сохранялся.

По окончании исследования всем испытуемым предлагалась вновь пройти те же психометрические шкалы и симптоматический опросник для оценки уровня тревоги и ее динамики, а также итоговый метод интервьюирования. Результаты по шкале тревоги Гамильтона — 4–6 баллов, нет симптомов тревоги; по шкале тревоги Бека — 11–19 баллов, свидетельствует о незначительном уровне тревоги; по шкале фобий Маркса — Шихана — 8–31 баллов, отсутствие клинически выраженной тревоги и фобий; по итоговому методу интервьюирования выявлено значительное улучшение психоэмоционального состояния с выраженным снижением тревоги и навязчивых состояний.

Выводы. Исследование показало, что в своем сочетании танцевальная хореография и музыка может служить эффективным психотерапевтическим методом лечения тревожно-фобического расстройства у женщин среднего возраста, а также стимулировать развитие эмоционального интеллекта, который в свою очередь играет существенную роль в социальной адаптации. Однако следует отметить, что при выраженных клинических симптомах тревоги и навязчивых состояний показана медикаментозная терапия антидепрессантами различных групп (преимущественно СИОЗС), бензодиазепиновые транквилизаторы и т.д.

СТРУКТУРА ЛИЧНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н. А. Ржеутская¹, И. В. Хяникяйнен²

¹ — Медицинский институт им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск, Россия

² — Северный институт (филиал) ФГБОУ ВО Всероссийского государственного университета юстиции (РПА Минюста России), Петрозаводск, Россия

Актуальность. Мультифакторность расстройства вегетативной нервной системы (РВНС) и разнообразие клинических проявлений требуют биопсихосоциального подхода как в диагностике, так и в лечении пациентов с данным заболеванием. Изучение адаптационного потенциала больных, выявление доклинических проявлений заболевания (в том числе личностного преморбида), профилактика хронизации РВНС являются актуальной задачей современной медицины. Известно, что вегетативная нервная система принимает активное участие в адаптации организма к изменяющимся условиям внешней среды и находится в тесной взаимосвязи с эндокринной и лимбической системой головного мозга. Этим объясняется тот факт, что вегетативные проявления сочетаются с эмоциональными расстройствами, а их выраженность и направленность зависят от личностных характеристик индивидуума. Подобные корреляции требуют дальнейшего изучения для оптимизации персонализированных моделей реабилитации больных с соматоформными расстройствами.

Цель работы. Проанализировать личностную структуру у лиц с РВНС.

Материалы и методы. Исследовали петрозаводчан, у которых, по критериям МКБ-10, было диагностировано РВНС. Основную группу составили лица с РВНС ($n = 104$; средний возраст $36,8 \pm 10,7$ лет; гендерный индекс 1: 1). Контрольную группу образовывали здоровые лица ($n = 30$; средний возраст $36,1 \pm 5,5$ лет; гендерный индекс 1: 1) ($p = 0,761$). Личностные характеристики исследовались с помощью опросника «Тест «Большая пятерка» (The Big Five Inventory-2–Short Form (BFI-2–S; Soto C. J., John O. P., 2017)). Анкета включала в себя 30 вопросов, измеряла 5 черт личности (шкалы) и 15 фасетов (субшкалы), которые их составляли. На каждую шкалу, измеряющую черту, приходилось по 6 пунктов (3 реверсивных); на каждую шкалу, измеряющую фасет, приходилось по 2 пункта (1 реверсивный). С помощью специального ключа подсчитывались баллы, в ходе оценки которых определялись основные черты личности: экстраверсия, доброжелательность, добросовестность, нейротизм, открытость опыту (пятифакторная модель, основанная на особенностях в эмоциональной и когнитивной сфере, способности к мотивации и поведенческих реакциях). Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При изучении структуры личности у лиц с РВНС выявили более низкие значения таких показателей, как экстраверсия ($70,13 \pm$

12,37/86,87 ± 11,04 б. в основной и контрольной группах соответственно, $p < 0,05$), доброжелательность (склонность к согласию) (69,45 ± 13,99/75,20 ± 16,79 б., $p < 0,05$), добросовестность (контроль импульсивности) (81,40 ± 12,34/90,40 ± 11,53 б., $p < 0,05$) и открытость опыту (55,84 ± 14,97/63,77 ± 17,44 б., $p < 0,05$). Зато показатели по такой шкале, как негативная эмоциональность (нейротизм) в основной группе были выше (38,77 ± 14,11/5,80 ± 5,56 б., $p < 0,05$). Личностные черты, определяемые по шкалам BFI-2-S, в значительной мере влияют на аффективные реакции людей. Так, люди с высокими показателями по шкале нейротизма склонны к отрицательным эмоциям, таким как грусть, тревога, злость, соматизируя их, что подтвердилось результатами проведенного исследования.

Заключение. У лиц с РВНС преобладали личностные черты, относящиеся к негативной эмоциональности (тревожность, депрессивность, эмоциональная изменчивость); а по таким показателям как экстраверсия (общительность, настойчивость, энергичность), доброжелательность (сочувствие, доверие), добросовестность (продуктивность, ответственность), открытость опыту (творческое воображение) показатели были достоверно выше среди здоровых лиц.

НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАССТРОЙСТВАМИ КРУГА ШИЗОФРЕНИИ

А. А. Сергиенко

ФГБНУ Научный центр психического здоровья Минобрнауки РФ, Москва, Россия

Введение. Несмотря на то, что заболевания расстройствами круга шизофрении в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых, они имеют серьезные последствия для развития и жизни ребенка. Прогноз динамики заболевания шизофренией у детей может быть сложным и индивидуальным. Раннее обнаружение, эффективное лечение и поддержка ребенка могут помочь улучшить его состояние и качество жизни. Исследования нарушений функционирования мозговых структур при расстройствах круга шизофрении имеют большое значение. Понимание изменений в функциональном состоянии работы мозга, связанных с шизофренией, может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения этого заболевания, лучше понять механизмы развития шизофрении, ее связь с другими психическими расстройствами.

Материалы и результаты исследования. Клинические группы — пациенты 7-го детского клинического отделения НЦПЗ (всего 40 пациентов) 8–13 лет с диагнозами шизофрения детский тип (F20.8xx3), шизотипическое расстройство личности (F21), шизофрения неуточнённая (F20.x).

Исследование проводилось с помощью «Нейропсихологической методики детей» разработанной Л. С. Цветковой (адаптация для исследования в условиях психиатрической клиники Сергиенко А. А. 2017–2020 гг.). Функциональное состояние глубоких подкорковых структур определялось методом наблюдения

за пациентом и специального анкетирования родителей. Исследуемые сферы психической деятельности: 1) произвольное и непроизвольное внимание (концентрация, подвижность, переключаемость произвольного внимания, асимметрия зрительного произвольного внимания, активность непроизвольного внимания, конфликтная произвольная деятельность — ингибция доминантного ответа); 2) двигательная сфера (динамический, кинестетический, пространственный и конструктивный праксис); 3) гностическая сфера (зрительно-предметное, зрительно-пространственное, слуховое (речевой и неречевой слух) восприятие); 4) сфера предметных образов-представлений; 5) мнестические функции (зрительная, слухоречевая, двигательная память); 6) речевая деятельность (сформированность экспрессивной и импрессивной речи: номинативная функция речи, автоматизированная и дезавтоматизированная речь, фонематический слух, понимание квазипространственных речевых конструкций); 7) мышление (наглядно-действенное, наглядно-образное, вербально-логическое). В результате качественного анализа были выделены симптомы, соотносимые с функциональной слабостью/дисфункцией следующих структур головного мозга: пДСС — признаки дисфункции стволовых структур, пДДС — признаки дисфункции диэнцефальных структур; НМВ — несформированность межполушарного взаимодействия; ДЛО — функциональная несформированность/дисфункция лобных отделов; ДТО — функциональная несформированность теменных отделов; ДВОл — функциональная несформированность височных отделов левого полушария, ДВОп — функциональная несформированность височных отделов правого полушария; ДЗОл — функциональная несформированность затылочных отделов левого полушария, ДЗОп — функциональная несформированность затылочных отделов правого полушария.

Количественная оценка степени выраженности нарушений, выявляемых в ходе нейропсихологических проб по четырехбалльной шкале Лурия — Цветковой, позволила выделить процентное отношение по группе пациентов с грубой функциональной несформированностью (возможно дисфункцией) структур ГМ, ассоциируемых с выявляемой нейрокогнитивной дисфункцией. Грубая функциональная несформированность/дисфункция в процентном отношении по группе по мере убывания: ДЛО (72%); НМВ (65%); пДДС (62%); пДСС (55%); ДЗОп (50%); ДЗОл (40%); ДВОп (32%); ДВОл (25%); ДТО (17%). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что наряду с выявленной гипофронтальностью, которая отмечается во многих исследованиях больных спектра шизофрении и, которая выражается в трудностях планирования и контроля произвольной деятельности и деятельности мышления, на втором месте стоят трудности межполушарного взаимодействия. Последние обеспечивают совместную работу полушарий, в том числе, при решении аналитико-синтетической деятельности. Соотносима, в количественном плане, с ДЛО и НМВ выявленная дисфункция подкорковых структур (в большей степени диэнцефальных). В связи с чем, можно сделать предположение,

требующее проверки, о псевдогипофронтальности, у части больных, т.е. о возможном влиянии дисфункции подкорковых структур на формирование префронтальных лобных отделов. Еще одно предположение, которое можно сделать из полученных результатов: специфика латеральной недостаточности в исследуемой группе больных детей, с тенденцией к нарушению правополушарных функций задней ассоциативной зоны.

Резюме. В ходе проведенного пилотного исследования нейрофункционального статуса детей с расстройствами шизофренического спектра выявлены нарушения, которые можно ассоциировать с дисфункцией или снижением функционирования определенных мозговых структур. На первом месте это префронтальные лобные отделы, диэнцефальные подкорковые структуры, мозолистое тело. Также выявлена латеральная специфика со снижением функционирования правого полушария головного мозга. Направления будущей работы — расширение выборок, сопоставление данных в соответствии с группами диагнозов спектра шизофрении.