

**Болезни мозга:
инновационные подходы к диагностике
и лечению**

**Под редакцией
Е.И. Гусева, А.Б. Гехт**

УДК 616.8

Б 79

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)

Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению / под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2022. 440 с.

Болезни мозга являются интегративным понятием, объединяющим широкий спектр неврологических и психических расстройств, наиболее распространенных в клинической практике, что предопределяет актуальность их исследования и высокую социальную значимость. Настоящая коллективная монография включает ряд статей по современным достижениям в диагностике и лечении данной группы заболеваний, в том числе возникших на фоне или под влиянием новой коронавирусной инфекции COVID-19. Рассмотрены актуальные вопросы эпилепсии, когнитивных нарушений и деменции, депрессии, демиелинизирующих, нервно-мышечных заболеваний, а также трансляционных исследований болезней мозга. В книге отражены результаты научных трудов ведущих отечественных и зарубежных неврологов, нейрохирургов, психиатров, терапевтов, специалистов в области фундаментальных наук.

Издание основано на материалах одноименной конференции с международным участием (Москва, 2022). Предназначено для врачей, научных сотрудников и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

Дорогие коллеги и друзья!

Мы рады приветствовать Вас на конференции с международным участием «Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению», которая проводится в Москве 18–20 октября 2022 года в онлайн формате. К участию в работе этого значимого научно-практического и образовательного форума приглашены около 3000 неврологов, психиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей из всех регионов Российской Федерации, а также наши коллеги из ближнего и дальнего зарубежья. В программе конференции представлены доклады членов Президиума и Правления Всероссийского общества неврологов, а также всемирно признанных отечественных и зарубежных ученых — руководителей международных профессиональных ассоциаций и ведущих клиник мира и нашей страны. Столь авторитетное представительство свидетельствует о широком признании отечественной неврологической школы, высокой оценке ее заслуг на международной арене, высокой значимости данной конференции.

Понятие «болезни мозга» объединяет широкий ряд психических, неврологических, нейродегенеративных и других расстройств, нарушающих интеллектуальную и высшую нервную деятельность человека. Их своевременная диагностика и лечение имеют не только высокую медицинскую, но и социальную значимость. В этой связи Всемирной организацией здравоохранения предложен ряд глобальных международных инициатив в этой области. 72 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения подтвердила значимость целей Комплексного плана действий в области психического здоровья и приняла решение продлить срок его действия до 2030 года. Среди основных задач, которые поставлены перед системами здравоохранения всего мира — развитие стратегий по укреплению психического здоровья, проведение программ профилактики психических расстройств, а также новых исследований в этой области. В мае 2022 года 75 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения единогласно приняла Десятилетний Интерсекторальный План действий по эпилепсии и другим неврологическим заболеваниям, инициатором подготовки которого несколько лет назад выступила Российская Федерация.

В разделах книги освещены последние достижения в вопросах изучения нейронаук, которые обсуждаются 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. В этом году она приурочена к двум памятным датам — 30-летию со дня основания Российско-Германского неврологического общества и 95-летию со дня рождения профессора Б. М. Гехта. Плодотворные научные контакты между неврологами двух стран, установленные три десятилетия назад, способствовали лучшему пониманию механизмов неврологических нарушений, конструктивному поиску новых возможностей диагностики и лечения, развитию ряда научных направлений. Основателями Российско-Германского общества являлись ведущие специалисты в области неврологии: с российской стороны академик РАМН Е. И. Гусев, академик РАМН Л. О. Бадалян, профессор Б. М. Гехт, член-корреспондент РАМН Е. М. Бурцев, с германской стороны — профессор Клаус Шимригк, профессор Антон Хаас, профессор Питер Вольф и профессор Ефим Салганик. Проведенные за эти годы симпозиумы и школы, совместные исследования, стажировки молодых ученых придали значимый импульс развитию неврологии, улучшению качества оказываемой помощи больным.

С именем профессора Б. М. Гехта связано создание отечественной школы нервно-мышечной патологии и нейрофизиологии, развитие клинической электромиографии в нашей стране, значительные успехи в изучении, диагностике и лечении заболеваний периферической нервной системы, прежде всего, миастении.

Конференция организована Научно-практическим психоневрологическим центром им. З. П. Соловьева, кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова и Городской клинической больницей 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 ознакомиться с последними достижениями в области нейронаук, 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: инновационные подходы к диагностике и лечению».

С глубоким уважением,
Председатель Правления
Всероссийского общества неврологов,
Академик РАН, профессор



Е.И. Гусев

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ I.

ГЛАВА I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА

Деятельность Всемирной Федерации неврологии	17
Stivities of World federation of neurology	
В. Гризольд (W. Grisold, Вена, Австрия)	
Гиперглутаматергическая нейротрансмиссия при болезнях мозга: механизмы нейроэндокринного контроля и трансляционное значение.	21
Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
Представление о континууме пластичность-патология в нервной системе: трансляционное значениЕ	43
Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
Динамика нейрогуморальных показателей и развитие когнитивных и аффективных нарушений после ишемического инсульта	53
М. Ю. Жанина, Т. А. Дружкова, С. В. Фрейман, Е. Е. Владимирова, Н. Н. Еремина, А. А. Яковлев, А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
Влияние ишемического инсульта в неокортексе на уровни кортикостерона и нейротрофинов в гиппокампе крыс в динамике	61
М. В. Онуфриев, А. А. Квичанский, Л. В. Третъякова, Ю. В. Моисеева, М. Н. Волобуева, Н. В. Гуляева (Москва, Россия)	
Динамика мю-ритма пациентов с височной эпилепсией: ЭЭГ-исследование	65
Е. Д. Каримова, С. Е. Буркитбаев, В. Ю. Мальцев, Ф. К. Ридер (Москва, Россия)	
Взаимосвязь лейкоареоза, жесткости аорты, региональных артерий и когнитивных нарушений сосудистого генеза	99
Л. Г. Иванова, В. Р. Мкртчян, В. Д. Хайкин, А. А. Гудкова (Москва, Россия)	
Особенности параметров Холтеровского суточного мониторинрования ЭКГ при артериальной гипертензии и тревожных расстройствах	113
М. А. Гасташева, В. Р. Мкртчян, В. Д. Хайкин (Москва, Россия)	
Немедленные судороги и смертность при моделировании черепно-мозговой травмы у крыс со спонтанной артериальной гипертензией и у крыс нормотензивных линий	123
О. А. Чижова, И. Г. Комольцев, А. А. Волкова, Н. И. Широбокова, О. Ю. Салып, Д. А. Башкатова, Д. В. Шальнева, О. В. Костюнина, П. А. Кострюков, С. И. Балан, А. А. Беликова, А. С. Соловьёва, Д. И. Толстобров, М. Р. Новикова (Москва, Россия)	
Новые доклинические данные о нейропротекторных свойствах полипептидных препаратов	131
Д. В. Куркин, И. Е. Макаренко (Волгоград, Санкт-Петербург, Россия)	

ГЛАВА II. БОЛЕЗНИ МОЗГА: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Головная боль вследствие перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19)	137
В. В. Алферова, Н. А. Павлов, А. А. Гудкова (Москва, Россия)	
Возможности применения антиоксидантов в коррекции постковидного синдрома . .	149
М. В. Путилина (Москва, Россия)	
Поражения нервной системы и их последствия при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с новой коронавирусной инфекцией, у детей и подростков (обзор литературы и клинические наблюдения)	153
И. О. Щедеркина, Д. Ю. Овсянников, А. А. Глазырина, Ю. Ю. Новикова, Н. В. Бронина, А. А. Кузнецова, В. В. Горев (Москва, Россия)	
Токсические воздействия на черепные и другие периферические нервы.	167
Toxic effects on peripheral nerves including the cranial nerves	
В. Гризольд, А. Гризольд (W. Grisold, A. Grisold, Вена, Австрия)	
Общий подход к диагностике периферических невротий	171
Е. С. Дружинина, Н. Н. Заваденко (Москва, Россия)	
Хроническая боль и фибромиалгия: проблематика, распространенность и подходы к терапии	181
Е. С. Дружинина, Н. Н. Заваденко (Москва, Россия)	
Ключевая роль воспаления — междисциплинарная проблема	193
Н. А. Геппе (Москва, Россия)	
Тромболитическая терапия в педиатрических отделениях реанимации	197
А. Е. Цыганков, И. О. Щедеркина, Д. В. Горохов, Л. Е. Ларина, П. В. Свиригин, А. Г. Иванова (Москва, Россия)	
Цереброваскулярная патология при онкологических заболеваниях у детей и подростков	209
И. О. Щедеркина, Н. В. Бронина, А. А. Кузнецова, М. И. Лившиц (Москва, Россия)	
Интегративный подход в лечении задержек психоречевого развития у детей	227
Л. Г. Хачатрян, Д. Е. Вадиян (Москва, Россия)	
Расстройства пищевого поведения у пациентов с большой депрессией: связь с суицидальностью.	233
Н. И. Войнова, М. С. Зинчук, Г. В. Кустов, С. Б. Попова, Р. Г. Акжигитов, А. С. Аведисова (Москва, Россия)	

ГЛАВА III. ВОПРОСЫ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

Энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (DEE-SWAS) и эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне (EE-SWAS)	243
Е. Д. Белоусова	
Фокальные клинические приступы в структуре различных эпилептических синдромов: клинические особенности и подходы к терапии.	261
М. Б. Миронов, Н. В. Чебаненко, В. П. Зыков, В. Г. Быченко, Д. М. Медная, Т. М. Красильщикова, О. А. Милованова (Москва, Россия)	

Эффективность функциональной перинсулярной гемисферотомии на опыте ГБУЗ «Морозовской детской городской клинической больницы» Москвы.	273
А.А. Кузнецова, И.О. Щедеркина, Г.Е. Чмутин, М.И. Лившиц, А.В. Левов, В.Б. Соловьев, В.О. Русскин, Б.И. Олейников (Москва, Россия)	
Проведения Вада-теста у ребенка со структурной фармакорезистентной эпилепсией. Клиническое наблюдение.	279
В. О. Русскин, В. Б. Соловьев, А. В. Левов, Д. А. Ашуров, Д. Б. Пардаев, А. А. Глазунов, И. О. Щедеркина, М. И. Лившиц (Москва, Россия)	
Предикторы отдалённых судорожных приступов и летального исхода у пациентов с черепно-мозговой травмой: результаты когортного лонгитудинального проспективного исследования	285
А. В. Тимохова, И. Г. Комольцев, М. В. Синкин, М. М. Махмудов, Ф. К. Ридер, С. Е. Буркитбаев, Н. С. Семеновых, Р. В. Лузин, А. Э. Талыпов, А. Б. Гехт (Москва, Россия)	
Склероз гиппокампа и вегетативная дисфункция у пациентов с эпилепсией.	299
Д. В. Журавлёв, М. А. Лебедева, А. В. Лебедева, А. Б. Гехт (Москва, Россия)	
Место вальпроатов в лечении эпилепсии у женщин фертильного возраста	309
Ф. К. Ридер (Москва, Россия)	

ЧАСТЬ II.

ГЛАВА I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НАУКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- Лизосомальные ферменты содержатся в малых экстраклеточных везикулах в крови человека** 323
А.А. Яковлев, Т.А. Дружкова, А.Н. Стефанович, Ю.В. Моисеева, Н.А. Лазарева (Москва, Россия)
- Глюкокортикоиды осуществляют контроль нейропластичности в условиях стресса за счет регуляции глутаматергического синапса** 324
Н.В. Гуляева (Москва, Россия)
- Малые экстраклеточные везикулы в крови пациентов с когнитивными расстройствами** 326
В.Р. Мкртчян, А.А. Яковлев, Т.А. Дружкова, Л.Г. Иванова, В.Д. Антонов, В.Д. Хайкин (Москва, Россия)
- Дистантное повреждение гиппокампа после экспериментального инсульта: роль кортикостероидного сигналинга и нейровоспаления** 327
М.В. Онуфриев, Ю.В. Моисеева, Н.А. Лазарева (Москва, Россия)
- Повышение уровня кортикостерона в остром периоде латерального гидродинамического удара зависит от времени суток моделирования травмы** 329
Д.А. Башкатова, С.И. Балан, О.Ю. Салып, О.А. Чижова, М.Р. Новикова (Москва, Россия)
- Нарушение пространственной, но не объектной памяти в остром периоде латерального гидродинамического удара у крыс** 330
Д.В. Шальнева, А.С. Соловьёва (Москва, Россия)
- Острое повышение уровня глюкокортикоидов является предиктором летального исхода при черепно-мозговой травме в клиническом и экспериментальном исследовании** .. 332
А.А. Беликова, Н.И. Широбокова, А.В. Тимохова, М.М. Махмудов, М.Р. Новикова (Москва, Россия)
- Травматическое повреждение неокортекса у крыс вызывает высвобождение кортикостерона, нейровоспаление, гибель нейронов и пролиферацию микроглии в гиппокампе крыс** 333
И.Г. Комольцев, Л.В. Третьякова, А.А. Волкова, А.В. Бутузov, А.А. Квичанский, Ю.В. Моисеева, М.В. Онуфриев, Н.И. Широбокова, М.Р. Новикова, А.П. Большаков (Москва, Россия)
- Межэкспертная вариабельность при оценке КТ в остром периоде ЧМТ и при повторном анализе** 334
И.Г. Комольцев, М.В. Синкин, А.В. Тимохова, М.М. Махмудов, С.Е. Буркитбаев, И.С. Самотаева, Н.С. Семеновых, Р.В. Лузин, А.А. Яковлев, А.Э. Талыпов (Москва, Россия)
- Острые и отдаленные эффекты кортикостерона при моделировании черепно-мозговой травмы у крыс: фокус на дистантное повреждение гиппокампа** ... 335
П.А. Кострюков, С.И. Балан, Н.И. Широбокова, Д.В. Шальнева, О.В. Костюнина, А.А. Волкова (Москва, Россия)

Исследование роли кортикостерона в развитии склероза гиппокампа в отдалённом периоде черепно-мозговой травмы у крыс	337
О.В. Костюнина, А.А. Беликова, А.С. Соловьёва, Д.И. Толстобров, А.А. Волкова (Москва, Россия)	
Роль таламуса в формировании посттравматических спайк-волновых разрядов в неокортексе крыс	338
О.Ю. Салып, Д.А. Башкатова, П.А. Кострюков, О.А. Чижова, Д.И. Толстобров, М.Р. Новикова (Москва, Россия)	
Динамика уровня основного белка миелина в крови лабораторных животных при экспериментальной химиотерапии злокачественного новообразования	339
Т.Д. Гаглоева, Е.В. Сергеева, А.А. Ганчарова, А.П. Трашков, Н.В. Цыган (Гатчина, Москва, Санкт-Петербург, Россия)	
Лактоферрин оказывает защитное действие и способствует ускоренному восстановлению нигростриатной системы мышей в модели МФТП-индуцированного паркинсонизма	340
М.Ю. Копаева, А.Б. Черепов, И.Ю. Зарайская, М.В. Нестеренко (Москва, Россия)	
Микроструктурные изменения мозжечка у пациентов, перенёвших лёгкую форму COVID-19	343
Л.В. Лукина, Н.И. Ананьева, Н.Ю. Сафонова, Я.А. Ершов (Санкт-Петербург, Россия)	
ГЛАВА II. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Возможности применения биомаркеров повреждения мозга при инсульте	349
М.П. Топузова, А.Д. Чайковская, Т.В. Вавилова, М.Л. Поспелова (Санкт-Петербург, Россия)	
Результаты оценки гиперсомноленции и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в остром периоде ишемического инсульта	353
И.К. Терновых, Т.А. Шустова, А.Д. Чайковская, Т.М. Алексеева (Санкт-Петербург, Россия)	
Влияние окружности талии на возможность быть независимыми у пациентов с ишемическим инсультом, получивших тромболитическую терапию	356
С.Н. Белкина, С.В. Котов (Москва, Россия)	
Анализ осложнений злокачественного ишемического инсульта	358
С.М.М. Сехвейл, З.А. Гончарова, А.С. Михайленко, Д.И. Свиридкина (Ростов-на-Дону, Россия)	
Современные возможности анализа ультразвуковых показателей каротидной доплерографии	359
В.Д. Хайкин, В.Р. Мкртчян (Москва, Россия)	
Возможности оценки жесткости церебральных артерий вертебробазилярной области методом ультразвуковой доплерографии	362
В.Р. Мкртчян, В.Д. Хайкин, А.А. Гудкова (Москва, Россия)	

Техника редрессации при выраженных патологических деформациях внутренних сонных артерий	363
Р.В. Шилов, В.В. Ахметов, К.В. Можаровский, М.С. Гапизов, И.П. Дуданов (Москва, Петрозаводск, Россия)	
Критерии контроля качества каротидной эндартерэктомии при помощи ангиоскопии	364
М.С. Гапизов, И.П. Дуданов, В.В. Ахметов (Москва, Петрозаводск, Россия)	
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке результатов лечения больных с окклюзией внутренней сонной артерии	365
К.В. Можаровский, И.П. Дуданов, В.В. Ахметов (Москва, Петрозаводск, Россия)	
Нейровизуализация очаговых изменений белого вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при болезни мелких церебральных сосудов	367
И.К. Стулов, Н.И. Ананьева, Н.М. Залуцкая, Л.В. Лукина, Н.А. Гомзякова, Я.Д. Плюснина (Санкт-Петербург, Россия)	
Динамика функциональных связей в моторной церебральной сети после курса интерактивной стимуляции мозга по BOLD-сигналу в реабилитации инсульта	368
Н.А. Хрущева, К.В. Калгин, Д.Д. Безматерных, М.Б. Штарк, А.А. Савелов, А.В. Шурунова (Новосибирск, Россия)	
Динамика усредненного коэффициента куртозиса в моторной коре после курса интерактивной стимуляции мозга по BOLD-сигналу (фМРТ-нейробиоуправление) у больного с ишемическим инсультом	371
Д.А. Новиков, Д.В. Клебанский, Н.А. Хрущева, А.А. Савелов, Е.Д. Петровский, М.Б. Штарк (Новосибирск, Россия)	
Прогностическое влияние на динамику восстановления речи, профиля слухоречевой асимметрии при постинсультной афазии разного типа, давности и структурных характеристик очагового поражения мозга	373
К.М. Шипкова (Москва, Россия)	
Технологии психологического сопровождения в восстановлении когнитивного потенциала пациентов с хронической ишемией головного мозга	378
И.А. Захарова (Москва, Россия)	
Инновационные технологии в нейрореабилитации больных с двигательными нарушениями, зарубежный и отечественный опыт	380
В.А. Исанова (Казань, Россия)	
Анализ нарушения и восстановления двигательной функции паретичной и сохранной рук после инсульта с использованием нейроинтерфейса «мозг-компьютер» и экзокости	382
А.А. Кондур (Москва, Россия)	

ГЛАВА III. КЛИНИКА ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Автономная дисфункция при эпилепсии со структурными изменениями лимбической системы	387
А.В. Лебедева, М.А. Лебедева, Н.С. Семеновых (Москва, Россия)	

Пациент с первым судорожным приступом.	
Частота встречаемости и этиология	388
И.С. Каменский (Москва, Россия)	
Распространенность коморбидных заболеваний у больных с однократным приступом.	389
Ф.К. Ридер, И.С. Каменский, Я.С. Вавилина, А.М. Сидоров (Москва, Россия)	
Оценка частоты и факторов риска острых постинсультных судорожных приступов	390
С.В. Фрейман ¹ , В.А. Хаузер ² , Ф.К. Ридер ¹ , С.М. Ярославская ¹ , О.А. Сажина ¹ , Е.Е.Владимирова ¹ , И.Л. Каймовский ¹ , А.А. Шпак ¹ , Н.В. Гуляева ¹ , А.Б. Гехт ¹ (¹ - Москва, Россия; ² - Нью-Йорк, США)	
Выявление факторов риска постинсультной эпилепсии в проспективном стационарном исследовании	391
С.В. Фрейман ¹ , В.А. Хаузер ² , Ф.К. Ридер ¹ , С.М. Ярославская ¹ , О.А. Сажина ¹ , Е.Е.Владимирова ¹ , И.Л. Каймовский ¹ , А.А. Шпак ¹ , Н.В. Гуляева ¹ , А.Б. Гехт ¹ (¹ - Москва, Россия; ² - Нью-Йорк, США)	
Нарушение автономной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами эпилепсии	392
Д.В. Журавлёв, Ф.К. Ридер, А.В. Лебедева (Москва, Россия)	
Нарастание нарушений вегетативной нервной системы по мере увеличения длительности эпилепсии.	394
М.А. Лебедева, Д.В. Журавлёв (Москва, Россия)	
Вегетативная дисфункция и частота судорожных приступов: есть ли связь?	395
А.В. Лебедева, М.А. Лебедева (Москва, Россия)	
Адресная доставка противоэпилептических препаратов с использованием аптамеров — возможный путь преодоления лекарственной устойчивости и нежелательных реакций	397
Т.Н. Замай, А.С. Кичкайло, О.С. Коловская, А.Н. Шуваев, А.А. Усольцева, Д.В. Дмитренко (Красноярск, Россия)	

**ГЛАВА IV.
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.
БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ**

Нейродегенерация при рассеянном склерозе: краткий обзор	401
Я.С. Вавилина, Л.В. Брылев (Москва, Россия)	
Фундаментальные принципы современной терапии рассеянного склероза с обострениями	402
М.В. Давыдовская (Москва, Россия)	
Опыт применения пероральной терапии иммунной реконституции рецидивирующего рассеянного склероза в повседневной клинической практике	405
М.В. Шумилина (Санкт-Петербург, Россия)	
Течение инфекции COVID-19 на фоне терапии натализумабом.	406
И.О. Штанг, Д.М. Якушин (Москва, Россия)	

Исследование течения новой коронавирусной инфекции и посткоронавирусного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом	407
В.А. Малько, Г.Н. Бисага, М.П. Топузова, А.И. Власенко, А.Г. Михеева (Санкт-Петербург, Россия)	
Предварительные результаты использования стабилметрических тренировок с биологической обратной связью в сочетании с ритмической транскраниальной магнитной стимуляцией для лечения пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом.	409
А.Г. Буняк, С.А. Лихачев, М.П. Можейко (Минск, Беларусь)	
Динамика восстановления аффективных нарушений и оценка качества жизни у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита на фоне применения анти-В-клеточной терапии	411
Е.С. Новикова (Москва, Россия)	
Глобально-клеточная лейкодистрофия: случай из практики	413
Е.В. Желудевич, С.Л. Куликова, С.А. Лихачёв (Минск, Беларусь)	
Эпидемиологическое исследование миастении в Санкт-Петербурге	415
Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова (Санкт-Петербург, Россия)	
Ультразвуковое исследование дыхательной системы при миастении гравис	417
Ю.Н. Рушкевич, О.В. Галиевская, Н.И. Черненко, Е.Л. Осос, Т.Г. Гвицц, С.А. Лихачев (Минск, Беларусь)	
Исследование течения новой коронавирусной инфекции и посткоронавирусного синдрома у пациентов с миастенией гравис	419
П.Ш. Исабекова, Т.М. Алексеева (Санкт-Петербург, Россия)	
Клинические и нейрофизиологические особенности вегетативных расстройств у пациентов с диабетической невропатией	421
С.И. Дедаев, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров (Москва, Россия)	
Нейропатическая боль, сенсорный дефицит и нейрофизиологические особенности синдрома запястного канала	423
С.И. Дедаев, Ю.Э. Лесс, Д.А. Тумуров (Москва, Россия)	
Клинические и электронейромиографические характеристики болевой формы синдрома запястного канала у больных с сахарным диабетом 2 типа	424
Д.А. Тумуров, С.И. Дедаев (Москва, Россия)	
Применение аппаратно-пунктурной противоболевой терапии в коррекции синдрома камптокормии у пациентов с экстрапирамидными двигательными нарушениями	426
С.А. Лихачев, С.А. Миронов (Минск, Беларусь)	
К вопросу о взаимосвязи цервикокраниалгии и шума в ушах	427
А.Р. Гилаева, Г.И. Сафиуллина, С.Б. Мосихин (Казань, Россия)	
ГЛАВА V. ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	
Пограничные психические расстройства как последствия перенесённого COVID-19	433
Р.Г. Ажигитов, И.И. Дачевская, М.С. Зинчук (Москва, Россия)	

Суицидальный риск у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в период пандемии и его связь с перенесённым COVID-19	434
М. С. Зинчук, Ю. Е. Брызгалова, Е. А. Святская, С. Б. Попова, Н. И. Войнова, М. А. Терентьева, Р. Г. Акжигитов (Москва, Россия)	
Уровень тревоги и предубеждения у пациентов с непсихотическими психическими заболеваниями в период COVID-19	435
С. Б. Попова, Н. И. Войнова, А. Г. Герсамя, Р. Г. Акжигитов (Москва, Россия)	
Распространенность вегетативных симптомов у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами после перенесённого COVID-19	437
Ю. Е. Брызгалова, Д. В. Журавлёв (Москва, Россия)	
Признаки аффективных и эмоциональных нарушений в картине посткоронавирусного синдрома	438
А. Г. Михеева, М. П. Топузова, Т. М. Алексеева (Санкт-Петербург, Россия)	
Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у детей с COVID-19 ассоциированной энцефалопатией	439
Г. С. Рахимбаева, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова (Ташкент, Узбекистан)	
Факторы, ассоциированные с опытом однополых отношений у пациентов с суицидальной идеацией	441
М. С. Зинчук, Е. А. Святская, Г. В. Кустов, А. С. Аведисова (Москва, Россия)	
Снижение восприятия боли при нанесении самоповреждений	443
Е. А. Святская, Е. В. Пашнин, С. Б. Попова, Н. И. Войнова, А. С. Аведисова (Москва, Россия)	
Расстройства пищевого поведения у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и аутоагрессией	444
Г. В. Кустов, С. Б. Попова, М. С. Зинчук (Москва, Россия)	
Особенности нейропатического болевого синдрома у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами	446
Ю. Э. Лесс, Д. А. Тумуров, С. И. Дедаев (Москва, Россия)	
Влияние высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на депрессию при хронической мигрени	448
О. В. Глеб, С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха (Минск, Беларусь)	
Электроэнцефалографические изменения у новорожденных детей, страдающих наркотическим абстинентным синдромом	449
Н. Ю. Кипятков, Н. А. Беляева, Е. Ю. Павловская (Санкт-Петербург, Россия)	
Качественные особенности нарушения управляющих функций при легких и умеренных сосудистых когнитивных нарушениях	451
О. О. Мартынова, В. В. Захаров (Москва, Россия)	
Междисциплинарные инновации в исследовании когнитивных нарушений позднего возраста	452
И. А. Рыжова (Москва, Россия)	
Транскраниальная магнитная стимуляция при речевых расстройствах у детей с аутизмом	453
М. И. Тукало, Т. В. Докукина, М. Н. Трущенко (Минск, Беларусь)	

ЧАСТЬ I.

**ГЛАВА I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕЗНЕЙ
МОЗГА**

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ НЕВРОЛОГИИ

В. Гризольд

Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Людвига Больцмана, Вена, Австрия

В настоящее время Всемирная Федерация Неврологии насчитывает 123 активных участника от различных сообществ, представляющих около $\frac{2}{3}$ государств-членов ВОЗ. Ее главными целями является продвижение качественной неврологической помощи и образования специалистов во всем мире.

Одним из наиболее важных предстоящих шагов вперед станет реализация межсекторального плана действий ВОЗ по эпилепсии и другим неврологическим расстройствам (IGAP), а также синергетической стратегии продвижения здоровья мозга. В ближайшем будущем потребуются дополнительное сотрудничество с ВОЗ, и имеющийся сейчас потенциал следует использовать в полной мере. Всемирный день мозга «Здоровье мозга для всех» стал результатом сотрудничества между членами Всемирной Федерации Неврологии и ВОЗ и возымел колоссальный успех.

ВФН также стала частью Экономического и социального совета (ЭКОСОС) (ООН) и будет присутствовать на его заседаниях, что поспособствует укреплению позиции федерации на международной арене.

Образование является основой ВФН: оно включает в себя различные конгрессы, индивидуальную поддержку, гранты, посещение факультативов и учебных центров, а также большое количество виртуальных мероприятий, направленных на развитие электронного образования. Это как никогда актуально в условиях пандемии COVID-19 и возможных трудностей при получении визы в другую страну.

Следующий Всемирный неврологический конгресс состоится в Монреале в 2023 году — в настоящее время оргкомитет и канадское общество работают над программой мероприятия.

Как и предполагалось, новая администрация ВФН стремится к более инклюзивному общению с обществами-участниками. Текущая работа над реестром потребностей очень хорошо это отражает.

Для получения информации и обновлений мы рекомендуем вам посетить веб-сайт WFN (<https://wfneurology.org>) или наш онлайн-бюллетень, посвященный мировой неврологии (https://wfneurology.org/private/downloads/rbuiiez76WsrpcGbuGocd8g/wn_may_jun22.pdf?).

ACTIVITIES OF WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY

W. Grisold

Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Vienna,
Austria

The is a UK charity and has presently 123 member societies, which represents about 2/3 of WHO member states. It fosters quality neurology and education worldwide and follows several pathways and strategies.

One important global step forward will be implementation the WHO intersectorial action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP), as well as the synergistic brain health strategy. The near future will need additional cooperation with the WHO, and the now available potential should be fully used. The World Brain day «brain health for all» was a synergy between WFN regions and also the WHO and had a high impact.

The WFN also the targeted to be part of the Economic and Social Council (ECOSOC) (UN) and this was successfully reached now. The WFN will be allowed to attend the ECOSOC meetings at the UN and will have a stronger international voice. (ECOSOC has issued the Sustainable Development Goals (SDGs)).

Education is the backbone of the WFN, and includes congresses, individual support, grants and toward department visits and teaching centers, as the successful new development the virtual educational days. Presently the post Covid situation and the worldwide political situation increases the burden of travelling also by the increasingly uncertain situation of visa.

The next WCN will take place in Montreal in 2023 and presently the program organizing committee and the Canadian society are working on the program.

As envisioned, the new WFN administration aims to be more inclusive in communication with member societies. The ongoing work on the needs registry reflects this very well.

For info and update please follow the WFN website (<https://wfneurology.org>.) or our online Newsletter world neurology (https://wfneurology.org/private/downloads/p6uiez76WsrpcGbuGocd8g/wn_may_jun22.pdf?).

ГИПЕРГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ МОЗГА: МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО КОНТРОЛЯ И ТРАНСЛЯЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н. В. Гуляева

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

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

Глутаматергическая нейротрансмиссия является основой процессов возбуждения в мозге, на базе которых реализуются механизмы нейропластичности, от синаптических событий до обучения, памяти и эмоций. Нейроэндокринный контроль, опосредованный глюкокортикоидами, важен для поддержания нормального функционирования мозга и баланса между системами возбуждения и торможения. Глюкокортикоиды регулируют состояние глутаматергической системы мозга как непосредственно через рецепторы на глутаматергических синапсах, так и опосредованными путями. Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и ее неспособность оптимально регулировать глутаматергическую синаптическую пластичность приводит к развитию нейропсихических заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играют гиперглутаматергические состояния. Нарушение глюкокортикоидного контроля глутаматергических процессов лежит в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, эпилепсии и ряда других церебральных патологий, являясь общим базовым механизмом развития многих болезней мозга и их коморбидностей. В связи с этим, углубление исследований механизмов взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и глутаматергической системы мозга при патологических состояниях имеет приоритетное трансляционное значение.

Введение

Реакция гипоталамо–гипофизарно–адренкортикальной системы (ГГАКС) является основой нейроэндокринного ответа на любое значимое для организма событие (стресс). Основными компонентами этой каскадной реакции являются секреция гипоталамического кортикотропин-релизинг гормона, стимулирующего высвобождение гипофизарного адренкортикотропного гормона (АКТГ), который в свою очередь вызывает высвобождение глюкокортикоидных гормонов (ГК) из коры надпочечников (кортикостерона у большинства грызунов, кортизола у человека) [22]. Поступившие в кровь ГК, наряду с периферическим, реализуют центральное действие, взаимодействуя со специфическими рецепторами в мозге. Многообразный спектр эффектов ГК на метаболизм тканей нервной системы

был отмечен достаточно давно и не вызывал удивления исследователей, учитывая большое разнообразие биохимически и морфологически различных типов клеток, присутствующих в центральной и периферической нервной системах [54]. Обширные исследования, проведенные в течение последних десятилетий, предоставили убедительные доказательства того, что ГК обладают способностью регулировать развитие, выживание и гибель нейронов, но парадоксальным образом ГК критически вовлечены как в нейродегенеративные, так и в нейропротекторные процессы [10].

Глюкокортикоиды как ключевые нейроэндокринные регуляторы пластичности мозга

Для гомеостаза организма и преодоления неблагоприятных условий среды необходима нормальная активность ГГКС, обеспечивающая ритмичное высвобождение ГК. ГК регулируют поведение, а также метаболическую, сердечно-сосудистую, иммунную и нейроэндокринную активности, действуя через специфические внутриклеточные рецепторы в головном мозге и на периферии. В дополнение к метаболическим эффектам, обеспечивающим выработку необходимого количества энергии, ГК, помимо иммуносупрессивного действия, могут стимулировать иммунную систему при циркадианном повышении их уровня, обеспечивая острые защитные реакции. Отрицательная обратная связь, реализуемая ГК, включает множество механизмов, приводящих к ограничению активации ГГКС и предотвращению вредных последствий чрезмерной выработки ГК. Циркадианное и вызванное умеренным острым стрессом повышение уровня ГК необходимо для выживания нейронов, облегчения глутаматергической нейротрансмиссии и образования возбуждающих синапсов [75]. В нервной системе ГК взаимодействуют с клеточными рецепторами, глюкокортикоидными (ГР) и минералокортикоидными (МР), которые существуют в цитоплазматической / ядерной и мембранной формах. Трансдукция сигнала через мембранные рецепторы реализует быстрые негеномные эффекты ГК, в частности, на возбудимость и активность нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, амигдале и префронтальной коре, и, таким образом, влияет на когнитивные функции, адаптивное поведение и нейроэндокринную систему. Цитоплазматические / ядерные рецепторы участвуют в более медленных и продолжительных изменениях, связанных с экспрессией генов. Несмотря на то, что рецепторы ГК экспрессированы в каждой клетке нервной системы, их состав и уровень экспрессии варьируется, в результате чего различные типы клеток по-разному реагируют на активацию этих рецепторов. ГК индуцируют структурную пластичность в нейронах, шванновских клетках, микроглии, олигодендроцитах и астроцитах, а также влияют на нейротрансмиссию, в частности, изменяя высвобождение и обратный захват глутамата.

Дифференциальная локализация различных рецепторов ГК в мозге принципиально важна для осуществления контроля функции мозга посредством ГТАКС. GR экспрессируются в большинстве структур и регионов мозга, а MR экспрессированы, в основном, в тех регионах мозга, которые имеют решающее значение для формирования памяти и эмоций и отвечают за быстрые поведенческие реакции, в первую очередь в структурах лимбической системы, гиппокампе, миндалине и префронтальной коре [14]. MR обладают высокой аффинностью и поэтому связаны с ГК при низком уровне гормонов, а сродство GR к ГК на порядок ниже, поэтому активация этих рецепторов происходит при высоком уровне ГК. Быстрые эффекты ГК реализуются преимущественно через сигнал, проводимый мембранными MR, а медленные структурно-функциональные перестройки клеток мозга регулируются в основном геномными эффектами через GR. Таким образом, благодаря трансдукция сигнала ГК через MR и GR клетки мозга способны адекватно отвечать на значимые изменения и реализовать быстрые и продолжительные пластические изменения. Это дает возможность всем клеткам мозга, и, в первую очередь, нейронам, согласованно и адекватно отвечать на действие разнообразных стрессорных факторов.

Осуществляемая через рецепторы ГК сигнальная трансдукция играет ключевую роль в интеграции ответа и взаимодействия ключевых систем (в т.ч. нейромедиаторных, метаболических, нейроиммунной, нейротрофиновой и др.) при поддержании и настройке нейропластичности. В итоге дифференцированная рецепция ГК в разных структурах и клетках мозга контролирует практически все активности нервной системы, включая обучение и память, регулируя их на субклеточном, клеточном и сетевом уровне [20, 23, 64]. В последние годы расшифрованы многие механизмы влияния ГК на функционирование синапсов и синаптическую пластичность, лежащие в основе когнитивных функций и эмоций [79]. Если представить эффекты ГК максимально упрощенно, можно констатировать, что ГК модулируют кодирование информации в мозге через сигнальные механизмы, опосредованные MR, а консолидацию и процессинг информации через GR. ГК изменяют динамику активности нейронов, приводя к изменениям, зависящим от контекста, включая как возбуждение, так и торможение, и в норме эти эффекты обеспечивают и поддерживают реакции организма, связанные с решаемой задачей. ГК обеспечивают диверсификацию доступных источников энергии, которые могут использоваться для поддержания активности мозга, однако чрезмерные концентрации ГК ухудшают выработку энергии (АТФ) и окисление в митохондриях. Таким образом, в соответствии с концепцией аллостатической нагрузки и перегрузки, ГК оказывают как адаптивное, так и дезадаптивное действие [33]. В связи с этим, дисфункция ГТАКС и рецепторов ГК нарушает адекватную реакцию организма на значимые факторы, и это лежит в основе развития неврологических и психических заболеваний.

За последние 30 лет появляется все больше свидетельств того, что мишенями ГК в мозге являются лимбические структуры, в первую очередь гиппокамп, структура с максимальной плотностью рецепторов ГК. Считается, что именно кумулятивные воздействия ГК определяют скорость потери нейронов в стареющем гиппокампе, поэтому стресс может ускорить дегенерацию гиппокампа при старении. Более того, при обстоятельствах, когда воздействие ГК недостаточно для повреждения нейронов, ГК снижают способность нейронов выживать при экстремальных воздействиях, таких как гипоксия-ишемия, судороги или гипогликемия [69]. В связи с тем, что именно гиппокамп является ключевой структурой, опосредующей реализацию обучения и памяти, а также эмоций, и с учетом регуляции ГТАКС гиппокампом, вызванное ГК повреждение гиппокампа, в т.ч его атрофия, может играть важную роль в патогенезе целого ряда нервно-психических расстройств [23, 31].

Глутаматергическая система мозга и ее контроль глюкокортикоидами

Синапс является универсальным межнейронным интерфейсом, ключевым элементом пластичности мозга. Глутамат — наиболее распространенный нейромедиатор в ЦНС, рецепторы которого присутствуют на более чем 90% нейронов и 40% синапсов [13]. В ЦНС идентифицировано более 20 рецепторов глутамата, причем каждый отдельный рецептор имеет несколько подтипов. Функциональными элементами, обеспечивающими глутаматную нейротрансмиссию, являются пре- и постсинаптические нейроны вместе с глиальными клетками, которые образуют так называемый «трехсторонний синапс» (tripartite synapse) [42]. Трехсторонний синапс функционирует как через метаботропные, так и через ионотропные рецепторы (эти рецепторы и их функции подробно описаны в статье [18]). Глутамат синтезируется из глутамина глутаминазой в пресинаптических нейронах, и затем транспортируется к синаптическим окончаниям. В пресинапсе глутамат накапливается в везикулах за счет работы везикулярных транспортеров глутамата (VGLUT) 1–3 и высвобождается при деполяризации, при этом передача сигналов осуществляется через ионотропные и метаботропные глутаматные рецепторы, расположенные в разных компартаментах трехстороннего синапса. Передача сигнала прекращается путем захвата глутамата из синаптической щели высокоэффективными транспортерами возбуждающих аминокислот (EAAT), которые расположены преимущественно на астроцитах. В астроците глутаминсинтетаза превращает глутамат в глутамин, который может затем попадать во внеклеточное пространство и пресинапс в процессе, называемом циклом глутамат / глутамин. Глутаматные рецепторы и транспортеры вместе действуют как критические регуляторы глутаматергической системы за счет модуляции силы сигнала и внеклеточных концентраций глутамата. Именно тщательная регуляция внеклеточного глутамата имеет

решающее значение для предотвращения постоянной активации рецепторов, которая может привести к эксайтотоксичности и гибели нейронов.

Ионотропные рецепторы, NMDA (N-метил-D-аспартат) и AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота), локализованы на постсинаптической мембране, функционально зависят друг от друга во время деполяризации мембраны, но взаимодействуют с глутаматом независимо. Высокая плотность NMDA-рецепторов, экспрессируемых на нейронах и астроцитах во всем мозге, и особенно в гиппокампе, способствует обучению, памяти и синаптической пластичности [8, 46], но гиперактивация приводит к нейродегенерации. Считают, что такая двойственность обусловлена клеточной локализацией NMDA-рецепторов: их синаптическая активация вызывает кальцийопосредованные благоприятные изменения транскрипции, в то время как экстрасинаптическая активация запускает сигнальные пути, которые снижают устойчивость к стрессу и стимулируют нейродегенерацию [28]. Предполагается, что AMPA-рецепторы играют роль в синаптической пластичности посредством увеличения поступления кальция в NMDA-рецепторные каналы и важны для потенцирования других рецепторов. Ионотропные глутаматные рецепторы опосредуют быстрые нейронные коммуникации, в то время как в результате трансдукции сигнала через metabotropic рецепторы реализуются более медленные процессы. Metabotropic рецепторы разных типов, экспрессирующиеся как пресинаптически, так и постсинаптически, по-разному модулируют глутаматергическую трансмиссию, принимая участие в реализации феноменов синаптической пластичности, ассоциированных с эмоциональным поведением и когнитивными функциями.

Настройка и контроль глутаматергической трансмиссии является важным механизмом коммуникации между нейронами, поскольку глутаматергическая система играет решающую роль в синаптической стабильности и пластичности. В этой связи особое внимание привлекает глутаматергическая система гиппокампа, ключевой структуры, участвующей в переработке когнитивной и эмоциональной информации и селективно чувствительной к действию различных стрессорных факторов [23]. Решающее значение как ГК, так и глутамата, для жизнеспособности клеток гиппокампа было отмечено еще в 90-е годы, когда в гиппокампе была показана экспрессия генов, контролируемых рецепторами ГК [76]. В последние годы установлено, что хронический избыток ГК вызывает специфический синаптический дефицит в гиппокампе. Важнейшую роль в этом играют возбуждающие глутаматергические синапсы, ключевые участники синаптической передачи, синаптической пластичности и поведенческой адаптации [40, 74]. Физиологический стресс активирует глутаматергические нейроны в гиппокампе, а хронический стресс вызывает дисгомеостаз внеклеточного глутамата. Этот дисгомеостаз усиливается под действием избытка ГК, приводя к изменениям когнитивного и эмоционального поведения. При этом

эффекты ГК на глутаматергический синапс зависят от типа и продолжительности воздействия, определяющего уровни и динамику ГК, регион-специфичны, зависят от возраста и пола.

Ранее [24] мы создали общую схему известных в настоящее время механизмов синаптических эффектов ГК, опосредованных МР и ГР, в глутаматергическом синапсе на основе результатов опубликованных ранее исследований [20, 35–37, 45, 64, 74]. Схема предполагает, что в основе высокой пластичности глутаматергических синапсов лежит большое число мишеней прямого или опосредованного влияния ГК, наличие которых и формирует множественность механизмов, вовлеченных в реакцию глутаматергической трансмиссии на ГК. Это дает возможность адекватного ответа организма в каждой конкретной ситуации. Большое число потенциальных механизмов сигнальной трансдукции определяется наличием как мембранных, так и цитоплазматических форм рецепторов ГК с разным сродством (МР и ГР) в глутаматергическом синапсе. Они обеспечивают широкий репертуар путей регуляции синаптической пластичности, реализуемых как немедленно негеномными механизмами, осуществляющими деполяризацию синаптических мембран, так и отложено за счет включения геномных механизмов. Согласно предложенной схеме, негеномные механизмы опосредованы мембранными рецепторами ГК. В пресинапсе ГК связываются с высокоаффинными МР, регулируя через них возбудимость и высвобождение везикул с глутаматом. Частота высвобождения глутамата контролируется опосредованным G-белком сигнальным путем ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2). Связывание ГК с локализованными в постсинапсе мембранными МР подавляет активацию калиевых каналов, а связывание ГК с мембранными постсинаптическими ГР ингибирует кальциевые каналы L- и N-типа, а также протеинкиназу C, снижая приток кальция в клетку. Связывание ГК с мембранными постсинаптическими ГР опосредованно (через протеинкиназу A), ингибирует ионотропные N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы и усиливает гиперполяризацию, регулируя расположенные в постсинаптической области ионотропные рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) GABA-A. Считается, что геномные механизмы действия ГК на глутаматергическую трансмиссию реализуются главным образом в постсинапсе и, в основном, трансдукцией сигнала через цитоплазматические ГР, хотя имеются сведения и об участии постсинаптических цитоплазматических МР в реализации длительных эффектов ГК. Свободно диффундируя через клеточную мембрану, ГК связываются в цитоплазме с МР и ГР, вызывая димеризацию рецепторов при участии белков теплового шока. Гомодимер ГР или МР транслоцируется в ядро, где связывается со специфическими участками ДНК glucocorticoid response elements (GRE). С областью GRE, с которой связан гомодимер рецептора ГК, связываются кофакторы и гистонмодифицирующие элементы (histone-modifying elements), в результате чего, в зависимости от природы факторов, связавшихся с этим участком, происходит изменение (ини-

ция или ингибирование) транскрипции, экспрессии генов и синтеза белка. Описаны, хотя и расцениваются как некоторое исключение, геномные эффекты ГК через мембранный ГР, который в определенных условиях может транслоцироваться в ядро и вызывать трансрепрессию или запускать ERK1/2-зависимую транскрипцию генов. Наиболее важные для глутаматергической трансмиссии индуцированные ГК геномные эффекты включают модуляцию экспрессии субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов, а также метаболизма и транспорта глюкозы за счет изменения активности ее мембранных транспортеров [35].

Наряду с AMPA- и NMDA-рецепторами, функция других глутаматных рецепторов, включая каинатные и метаботропные mGluR1, GluR6 и GluR7, также регулируется ГК [24]. Эффекты ГК на пластичность, опосредованную глутаматергическими синапсами, продемонстрированы не только в гиппокампе, но и в других структурах мозга, ключевых для когнитивной функции и эмоционального состояния, в первую очередь лимбической системы. Такие данные получены для префронтальной и лобной коры, миндалина и гипоталамуса. Важно, что в различных регионах мозга и даже ядрах и областях одной структуры регуляция глутаматергической трансмиссии ГК может различаться по дозовой и временной зависимости и даже иметь противоположные эффекты. При этом регионспецифичные эффекты могут касаться различных субъединиц глутаматных рецепторов [24]. Еще одним потенциальным механизмом контроля глутаматергического синапса является влияние ГК на физиологию и функционирование астроцитов. В первую очередь это влияние включает ингибирование транспорта глюкозы, снижение синтеза гликогена и снижение поглощения глутамата [65]. Кроме того, возможны косвенные эффекты кортикостероидов на астроциты. ГК снижают уровень серотонина в нейронах, что влияет на функционирование астроцитов, изменяя активность цитокинов и транспорт ГАМК. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофин, в избытке экспрессируемый в центральной нервной системе, способствует длительному усилению синаптической эффективности, ассоциированной со специфическими процессами обучения и памяти. Одна из ключевых молекул, модулирующих пластичность мозга, BDNF по различным механизмам модулирует глутаматергическую трансмиссию, изменяя экспрессию и активность как ионотропных, так и метаботропных глутаматных рецепторов, а также транспортеров (см. обзор [21]). В ряде исследований продемонстрированы корреляции между экспрессией / функцией BDNF и гормонами надпочечников (главным образом ГК и дегидроэпиандростероном [62]), что может указывать на BDNF-опосредованные механизмы регуляции глутаматергической трансмиссии посредством ГК, которые до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Прямое взаимодействие ГК и глутаматергического синапса через рецепторы ГК не исчерпывает возможные механизмы взаимодействия глутаматергиче-

ской трансмиссии и ГАКС. Например, установлено участие возбуждающих аминокислот в контроле высвобождения АКТГ [34]. Активация ионотропных глутаматных рецепторов оказывает стимулирующее действие на высвобождение АКТГ, в то время как роль метаболитных рецепторов еще детально не изучена. Глутаматергическая регуляция высвобождения АКТГ имеет очевидное значение для реакции на стресс. Интересно, что некоторые антидепрессанты, такие как тианептин, которые, модулируют высвобождение АКТГ, влияют и на глутаматергическую систему мозга.

Роль гиперглутаматергических состояний в патогенезе болезней мозга

В нормально функционирующем мозге возбуждающие и тормозные сигналы регулируются и сбалансированы. Нарушение баланса возбуждения и торможения нарушает передачу сигналов и, как следствие, приводит к патологическим изменениям поведения, когнитивных и двигательных функций. Дисбаланс между основными возбуждающим и тормозным медиаторами, соответственно, глутаматом и ГАМК, приводит к нарушениям на уровне синапсов, нейронов и нервных сетей и, в конечном итоге, к нейродегенерации. Клеточный гомеостаз глутамата зависит от сложного метаболического взаимодействия между нейронами и астроцитами [4]. Глиальные клетки, и, прежде всего, астроциты как компонент глутаматергического синапса, играют важную роль в поддержании этого баланса в норме и нарушениях его в патологических ситуациях [71]. Накапливается все больше доказательств, что патофизиология нервно-психических расстройств, включая расстройства настроения и памяти, связана с нарушением функции и регуляции глутаматергической системы, поэтому гомеостаз глутамата имеет решающее значение для снижения риска различных неврологических и психических заболеваний. Нарушение регуляции глутамата показано как в доклинических моделях неврологических и психических расстройств, так и в клинике [2, 17]. За последние десятилетия получено достаточно фактов о том, что стрессорные события, в первую очередь путем действия через ГК и их рецепторы, вызывают целый комплекс изменений глутаматергического сигналинга в лимбической системе мозга, в первую очередь гиппокампе и фронтальной коре, влияющих на когнитивные и эмоциональные процессы [78]. Эти изменения затрагивают пресинаптическое высвобождение глутамата, мембранный трафик и деградацию постсинаптических глутаматных рецепторов, структуру шипиков и сети цитоскелета, а также эпигенетический контроль экспрессии генов. Модификации подвергается и область постсинаптической плотности, сложного субклеточного домена, важного для постсинаптической трансдукции сигналов для точной передачи информации от нейрона к нейрону и реализации синаптической пластичности. Глутаматергическая синаптическая дисфункция, влияющая на морфологию постсинаптической плотности и сигнальные события, была описана при многих нейродегенеративных расстройствах [57].

Термин «эксайтотоксичность» описывает токсическое действие возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь глутамата, когда усиленная или длительная активация глутаматных рецепторов в гиперглутаматергических состояниях запускает каскад нейротоксичности, который в конечном итоге приводит к потере функции нейронов и гибели клеток. Считается, что опосредованная NMDA-рецепторами эксайтотоксичность является центральным звеном в патогенезе многих заболеваний мозга, как неврологических, так и психических, в основе которых лежат нейродегенеративные процессы. Граница между нормальной физиологической функцией и эксайтотоксичностью в значительной степени контролируется астроцитами, поскольку они могут модулировать уровни глутамата в синаптической щели, выводя глутамат и обеспечивая его последующую рециркуляцию через глутамат-глутаминовый цикл [5]. Молекулярный механизм, который вызывает эксайтотоксичность, включает изменения в метаболизме глутамата и кальция, дисфункцию переносчиков глутамата и нарушение работы рецепторов глутамата, в частности NMDA-рецепторов. Эксайтотоксичность можно также рассматривать как следствие или причину других клеточных явлений, в т.ч. митохондриальной дисфункции и окислительного стресса. Поступление кальция через экстраинаптические NMDA-рецепторы связано с перегрузкой кальцием митохондрий нейронов. Митохондрии, помимо своей роли в производстве АТФ в клетке, участвуют в гомеостазе кальция, действуя как буферная органелла, поэтому нарушение митохондриального кальциевого гомеостаза ассоциировано с гибелью нейронов либо в результате запуска апоптоза, либо в результате открытия митохондриально поры [56].

Практически во всех случаях, когда исследования глутаматергической трансмиссии осуществлялись на экспериментальном (модели заболеваний мозга) или клиническом материале от пациентов, были показаны нарушения глутаматергической системы, что подтверждает ее ключевую роль. Эти нарушения имеют свою специфику в зависимости от конкретного патологического состояния, но, как правило, ассоциированы с изменениями в ГАКС, которая, как показано выше, осуществляет контроль глутаматергической трансмиссии. Интересно, что сопряженные изменения глутаматергической системы мозга и активности ГАКС наблюдаются и при метаболических изменениях в целом организме. Например, диета с высоким содержанием жира в эксперименте на грызунах выявила повышение уровня кортикостерона, аспартата и глутамата на фоне изменений пластичности, опосредованных NMDA-рецепторами. Эта диета при длительном применении индуцировала гиперглутаматергический метаболизм, ассоциированный с дисфункцией ГАКС и гиперглутаматергической активностью в гиппокампе [47].

Высокая пластичность гиппокампа определяет его ключевую роль в обучении и памяти, а также регуляции эмоционального состояния, однако обратной стороной такой пластичности является селективная чувствительность к повреждениям,

опосредованным ГК (в частности, из-за высокой плотности кортикостероидных рецепторов) [1]. Принято считать, что именно эта особенность гиппокампа лежит в основе возникновения и развития когнитивных и эмоциональных расстройств при старении и нейродегенеративных заболеваниях, а прогрессирующее повреждение нейронов гиппокампа за счет гиперглутаматергической трансмиссии, в свою очередь, может быть причиной непрерывной активации ГТАКС и повышенной экспрессии вазопрессина и кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [49, 52, 38]. Избыток ГК вызывает также увеличение количества и изменение фенотипа микроглии, способствуя нарушению глутаматергической трансмиссии и потенциально усугубляя нарушения синаптической пластичности и памяти [68], а нарушение функционирования астроцитов вносит вклад в развитие глутаматной эксайтотоксичности за счет избыточного тока глутамата через мембранные ионотропные и метаботропные рецепторы [41].

Несомненный трансляционный интерес представляет взаимодействие глутаматергической системы и ГК в патогенезе болезни Альцгеймера (БА), наиболее распространенной и активно изучаемой формы деменции. Подавляющее большинство случаев БА не имеют известной генетической причины, что делает жизненно важным выявление факторов окружающей среды, участвующих в возникновении и прогрессировании заболевания. Стресс может быть решающим фактором, способствующим развитию БА, что подтверждается огромным числом исследований, хотя механизмы, лежащие в основе этой связи, остаются не до конца ясными [16, 51]. Хронический психосоциальный стресс все чаще признается фактором риска развития спорадической БА. У пациентов с БА отмечены нарушения функционирования ГТАКС, а экспериментальные и клинические данные указывают на то, что при старении и БА гиперсекреция ГК ассоциирована с дисфункцией гиппокампа [63]. Нарушение регуляции ГТАКС и повышенный базальный уровень кортизола, которые обнаруживаются у пациентов с БА, вносят значительный вклад в патогенез заболевания [66, 55]. Наблюдаемая гиперсекреция ГК механистически согласуется с предсказанным теоретически ухудшением состояния гиппокампа при БА и последующим снижением способности ГК ингибировать ГТАКС. Показано, что умеренная гиперкортизолемиа, которая проявляется уже на ранних стадиях БА, связана с гиперчувствительностью надпочечников к АКТГ [60]. Интересно, что продромальной и составной частью БА является депрессия, которая также может быть триггером для начала БА. Общими механизмами БА и депрессии, которые обеспечивают также коморбидность этих заболеваний, являются нарушение секреции ГК, изменения в глутаматергической трансмиссии, в первую очередь в лимбических структурах, а также развитие нейровоспалительных процессов [22, 30].

Показано, что гиперактивность неокортекса и гиппокампа характерна для пациентов на ранних стадиях заболевания БА, затем она снижается до

гипоактивности на более поздних стадиях нейродегенерации. Интересно, что гипервозбудимость может быть прогностическим маркером когнитивной дисфункции [73]. На мышах APP/PS1, моделирующих мутации, характерные для БА человека, получены важные данные о гиперглутаматергическом сигналинге в гиппокампе в связи с БА-подобными симптомами. Животные изначально когнитивно нормальны, но высвобождение глутамата в гиппокампе в возрасте 2–4 месяцев повышено. Примечательно, что гиперглутаматергическая передача сигналов в гиппокампе этих животных происходит до накопления амилоидных бляшек. В возрасте 6–8 месяцев начинают проявляться когнитивный дефицит и накопление амилоидных бляшек в мозге, а очевидная невропатология БА и выраженные когнитивные нарушения проявляются в возрасте 10–12 месяцев. Введение антиглутаматергического препарата рилузола в возрасте 2–6 месяцев, предотвращает снижение когнитивных способностей и восстанавливает нормальный уровень глутаматергической нейротрансмиссии [29]. Это одно из наиболее убедительных доклинических доказательств, подтверждающих непосредственную ассоциацию симптоматики БА с гиперглутаматергическим состоянием [25].

Уже на ранних этапах БА происходят нарушение синаптической пластичности в связи с изменением функционирования ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов и потеря дендритов [72]. Синаптопатия, сопровождающая БА, ассоциирована с индуцируемым бета-амилоидным пептидом дисбалансом между синаптическими и экстраинаптическими NMDA-рецепторами и сниженным числом поверхностных AMPA-рецепторов [6]. Сопоставление данных, полученных от пациентов с БА, с функциональными исследованиями на животных моделях заболевания показывают, что на ранних стадиях заболевания накопление токсичных агрегатов бета-амилоида, особенно димеров и низкомолекулярных олигомеров, нарушает обратный захват глутамата, что приводит к его внеклеточному накоплению, вызывающему деполяризацию нейронов. Это вызывает гиперактивацию нейронов и может способствовать их повреждению и дегенерации нейронов из-за нейротоксичности глутамата [12, 80]. Метаболизм глутамата в митохондриях тесно связан с БА: митохондриальный транспорт и метаболизм глутамата и кальция вносят существенный вклад в нарушение баланса метаболизма глутамата в мозге [70]. Интересно, что изменения уровня глюкозы и глутамата в мозге, которые могут быть следствием дисфункции ГТАКС, предшествуют появлению амилоидных бляшек [11].

Высокий уровень кортизола может оказывать нейротоксическое воздействие на гиппокамп, способствуя окислительному стрессу и токсичности бета-амилоидного пептида. Нейроны гиппокампа являются одними из первых нейрональных клеток, которые дегенерируют в головном мозге пациентов, страдающих БА. Эти нейроны уязвимы к окислительному стрессу, важному звену патогенеза БА. ГК усиливают окислительную гибель клеток, индуцируемую бета-амилоидным

пептидом и глутаматом [9, 61], тем самым реализуя пагубное воздействие на когнитивные способности и дальнейшее развитие патологии БА в результате повышенного уровня кортизола.

На животных моделях депрессии показано, что секреция ГК при различных типах стресса усиливает высвобождение и трансмиссию сигнала глутамата в лимбических и кортикальных областях мозга и оказывает мощное структурное действие, вызывая ремоделирование дендритов, сокращение числа синапсов и объема структур мозга, подобное тому, что наблюдается у пациентов с депрессией [64]. Доклинические исследования на моделях депрессии показали, что ГК оказывают решающее влияние на возбудимость и функцию нейронов, особенно в кортикальных и лимбических областях. Это влияние осуществляется через глутаматергические синапсы как за счет негеномных, так и более медленных, геномных механизмов, запускаемых ГК. Устойчивые изменения глутаматной трансмиссии могут играть ключевую роль в долгосрочных структурных и функциональных изменениях, связанных с расстройствами настроения у пациентов [67]. Иными словами, в настоящее время признается, что глутаматергическая система является основным медиатором психиатрической патологии, и это отражает сдвиг парадигмы от моноаминовой гипотезы депрессии к гипотезе глутаматзависимой нейропластичности. Гипотеза нейропластичности предполагает, что объемные изменения, постоянно обнаруживаемые в лимбических и кортикальных областях у пациентов с депрессией, в значительной степени обусловлены ремоделированием дендритов и потерей шипиков, вызванным ГК, и что гиперглутаматергические состояния играют ключевую роль в индукции неадаптивных клеточных эффектов, ответственных за неблагоприятные структурные изменения. Косвенным подтверждением гипотезы является тот факт, что препараты, используемые для терапии расстройств настроения (антидепрессанты), предотвращают усиленное высвобождение глутамата [58, 59].

Усиленная возбуждающая нейротрансмиссия, опосредованная глутаматными рецепторами, обычно ассоциируется с эпилепсией мезиальной височной доли со склерозом гиппокампа [7]. Гиперглутаматергическая активность в гиппокампе таких пациентов происходит на фоне повышенного уровня ГК (кортизола) и предполагает как непосредственное, так и опосредованное влияние ГК на глутаматергический синапс. Например, при эпилепсии височной доли изменение триптофан-кинуруенинового пути в гиппокампе пациентов способствует формированию с гиперглутаматергического состояния [15], при этом активность этого пути находится под контролем ГК [32]. Важно отметить, что дисфункция глутаматергической системы в лимбических областях мозга, в первую очередь в гиппокампе, ассоциированная с нарушениями функционирования ГГАС, является ключевым звеном коморбидности эпилепсии и депрессии (пациенты с депрессией подвергаются большему риску развития эпилепсии и наоборот) [26, 39].

Шизофрения также является заболеванием, в патогенезе которого прослеживается дисфункция взаимодействия ГАКС и глутаматергической системы. Характерная особенность шизофрении — нарушение регуляции ГАКС и системы воспалительного ответа [3]. Полагают, что эти нарушения связаны с изменениями в развитии нервной системы в некоторых областях мозга, таких как гиппокамп, и это может затрагивать главным образом глутаматергические пути, в т.ч. за счет дисфункции NMDA-рецепторов. Одним из подтверждений участия глутаматергической дисрегуляции в патофизиологии шизофрении является способность антагонистов NMDA-рецептора, таких как кетамин, индуцировать шизофреноподобное поведение. Это может быть связано с их предполагаемым нейрпатологическим действием на ГАМК-ергические интернейроны, которое может привести к гиперглутаматергическому состоянию. Предполагается, что при шизофрении, наряду с NMDA-рецепторами в ряде регионов мозга нарушено функционирование метаботропных глутаматных рецепторов группы 1 [53, 50]. Показано, что таламокортикальная гиперглутаматергическая трансмиссия при рефрактерной шизофрении связана с нарушениями NMDA-рецепторов и метаботропных глутаматных рецепторов группы 3 [75]. Окислительный стресс, который играет ключевую роль в патофизиологии шизофрении, ассоциирован с избытком свободных радикалов в результате гиперглутаматергического состояния на фоне дисфункции ГАКС [19].

Состояния, ассоциированные с патологиями мозга в результате злоупотребления алкоголем или наркотическими веществами (как формирование зависимости, так и абстиненция), также непосредственно связаны с изменениями глутаматергической системы и функции ГАКС. Например, тяжесть синдрома отмены алкоголя, сопровождающегося гиперглутаматергическим состоянием [48], а также повреждение мозга и когнитивные нарушения связаны со степенью нарушения гомеостаза глутамата в мозге [43]. ГК играют важную роль в формировании зависимости от этанола, в частности, в повышении пластичности глутаматергических синапсов, связанной с его потреблением, путем влияния на экспрессию эндогенных полиаминов и полиаминчувствительных субъединиц NMDA-рецепторов [77]. При этом взаимодействия между ГК, полиаминами и NMDA-рецепторами важны как для развития зависимости от этанола, так и для возникновения поведенческих и неврологических последствий, связанных с синдромом отмены. В формировании гиперглутаматергического состояния при хроническом потреблении алкоголя принимают участие и метаботропные глутаматные рецепторы mGluR1 и mGluR5 [44]. Показано ключевое участие ГАКС в формировании кокаиновой зависимости [27], при которой также отмечаются нарушения регуляции глутаматергической сигнализации. Например, самовведение кокаина и его отмена у крыс вызывает изменения структурной пластичности в прелимбической коре, соответствующие раннему гипоглутаматергическому состоянию, которое затем сменяется гиперглутаматергическим

состоянием. Интересно, что мемантин, который блокирует NMDA-рецепторы и защищает нейроны от чрезмерной стимуляции избыточным синаптическим глутаматом, способен ослаблять наркотическую зависимость.

Заключение

Нейроэндокринный контроль, осуществляемый ГГАС, в т.ч. за счет секреции ГК, принципиально важен для поддержания нормального функционирования мозга и баланса между системами возбуждения и торможения. ГК регулируют состояние глутаматергической системы мозга как непосредственно, через рецепторы на глутаматергических синапсах, так и опосредованными путями. Неспособность ГГАС адекватно регулировать глутаматергическую синаптическую пластичность приводит к развитию нейропсихических заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль могут играть гиперглутаматергические состояния, вызывающие эксайтотоксичность. Как показано на приведенных примерах, нарушение опосредованного ГК контроля глутаматергических процессов лежит в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, эпилепсии и многих других церебральных патологий, т.е. представляет общий базовый механизм для многих болезней мозга и их коморбидностей. На рисунке 1 представлена упрощенная схема ключевых событий, приводящих к патологиям мозга. ГК, секретируемые надпочечниками при активации ГГАС, связываются с кортикостероидными рецепторами гиппокампа, осуществляя прямой или опосредованный контроль функционирования глутаматергических синапсов. Избыток ГК вызывает формирование гиперглутаматергического состояния, в результате чего развиваются молекулярные события, приводящие к нарушениям синаптической пластичности, структурным и функциональным изменениям нейронов и нейродегенерации. Эти изменения лежат в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, характерных для неврологических и психических заболеваний. Ослабление способности гиппокампа контролировать ГГАС в этой ситуации замыкает порочный круг избыточной секреции ГК. Исследование механизмов взаимодействия ГГАС и глутаматергической системы мозга имеет приоритетное трансляционное значение, поскольку знание этих механизмов может послужить основой эффективного предупреждения лечения как неврологических (в т.ч. нейродегенеративных), так и психических заболеваний.



Рис. 1. Влияние кортизола на гиппокамп и гиперглутаматергические состояния при патологиях мозга

Кортизол, секретируемый надпочечниками при активации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС), связываются с кортикостероидными рецепторами гиппокампа, осуществляя прямой или опосредованный контроль функционирования глутаматергических синапсов. Избыток ГК вызывает чрезмерную активацию глутаматергической системы (гиперглутаматергическое состояние), в результате чего развиваются молекулярные события, приводящие к нарушениям синаптической пластичности, структурным и функциональным изменениям нейронов и нейродегенерации. Эти изменения лежат в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, характерных для неврологических и психических заболеваний. Ослабление способности гиппокампа контролировать ГГАКС в этой ситуации замыкает порочный круг избыточной секреции кортизола.

Сокращения

АКТГ — адренокортикотропный гормон; АМРА-рецептор — рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; NMDA-рецептор — N-метил-D-аспаратный рецептор; БА — болезнь Альцгеймера; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГГАКС — гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система; ГК — глюкокортикоидный гормон (глюкокортикоиды); ГР — глюкокортикоидный рецептор; МР — минералокортикоидный рецептор.

Литература

1. Гуляева НВ (2020) Физиологический континуум пластичности и патологии нервной системы. *Интегративная физиология* 1: 294–302. doi:10.33910/2687–1270–2020–1–4–294–302
2. Abulseoud OA, Alasmari F, Hussein AM, Sari Y. (2022) Ceftriaxone as a Novel Therapeutic Agent for Hyperglutamatergic States: Bridging the Gap Between Preclinical Results and Clinical Translation. *Front Neurosci.* 16:841036. doi:10.3389/fnins.2022.841036.
3. Altamura AC, Boin F, Maes M. (1999) HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 10:1–4. doi:10.1016/s0924–977x(99)00017–6.
4. Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, Schousboe A, Waagepetersen HS, Rosenberg PA, Aldana BI. (2021) Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology.* 196:108719. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108719.
5. Armada-Moreira A, Gomes JI, Pina CC, Savchak OK, Gonçalves-Ribeiro J, Rei N, Pinto S, Morais TP, Martins RS, Ribeiro FF, Sebastião AM, Crunelli V, Vaz SH. (2020) Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 14:90. doi:10.3389/fncel.2020.00090.
6. Babaei P. (2021) NMDA and AMPA receptors dysregulation in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 908:174310. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174310.
7. Banerjee J, Dey S, Dixit AB, Tripathi M, Doddamani R, Sharma MC, Chandra PS. (2020) $\alpha 7$ nicotinic receptors contributes to glutamatergic activity in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE- HS). *J Neural Transm (Vienna).* 127(10):1441–1446. doi:10.1007/s00702–020–02239–2.
8. Barco A., Bailey, C. H., and Kandel, E. R. (2006). Common Molecular Mechanisms in Explicit and Implicit Memory. *J. Neurochem.* 97 (6), 1520–1533. doi: 10.1111/J.1471–4159.2006.03870.X
9. Behl C. (1998) Effects of glucocorticoids on oxidative stress-induced hippocampal cell death: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 33:689–96. doi:10.1016/s0531–5565(98)00019–9.
10. Bolshakov A. P., Tret'yakova L. V., Kvichansky A. A., Gulyaeva N. V. (2021) Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry Moscow* 86:156–167. doi: 10.1134/S0006297921020048.
11. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, Orkisz S, Beggiano S, Serviddio G, Cassano T. (2020) The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From

- Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.* 21:7452. doi:10.3390/ijms21207452.
12. Conway ME. (2020) Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* 21(3):257–274. doi:10.1007/s10522–020–09860–4.
 13. Cox MF, Hascup ER, Bartke A, Hascup KN. (2022) Friend or Foe? Defining the Role of Glutamate in Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging.* 3:929474. doi: 10.3389/fragi.2022.929474.
 14. de Kloet ER, Meijer OC, de Nicola AF, de Rijk RH, Joëls M (2018) Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation. *Front Neuroendocrinol* 49:124–145. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.003
 15. Dey S, Banerjee Dixit A, Tripathi M, Doddamani RS, Sharma MC, Lalwani S, Chandra PS, Banerjee J. (2021) Altered hippocampal kynurenine pathway metabolism contributes to hyperexcitability in human mesial temporal lobe epilepsy-hippocampal sclerosis. *Br J Pharmacol.* 178(19):3959–3976. doi:10.1111/bph.15534.
 16. Escher CM, Sannemann L, Jessen F. (2019) Stress and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 126(9):1155–1161. doi:10.1007/s00702–019–01988-z.
 17. Fairless R, Bading H, Diem R. (2021) Pathophysiological Ionotropic Glutamate Signalling in Neuroinflammatory Disease as a Therapeutic Target. *Front Neurosci.* 15:741280. doi:10.3389/fnins.2021.741280.
 18. Findley C. A., Bartke A., Hascup K. N., Hascup E. R. (2019). Amyloid Beta-Related Alterations to Glutamate Signaling Dynamics during Alzheimer's Disease Progression. *ASN Neuro* 11, 175909141985554. doi: 10.1177/1759091419855541
 19. Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. (2019) Clozapine Normalizes a Glutamatergic Transmission Abnormality Induced by an Impaired NMDA Receptor in the Thalamocortical Pathway via the Activation of a Group III Metabotropic Glutamate Receptor. *Biomolecules.* 9:234. doi:10.3390/biom9060234.
 20. Gulyaeva NV (2017) Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)* 82:237–242. doi: 10.1134/S0006297917030014
 21. Gulyaeva NV (2017) Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. *Biochemistry (Mosc)* 82:301–307. doi:10.1016/j.ejphar.2013.07.015
 22. Gulyaeva NV (2019) Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Mosc)* 84:1306–1328. doi: 10.1134/S0006297919110087
 23. Gulyaeva N (2019) Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal

- Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. *Neurochem Res.* 44:1306–1322. doi: 10.1007/s11064–018–2662–0
24. Gulyaeva N. V. (2021) Glucocorticoid Regulation of the Glutamatergic Synapse: Mechanisms of Stress-Dependent Neuroplasticity. *J Evol Biochem Phys.* 57:564–576. doi:10.1134/S0022093021030091
 25. Gulyaeva NV (2021) Hippocampal hyperglutamatergic signaling matters: Early targeting glutamate neurotransmission as a preventive strategy in Alzheimer’s disease: An Editorial Highlight for “Riluzole attenuates glutamatergic tone and cognitive decline in A β PP/PS1 mice” *J Neurochem.* 156:399–402. doi:10.1111/jnc.15238
 26. Gulyaeva N. V. (2021) Stress-Associated Molecular and Cellular Hippocampal Mechanisms Common for Epilepsy and Comorbid Depressive Disorders. *Biochemistry Moscow* 86, 641–656. doi:10.1134/S0006297921060031.
 27. Hadad NA, Schwendt M, Knackstedt LA. (2020) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in post-traumatic stress disorder and cocaine use disorder. *Stress.* 23(6):638–650. doi:10.1080/10253890.2020.1803824.
 28. Hardingham G. E., Bading H. (2010). Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 682–696. doi: 10.1038/nrn2911
 29. Hascup KN, Findley CA, Britz J, Esperant-Hilaire N, Broderick SO, Delfino K, Tischkau S, Bartke A, Hascup ER. (2021) Riluzole attenuates glutamatergic tone and cognitive decline in A β PP/PS1 mice. *J Neurochem.* 156(4):513–523 doi:10.1111/jnc.15224.
 30. Herbert J, Lucassen PJ. (2016) Depression as a risk factor for Alzheimer’s disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis — What do we need to know? *Front Neuroendocrinol.* 41:153–71. doi:10.1016/j.yfrne.2015.12.001.
 31. Höschl C, Hajek T. (2001) Hippocampal damage mediated by corticosteroids — a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 251 Suppl 2: II81–88. doi: 10.1007/BF03035134.
 32. Jamshed L, Debnath A, Jamshed S, Wish JV, Raine JC, Tomy GT, Thomas PJ, Holloway AC. (2022) An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *Int J Mol Sci.* 23:6300. doi:10.3390/ijms23116300.
 33. Jaszczuk A, Juszcak GR. (2021) Glucocorticoids, metabolism and brain activity. *Neurosci Biobehav Rev.* 126:113–145. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.007.
 34. Jezova D. Control of ACTH secretion by excitatory amino acids: functional significance and clinical implications. *Endocrine.* 2005 Dec;28(3):287–294. doi:10.1385/ENDO:28:3:287.
 35. Joëls M, de Kloet ER (2017) 30 Years of the mineralocorticoid receptor: The brain mineralocorticoid receptor: a saga in three episodes. *J Endocrinol* 234: T49–T66. doi:10.1530/JOE-16–0660

36. Joëls M, Pasricha N, Karst H (2013) The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain. *Eur J Pharmacol* 719:44–52. doi:10.1016/j.ejphar.2013.07.015
37. Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. (2012) Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacol Rev.* 64:901–38. doi:10.1124/pr.112.005892.
38. Justice NJ. (2018) The relationship between stress and Alzheimer’s disease. *Neurobiol Stress.* 8:127–133. doi:10.1016/j.ynstr.2018.04.002.
39. Kanner AM. (2009) Depression and epilepsy: do glucocorticoids and glutamate explain their relationship? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 9:307–12. doi:10.1007/s11910-009-0046-1.
40. Kessels HW, Malinow R. (2009) Synaptic AMPA receptor plasticity and behaviour. *Neuron* 61:340–350. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.015
41. Kim E, Otgontenger U, Jamsranjav A, Kim SS. (2020) Deleterious Alteration of Glia in the Brain of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci.* 21(18):6676. doi:10.3390/ijms21186676.
42. Lalo U., Koh W., Lee C.J., Pankratov Y. (2021). The Tripartite Glutamatergic Synapse. *Neuropharmacology* 199, 108758. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108758
43. Laniepce A, Cabé N, André C, Bertran F, Boudehent C, Lahbairi N, Maillard A, Mary A, Segobin S, Vabret F, Rauchs G, Pitel AL. (2020) The effect of alcohol withdrawal syndrome severity on sleep, brain and cognition. *Brain Commun.* 2: fcaa123. doi:10.1093/braincomms/fcaa123.
44. Laukkanen V, Kärkkäinen O, Kautiainen H, Tiihonen J, Storvik M. (2019) Increased [³H]quisqualic acid binding density in the dorsal striatum and anterior insula of alcoholics: A post-mortem whole-hemisphere autoradiography study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 287:63–69. doi:10.1016/j.pscychresns.2019.04.002.
45. Le Menuet D, Lombès M (2014). The neuronal mineralocorticoid receptor: from cell survival to neurogenesis. *Steroids* 91:11–19. doi:10.3389/fendo.2016.00066
46. Lee M. C., Ting K. K., Adams S., Brew B. J., Chung R., Guillemin G. J. (2010). Characterisation of the Expression of NMDA Receptors in Human Astrocytes. *PLoS One* 5 (11), e14123. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0014123
47. Lim SI, Song KH, Yoo CH, Woo DC, Choe BY. (2018) High-fat diet-induced hyperglutamatergic activation of the hippocampus in mice: A proton magnetic resonance spectroscopy study at 9.4T. *Neurochem Int.* 114:10–17. doi:10.1016/j.neuint.2017.12.007.
48. Limongi R, Jeon P, Théberge J, Palaniyappan L. (2021) Counteracting Effects of Glutathione on the Glutamate-Driven Excitation/Inhibition Imbalance in First-Episode Schizophrenia: A 7T MRS and Dynamic Causal Modeling Study. *Antioxidants (Basel).* 10:75. doi:10.3390/antiox10010075.

49. Lupien SJ, Nair NP, Brière S, Maheu F, Tu MT, Lemay M, McEwen BS, Meaney MJ. (1999) Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci*.10:117–39. doi:10.1515/revneuro.1999.10.2.117. PMID: 10658955.
50. Lum JS, Millard SJ, Huang XF, Ooi L, Newell KA. (2018) A postmortem analysis of NMDA ionotropic and group 1 metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 43:102–110. doi:10.1503/jpn.170077.
51. Lyons CE, Bartolomucci A. (2020) Stress and Alzheimer's disease: A senescence link? *Neurosci Biobehav Rev*. 115:285–298. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.05.010.
52. Magri F, Cravello L, Barili L, Sarra S, Cinchetti W, Salmoiraghi F, Micale G, Ferrari E. (2006) Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clin Exp Res*. 18(2):167–170. doi:10.1007/BF03327435.
53. Martínez-Pinteño A, García-Cerro S, Mas S, Torres T, Boloc D, Rodríguez N, Lafuente A, Gassó P, Arnaiz JA, Parellada E. (2020) The positive allosteric modulator of the mGlu2 receptor JNJ-46356479 partially improves neuropathological deficits and schizophrenia-like behaviors in a postnatal ketamine mice model. *J Psychiatr Res*. 126:8–18. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.04.005.
54. Meyer JS. (1985) Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev*. 65:946–1020. doi:10.1152/physrev.1985.65.4.946.
55. Milligan Armstrong A, Porter T, Quek H, White A, Haynes J, Jackaman C, Villemagne V, Munyard K, Laws SM, Verdile G, Groth D. (2021) Chronic stress and Alzheimer's disease: the interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetics and microglia. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 96(5):2209–2228. doi:10.1111/brv.12750.
56. Mira RG, Cerpa W. (2021) Building a Bridge Between NMDAR-Mediated Excitotoxicity and Mitochondrial Dysfunction in Chronic and Acute Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 41(7):1413–1430. doi:10.1007/s10571-020-00924-0.
57. Moraes BJ, Coelho P, Fão L, Ferreira IL, Rego AC. (2021) Modified Glutamatergic Postsynapse in Neurodegenerative Disorders. *Neuroscience*. 454:116–139. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.12.002.
58. Musazzi L, Racagni G, Popoli M. (2011) Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int*. 59(2):138–49. doi:10.1016/j.neuint.2011.05.002.
59. Musazzi L, Treccani G, Popoli M (2015) Functional and structural remodeling of glutamate synapses in prefrontal and frontal cortex induced by behavioral stress. *Front Psychiatry* 6:60. doi:10.3389/fpsy.2015.00060
60. Notarianni E. (2017) Cortisol: Mediator of association between Alzheimer's disease and diabetes mellitus? *Psychoneuroendocrinology*. 81:129–137. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.04.008.

61. Ouanes S, Popp J. (2019) High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front Aging Neurosci.* 11:43. doi:10.3389/fnagi.2019.00043.
62. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. (2013) Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience.* Jun 3;239:271–279. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.025.
63. Polleri A, Gianelli MV, Murialdo G. (2002) Dementia: a neuroendocrine perspective. *J Endocrinol Invest.* 25:73–83. doi:10.1007/BF03343964
64. Prager EM, Johnson LR (2009) Stress at the synapse: signal transduction mechanisms of adrenal steroids at neuronal membranes. *Sci Signal* 2(86): re5. doi: 10.1126/scisignal.286re5
65. Pretorius E, Marx J. (2004) Direct and indirect effects of corticosteroids on astrocyte function. *Rev Neurosci.*15(3):199–207. doi:10.1515/revneuro.2004.15.3.199.
66. Saelzler UG, Verhaeghen P, Panizzon MS, Moffat SD. (2021) Intact circadian rhythm despite cortisol hypersecretion in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 132:105367. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105367.
67. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. (2012) Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology.* 62(1):63–77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
68. Sanguino-Gómez J, Buurstede JC, Abiega O, Fitzsimons CP, Lucassen PJ, Eggen BJL, Lesuis SL, Meijer OC, Krugers HJ. (2022) An emerging role for microglia in stress-effects on memory. *Eur J Neurosci.* 55:2491–2518. doi:10.1111/ejn.15188.
69. Sapolsky RM. (1993) Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus. *Behav Brain Res.* 57:175–82. doi: 10.1016/0166-4328(93)90133-b.
70. Song J, Yang X, Zhang M, Wang C, Chen L. (2021) Glutamate Metabolism in Mitochondria is Closely Related to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 84:557–578. doi:10.3233/JAD-210595.
71. Sood A, Preeti K, Fernandes V, Khatri DK, Singh SB. (2021) Glia: A major player in glutamate-GABA dysregulation-mediated neurodegeneration. *J Neurosci Res.* 99:3148–3189. doi:10.1002/jnr.24977.
72. Srivastava A, Das B, Yao AY, Yan R. (2020) Metabotropic Glutamate Receptors in Alzheimer's Disease Synaptic Dysfunction: Therapeutic Opportunities and Hope for the Future. *J Alzheimers Dis.* 78):1345–1361. doi:10.3233/JAD-201146.
73. Targa Dias Anastacio H, Matosin N, Ooi L. (2022) Neuronal hyperexcitability in Alzheimer's disease: what are the drivers behind this aberrant phenotype? *Transl Psychiatry.* 12(1):257. doi:10.1038/s41398-022-02024-7.

74. Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ (2013) Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience* 248:626–636. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.05.043
75. Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, Fiedler JL, Deak T, de Sousa MB. (2014) Novel aspects of glucocorticoid actions. *J Neuroendocrinol.* 26:557–572. doi: doi.org/10.1111/jne.12157.
76. Vreugdenhil E, de Jong J, Schaaf MJ, Meijer OC, Busscher J, Vuijst C, de Kloet ER. (1996) Molecular dissection of corticosteroid action in the rat hippocampus. Application of the differential display techniques. *J Mol Neurosci.* 7(2):135–46. doi: 10.1007/BF02736793.
77. Wang G, Weber-Fahr W, Frischknecht U, Hermann D, Kiefer F, Ende G, Sack M. (2021) Cortical Glutamate and GABA Changes During Early Abstinence in Alcohol Dependence and Their Associations With Benzodiazepine Medication. *Front Psychiatry.* 12:656468. doi:10.3389/fpsy.2021.656468.
78. Yuen EY, Wei J, Yan Z. (2017) Molecular and Epigenetic Mechanisms for the Complex Effects of Stress on Synaptic Physiology and Cognitive Functions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 20:948–955. doi:10.1093/ijnp/pyx052.
79. Xiong H, Krugers HJ (2015) Tuning hippocampal synapses by stress-hormones: Relevance for emotional memory formation. *Brain Res.* 1621:114–120. doi:10.1016/j.brainres.2015.04.010
80. Zott B, Konnerth A. (2022) Impairments of glutamatergic synaptic transmission in Alzheimer’s disease. *Semin Cell Dev Biol.* S1084–9521(22)00080–5. doi:10.1016/j.semcdb.2022.03.013.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КОНТИНУУМЕ ПЛАСТИЧНОСТЬ-ПАТОЛОГИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ: ТРАНСЛЯЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н. В. Гуляева

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия
ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Введение

Понимание закономерностей протекания физиологических процессов позволяет прогнозировать их изменения в различных условиях жизнедеятельности, при необходимости влиять на эти процессы. Это делает физиологию, науку о закономерностях, пределах нормы жизненных процессов и болезненных отклонений от нее, базисом и платформой для других биологических дисциплин, а также фундаментальной и клинической медицины. Очевидно, что оценка изменения физиологических функций в различных ситуациях вызывает необходимость определения понятий нормы, отклонения от нормы и патологии.

Норма и патология как крайние точки континуума состояний

К сожалению, строгие определения понятий биологической нормы, а также патологического состояния во многом остаются умозрительными и не применимыми универсально ко многим конкретным ситуациям. Подтверждением этому является, например, развитие концепции стресса и адаптации. Основоположник адаптологии в Советском Союзе, Ф. З. Меерсон, известный кардиолог и патофизиолог, пояснял свою концепцию адаптации в первую очередь на ярких примерах из наиболее близкой ему области [5, 6]. В частности, гипертрофию левого желудочка, наблюдаемую как у больных гипертонической болезнью, так и у некоторых спортсменов, он объяснял компенсаторной физиологической долговременной адаптацией к соответствующим нагрузкам, подразумевая, что на определенном этапе она уже не является нормой, но еще не является патологией. Справедливо (по нашему мнению), отрицая используемый некоторыми учеными термин «патологическая адаптация», Ф. З. Меерсон ввел весьма полезное понятие «адаптация с высокой структурной ценой», подчеркивая структурный износ органа как цену за возможность необходимой для выживания адаптации. Несколько позже, не ссылаясь на концепцию Ф. З. Меерсона (возможно, в связи с недоступностью статей в советских журналах), В. McEwen сформулировал понятия аллостаза, используя сходную логику [22, 23]. Очевидные примеры разнообразных адаптивных изменений на всех уровнях живого организма свидетельствуют о том, что физиологические состояния представляют собой

континуум, в рамках которого, кроме весьма условных полюсов «нормы» и «патологии», реализуются состояния, которые ни к одному из вышеуказанных однозначно отнести нельзя. От противопоставления предметов нормальной и патологической физиологии в парадигме «доктор Джекил / мистер Хайд» целесообразно перейти к анализу континуума норма-патология. В областях, которые исследованы наиболее глубоко, можно видеть наличие такого континуума состояний, а чем менее исследован процесс, тем более простым и однонаправленным он представляется до того момента, как достигается критический объем объективных данных и возможность увидеть множественность состояний. Норма и патология — крайние точки, между которыми не существует четкой границы, но имеется континуум состояний.

Общность механизмов нейропластичности и нейропатологии и континуум «пластичность-патология»

Представление о континууме особенно важно для исследования мозга. Одним из краеугольных понятий «нейробиологических» области физиологии и медицины является понятие пластичности, подразумевающее способность нервной системы к структурно-функциональной адаптации в условиях изменений среды (как внешней, так и внутренней среды организма), например, к компенсаторным процессам при повреждении, а также к развитию и созреванию мозга при приобретении опыта. Принято считать, что нарушения нейропластичности ассоциированы с патологиями мозга [19]. Необходимое для анализа клинических и экспериментальных данных разделение адаптивных изменений пластичности на структурную и функциональную адаптацию [8], тем не менее, достаточно формально. В основе реализации любой функции заложена определенная структура, однако не всегда структурные изменения очевидны и показаны. Например, если структурные изменения локализованы на уровне клеток, исследования, не предполагающие анализ на микроуровне, зачастую трактуют произошедшие пластические изменения как сугубо функциональные.

Определяя пластичность нервной системы (нейропластичность) как способность нервной системы изменять функционирование, обычно в ответ на внешний или внутренний стимул, Р. А. Schwartzkroin [26] подчеркивает в своем определении, что такие преобразования вызывают необходимость поведенческих изменений. При этом патологические состояния не обязательно ведут к снижению пластичности. При нейродегенеративных заболеваниях, связанных с дисфункцией и гибелью нейронов и, как правило, с параллельным подавлением нейрогенеза (болезнь Альцгеймера, другие типы деменции, болезнь Паркинсона), пластичность мозга действительно существенно снижается на разных уровнях [18]. Однако эпилептогенез является прямым следствием усиленной, хотя и аберрантной пластичности (в т.ч. синаптического прунинга и спрутинга аксонов). Возникающая вследствие этого судорожная активность приводит к гибели

нейронов и активации глии, которые в свою очередь стимулируют изменения структуры и функции нейронов, в том числе реорганизацию, которая направлена на компенсацию повреждения [2–4]. Традиционные представления о гибели нейронов при эпилептогенезе базировались на том, что потеря синаптического входа из гибнущего нейрона является критическим сигналом для индукции аксонального спрутинга и реорганизации синаптических сетей. Однако наиболее перспективной представляется гипотеза о том, что именно биохимические механизмы, вызывающие запрограммированную нейродегенерацию, а не сама по себе гибель нейронов, вызывают эпилептогенез [8]. Репрограммирование путей гибели нейронов (некроза, апоптоза, некроптоза, аутофагии, фагоцитоза, пироптоза) вносит существенный вклад в реализацию aberrантной пластичности, лежащей в основе эпилептогенеза [9]. Ранее мы подробно проанализировали механизмы пластичности, которые лежат в основе перехода от эпилептогенеза (aberrантная суперпластичность) к резко ограниченной пластичности в период сформированной эпилепсии височной доли, сопровождающейся нейродегенерацией и склерозом гиппокампа [4]. Пластичность и связанные с ней изменения возбудимости являются феноменами, демонстрирующими тесное переплетение пластичности и патологии (изменения пластичности вызывают патологические события и наоборот), и одним из рациональных объяснений этого является тот факт, что в основе пластичности и патологии лежат общие механизмы.

Ранее мы на основании результатов собственных исследований и данных литературы представили и обосновали концепцию об общности основных молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии на разных уровнях [1]. Основным триггером для нашей концепции послужили работы J. C. McEachern и C. A. Shaw [20, 21] о модели континуума пластичность–патология на основании данных, полученных в основном при исследовании длительной потенциации в гиппокампе. Очевидно, что в основе модификаций синаптической пластичности в ответ на физиологические или патологические стимулы лежат молекулярные изменения [12, 18]. Принципиальным методологическим подходом является четкое представление о дуализме (т.е. способности работать как в норме, так и обуславливать патологии), а еще точнее, плейотропности базовых молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона или принимающих участие в его повреждении и гибели. Основные молекулярные механизмы плейотропны в том смысле, что они опосредуют как нормальные функции нейрона, так и развитие патологических процессов (функциональные изменения, повреждение, гибель нейрона). Например, «апоптотические» каспазы в нервной системе взрослых млекопитающих выполняют функции, связанные с реализацией феноменов нейропластичности, не связанные с апоптозом и патологией [10, 16, 17, 27, 28]. Оказалось, что, протеаза, позиционированная сотнями авторов как «палач клетки» на основании ее участия в апоптотической

гибели нейронов, необходима в первую очередь для реализации нормальной пластичности, включая развитие мозга, обучение и память.

Достижения функциональной нейробиологии и молекулярной биологии убедительно свидетельствуют об общности основных молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии [1]. Иногда проведение сигналов о выживании, изменении функционирования или гибели клетки реализуется по общему пути, а дивергенция происходит лишь в конце нейрохимического каскада. В других случаях один и тот же фактор может запускать разные механизмы сигналинга. Концепция об общности молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии логично укладывается в представление о том, что в организме, как правило, не заложено специальных механизмов, реализующих патологию. Видимо, патологические изменения развиваются в результате нарушения «нормальных» механизмов, а изменения, как правило, заключаются в том, что функционирующие в норме механизмы реализуются с иным субстратом, в иной степени, в иной период, в иных клеточных или внеклеточных компартментах.

Ключевые компоненты континуума нейропластичность / патология: плейотропные ферменты

Очень часто переключение «норма–патология» определяется конкретными субстратами ключевых плейотропных (или «полисубстратных») ферментов: протеаз, протеинкиназ, протеинфосфатаз и др. [10, 15]. По-видимому, именно в этом и состоит физиологический смысл низкой субстратной специфичности ключевых протеаз и протеинкиназ, который до сих пор не был в должной степени осмыслен теоретически. Нам представляется, что существование континуума функциональных состояний в существенной мере основано на функционировании таких плейотропных ферментов-переключателей путей сигнальной трансдукции за счет использования различных альтернативных субстратов. При этом даже если действующая молекула влияет абсолютно специфично на одну мишень (что само по себе представляется маловероятным), связи и взаимодействия этой мишени обеспечат изменения различных процессов на разных уровнях, вплоть до изменений нескольких, зачастую не связанных между собой явно фенотипических признаков.

Наряду с фундаментальным значением такого представления для понимания процессов, происходящих в мозге в норме и при патологии, эта концепция принципиально важна и с практической точки зрения. Представление о континууме пластичности и плейотропности молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона или принимающих участие в его повреждении и гибели, дает в руки исследователя методологию для выявления звена, с которого начинаются патологические процессы. Это звено — потенциальная мишень для разработки научно обоснованных подходов к коррекции конкретных

заболеваний. Неудачи в разработке «патогенетически направленных» подходов к терапии заболеваний нервной системы (в том числе инсульта, деменции, психических нарушений) связаны, в частности, с игнорированием общности молекулярных механизмов, лежащих в основе как нормального функционирования мозга, так и развития нейропатологии, что приводит к вмешательству именно в эти общие механизмы (блокада NMDA-рецепторов, ингибирование так называемых «апоптотических» протеаз и др.).

Нейропластичности и нейропатологии: единство и баланс

Как мы полагаем, нормальная нейропластичность и нейропатологии являются полярными точками в едином континууме согласованных и взаимоорганизованных клеточных механизмов, развившихся в результате эволюции и лежащих в основе сложной центральной нервной системы млекопитающих. Нормальная пластичность — сбалансированное состояние, требующее хорошо отрегулированного взаимодействия между механизмами возбуждения и торможения [26]. На примере такого патологического состояния, как судорожная активность, видно, что этот баланс нарушен, несмотря на активно происходящие процессы пластичности. Почему же эволюция создала такую на первый взгляд нестабильную систему, дисфункция которой подвергает организм существенному риску? Подробный ответ на этот вопрос предполагает выходящее за рамки данной статьи обсуждение того, на каких принципах создана и как устроена центральная нервная система, главной функцией которой, по сути, и является оптимизации индивидуальной нейропластичности. В результате эволюции отточена нервная система, которая может быстро отвечать на различные внешние события и ситуации, способна обучаться и решать комплексные задачи в ответ на разнообразные вызовы, формировать новое поведение в ответ на изменяющуюся окружающую среду, действуя вместе с другими системами организма, в первую очередь иммунной и эндокринной, и обеспечивающая согласованное функционирование всех вовлеченных систем. Такая оптимизация пластических нейронных процессов и способность нейронных сетей к реорганизации имеет свою цену, и эта цена — внутренняя лабильность задействованных процессов. Чем выше потенциал пластичности, тем больше опасность нарушения регуляции процессов в системе, вплоть до ее полного отказа. Центральная нервная система отражает «компромиссный» дизайн, внутри которого есть разные субкомпоненты. Стабильные компоненты этой системы действительно устойчивы, но зато относительно не пластичны (например, основные вегетативные функции), в то время как другие легко модифицируемые компоненты демонстрируют выраженные пластические возможности [26]. Именно к последним относятся «высшие функции мозга», и те области мозга, которые наиболее вовлечены в нормальную пластичность и подвержены наибольшим рискам развития патологии.

Оборотная сторона высокой пластичности — селективная чувствительность к повреждению (на примере гиппокампа)

Ярким примером высокопластичного региона мозга, который ассоциирован как с когнитивной функцией, так и с эмоциями, является гиппокамп. Гиппокамп вовлечен в переработку когнитивной и эмоциональной информации, и эти различные функции топографически распределены вдоль дорсовентральной (септотемпоральной) оси. С определенной степенью упрощения можно сказать, что дорсальный гиппокамп (септальная часть) в основном реализует когнитивную функцию (обучение, память), а вентральный гиппокамп (темпоральная часть) участвует в регуляции эмоций и форм поведения, связанных с тревожностью (Gulyaeva, 2015). Гиппокамп является селективно чувствительным к действию стрессорных факторов различной природы и развитию нейровоспаления [25]. Ранее мы обосновали гипотезу о дистантном повреждении гиппокампа, как ключевом звене патогенеза когнитивных и психических расстройств в результате фокальных поражений мозга. В соответствии с этой гипотезой избыток кортикостероидов, секретированных в кровь после фокального поражения мозга, особенно у индивидов с аномальным стрессорным ответом в связи с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, взаимодействует с кортикостероидными рецепторами гиппокампа и изменяет гиппокампальную пластичность, индуцируя сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление и последующие события, включая нарушения нейрогенеза [13, 14]. Эти изменения способны вызывать модификации нейропластичности как адаптивные, так и по «нейродегенеративному» или «эпилептическому» сценарию.

Анализируя свойства регионов, специализированных к формированию обучения / памяти (т.е. высшей формы пластичности), гиппокампа и неокортекса, P. A. Schwartzkroin [26] рассматривает свойства этих областей мозга, которые реализуют как нормальную пластичность, так и эпилептогенность, отмечая их ламинарную организацию, а также рекуррентную аксональную коннективность, затрагивающую сети, как возбуждающие, так и тормозные. Высокая пластичность и склонность к судорожной активности характерны также для развивающейся нервной системы. Клеточные элементы и молекулы, формирующие нормальную пластичность (нейромедиаторы, каналы, рецепторы, вторичные посредники, внутриклеточный кальций, трофические факторы, цитокины и пр.) задействованы в эпилептогенезе, хотя они являются основой для модификаций структуры и функции, связанных как с нормальным, так и с эпилептическим мозгом. И это не удивительно: поскольку пластичность является основой, ядром функции мозга, в ее формировании участвуют все без исключения многоуровневые процессы, и практически невозможно вычленить специфические для нормальной пластичности механизмы, отличные от задействованных в развитии патологий.

Е. J. Cohen и соавт. [8] проанализировали существующие концепции нейропластичности и их значение для понимания ремоделирования нейронных сетей в различных патологических контекстах, предложив концепцию болезней пластичности (concept of plasticity diseases). В статье подробно рассматриваются функциональная пластичность (пластичность по Хеббу, гомеостатическая синаптическая пластичность), структурная пластичность (зависимые от активности формирование и элиминация синапсов, нейрогенез), ремоделирование сетей, клеточная пластичность на уровне возбуждающих нейронов, интернейронов и глии, а также сетевые изменения за счет активации молчащих синапсов и синаптогенеза. Все эти формы пластичности в определенных ситуациях могут претерпевать модификации и становиться основой для развития патологий.

Поиск точки невозврата — основная задача

Процессы пластичности на молекулярном, синаптическом, клеточном и сетевом уровнях образуют сложную пирамиду взаимосвязанных как вертикально, так и горизонтально механизмов [3]. Очевидно, что все модели нейропластичности упрощают реальность, поскольку при анализе сложных систем, таких как ЦНС, не удастся обойтись без редукционистского подхода. По мнению Е. J. Cohen и соавт. [8], анализируя патологические аспекты пластичности, зачастую более разумно рассматривать болезни пластичности *per se*, а не просто дезадаптационные изменения. Такая патология является результатом aberrантных путей и компонентов пластичности. Предложена модель «дезадаптивной пластичности», как состояния, отличного от болезни пластичности. Преимущество такой интерпретации, по мнению авторов, состоит в том, что разработка терапевтических подходов может осуществляться с учетом конкретных механизмов aberrантной пластичности. Обсуждая вопрос о континууме пластичности и патологии [1], мы констатировали, что самое главное до сих пор неясно: в какой момент и каким образом общий для нормы и патологии процесс необратимо переключается на реализацию патологии и гибели нейрона. В общем случае и при абсолютном большинстве патологий мозга это остается неясным до сих пор, и ни одна из предложенных разными авторами моделей пока не смогла решить эту проблему. Однако, именно выявление такого механизма переключения может дать возможность управлять течением патологических изменений пластичности и даже предотвратить «запрограммированную» дисфункцию и гибель нейронов. Поиск точек невозврата при разных патологиях является важнейшей задачей фундаментальной медицины, достижение которой позволит разработать подходы к патогенетически обоснованной терапии заболеваний мозга и трансляцию фундаментальных достижений в клинику.

Литература

1. Балабан, П.М., Гуляева, Н.В. (2006) Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова, т. 92, № 2, с. 145–152.
2. Гуляева, Н.В. (2015) Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности эпилепсии и депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, т. 115, № 12, с. 148–153. DOI: 10.17116/jnevro2015115112148–153
3. Гуляева, Н.В. (2016) Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, т. 116, № 11, с. 157–162. DOI: 10.17116/jnevro2016116111157–162
4. Гуляева, Н.В. (2017) Стадийность изменений нейропластичности при эпилептогенезе на примере височной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, т. 117, № 9, с. 10–16. DOI: 10.17116/jnevro20171179210–16
5. Меерсон, Ф.З. (1973) Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Наука, 360 с.
6. Меерсон, Ф.З. (1981) Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 278 с.
7. Меерсон, Ф.З. (1986) О “цене” адаптации. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, № 3, с. 9–19.
8. Cohen, E.J., Quarta, E., Bravi, R. et al. (2017) Neural plasticity and network remodeling: From concepts to pathology. *Neuroscience*, vol. 344, pp. 326–345. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.048
9. Dingleline, R., Varvel, N.H., Dudek, F.E. (2014) When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? In: H. Scharfman, P. Buckmaster (eds.). *Issues in clinical epileptology: A view from the bench*. Dordrecht: Springer, pp. 109–122. (Advances in experimental medicine and biology. Vol. 813). DOI: 10.1007/978–94–017–8914–1_9
10. Gulyaeva, N.V. (2003) Non-apoptotic functions of caspase-3 in nervous tissue. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 68, no. 11, pp. 1171–1180. DOI: 10.1023/b:biry.0000009130.62944.35
11. Gulyaeva, N.V. (2015) Ventral hippocampus, stress and psychopathology: Translational implications. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 2, pp. 85–94. DOI: 0.1134/S1819712415020075
12. Gulyaeva, N.V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 3, pp. 237–242. DOI: 10.1134/S0006297917030014
13. Gulyaeva, N.V. (2019a) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: The price of stress

- response. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1306–1328. DOI: 10.1134/S0006297919110087
14. Gulyaeva, N. V. (2019b) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: Stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochemical Research*, vol. 44, no. 6, pp. 1306–1322. DOI: 10.1007/s11064-018-2662-0
 15. Jaworski, T., Banach-Kasper, E., Gralec, K. (2019) GSK-3 β at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration. *Neural Plasticity*, vol. 2019, article 4209475. DOI: 10.1155/2019/4209475
 16. Kudryashov, I.E., Yakovlev, A.A., Kudryashova, I.V., Gulyaeva, N.V. (2004) Inhibition of caspase-3 blocks long-term potentiation in hippocampal slices. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 34, no. 9, pp. 877–880. DOI: 10.1023/b:neab.0000042571.86110.28
 17. Kudryashova, I.V., Stepanichev, M. Yu., Gulyaeva, N.V. (2009) Natural activation of caspase-3 is required for the development of operant behavior in postnatal ontogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no. 1, pp. 65–72. DOI: 10.1007/s11055-008-9097-z
 18. Mattson, M.P. (1998) Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum: Emerging roles of the transcription factor NF κ B. *International Review of Neurobiology*, vol. 42, pp. 103–168. DOI: 10.1016/s0074-7742(08)60609-1
 19. Mattson, M.P., Duan, W. (1999) “Apoptotic” biochemical cascades in synaptic compartments: Roles in adaptive plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 152–166. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19991001)58:1<152::AID-JNR15>3.0.CO;2-V
 20. McEachern, J.C., Shaw, C.A. (1996) An alternative to the LTP orthodoxy: A plasticity-pathology continuum model. *Brain Research Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 51–92. DOI: 10.1016/0165-0173(96)00006-9
 21. McEachern, J.C., Shaw, C.A. (1999) The plasticity-pathology continuum: Defining a role for the LTP phenomenon. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 58, no. 1, pp. 42–61.
 22. McEwen, B.S. (1998) Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 840, no. 1, pp. 33–44. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
 23. McEwen, B.S., Stellar, E. (1993) Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 18, pp. 2093–2101.
 24. Meerson, F.Z., Pshennikova, M.G., Malyshev, I. Yu. (1996) Adaptive defense of the organism. Architecture of the structural trace and cross protective effects of adaptation. *Annals of New York Academy of Sciences*, vol. 793, no. 1, pp. 371–385. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33529.x
 25. Piskunov, A., Stepanichev, M., Tishkina, A. et al. (2016) Chronic combined

- stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus. *Metabolic Brain Disease*, vol. 31, no. 2, pp. 445–454. DOI: 10.1007/s11011-015-9785-7
26. Schwartzkroin, P.A. (2001) Mechanisms of brain plasticity: From normal brain function to pathology. *International Review of Neurobiology*, vol. 45, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.1016/s0074-7742(01)45004-5
 27. Stepanichev, M. Yu., Kudryashova, I.V., Yakovlev, A.A. et al. (2005) Central administration of a caspase inhibitor impairs shuttle-box performance in rats. *Neuroscience*, vol. 136, no. 2, pp. 579–591. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.010
 28. Yakovlev, A.A., Gulyaeva, N.V. (2011) Pleiotropic functions of brain proteinases: Methodological considerations and search for caspase substrates. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 76, no. 10, article 1079. DOI: 10.1134/S0006297911100014

Для Ваших пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза

1 ПАК
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

ТИЗАБРИ
(натализумаб)

ТИЗАБРИ: БОЛЕЕ 15 ЛЕТ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ* 1

92%

снижение СЧО в 1-й год
после начала терапии Тизабри²

49%

кумулятивная вероятность регресса инвалидизации
через 3 года при раннем начале терапии Тизабри* 3,3



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИЗАБРИ от 22.06.2021

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10. **Торговое наименование:** Тизабри. **Международное непатентованное наименование (МНН):** натализумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления растворов для инфузии. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания и применение:** Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокочастотной формы ремитирующего рассеянного склероза у взрослых пациентов.

• Пациент с активным течением заболевания, неспособен на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Общие указания») или

• Пациент с быстрой прогрессирующей формой (вариантом) рассеянного склероза (т.е. в паренхиме 2 или больше чисел инвалидизации (аббревиатура в течение года и результатов 1 и более лет по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполняющих контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо анатомическое увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с предыдущим препаратом МРТ)

Противопоказания:
• гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;
• прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
• повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получающие иммунодепрессанты, такие как митогантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Общие указания»);
• одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
• злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;

• дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрционного наблюдения и имеющихся эпидемиологических данных предполагается, что препарат Тизабри не влияет на исход беременности. В проспективном регистре применения Тизабри содержатся данные о 355 случаях беременности. Частота аномалий соответствует показателям из других регистров беременности у пациентов с рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфически повышенной частоты врожденных аномалий развития, связанных с применением Тизабри. В опубликованных литературных источниках сообщается о случаях беременности (протокольные и внеочередные) у беременных женщин, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременев во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость смены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реализации заболевания после отмены терапии. Натализумаб выделяется с грудным молоком. Взаимодействие натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мг/100 мл раствора натрия хлорида 1 раз в 4 недели). **Полное действие:** Во время пилотного контролируемого исследования на 1617 больных РС, получающих натализумаб в течение 2 лет (группа 1135), наблюдались случаи, связанные с дозой: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ/АСТ), повышение (натализумаб) 4,4 ВУ, (получавших натализумаб) 4,4 ВУ, (получавших плацебо) 0,9 ВУ. **НП инфекции:** инфекции мочеполовой путей, ларингит, крапивница, гиперчувствительность, головная боль, головокружение, усталость, тошнота, боль в суставах, озноб, лихорадка, утомляемость. Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, спленит и увеличение числа пациентов в результате тяжелого течения острого невроза сетчатки. **Ис-вирусной (вариантно-клеточной) нейротропанной инфекции со стороны генома, включая (в т.ч., гематологические), злокачественные новообразования, изменение лабораторных показателей (число лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитарной массы).** В детской популяции оценка серьезных неблагоприятных реакций была проведена в мета-анализе 821 ребенка, показавшая отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. **Парадоксиальная:** О случаях парадоксиальной не сообщалось. **Общие указания:** Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC-ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На основе изучения терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самим пациентам и осуществляющих уход за ним лиц следует информировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и знаках. Врачу следует избегать применения и реин терапии Тизабри с пациентом и предоставлять ему специальную карточку, содержащую самую последнюю информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакцию гиперчувствительности в т.ч. серьезные общие реакции. В лечении ущемления должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессантами или пролиферомоторными препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или неблагоприятные реакции на инфузию могут свидетельствовать о надобности переноса на натализумаб. За период пострегистрционного наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные неблагоприятные явления со стороны генома. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат продолжает циркулировать в крови и продолжать оказывать фармакодинамическое действие примерно 12 недель после введения последней дозы. У пациентов с ритиглатин и JС-внузу, расширенный мониторинг препарата Тизабри (ранний мониторинг дозирования (ранее 6 недель), был ассоциирован со снижением риска ПМЛ, по сравнению с стандартным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным мониторингом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.ч. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствует соотношению польза/риск в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться за помощью и информацией по надобности пациентов, получающих препарат натализумаб. **Внимание на способность управлять автомобилем или другим механизмами:** Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психоomotorной реакции, не проводилось. Тем не менее при применении препарата Тизабри часто отмечались случаи головокружения, тиннитуса, головной боли, пациентам с этой неблагоприятной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами. **Условия хранения:** Концентрат и готовый к применению раствор: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в холодильнике для детей места. **Срок годности:** Концентрат - 4 года. Готовый к применению раствор - 8 часов. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** Отпускать по рецепту.

Важные регистрационные уведомления: Евгений Анат. Лимитов, Волгоградская область, Инновационный Хаус, 70, Нордэн Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AT. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58 **PEPД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ**

Список литературы

- Linker R., Kessel B. Innovative Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2008; 1(1): 43–52.
- Видальков И. et al., Long term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data by the TYSABRI Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;01:1–9.
- Schwartzman E. et al., In Treatment-Naïve Patients with Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA, P350.

• В 2006 году Тизабри был одобрен FDA и EMA как первое моноклональное антитело для терапии рассеянного склероза¹.
• Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS, подтвержденной в течение 24 месяцев при начале терапии ≤ 1 года от постановки диагноза.
• * По шкале EDSS.

NEBA = No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активной болезни (Отсутствие устойчивого (12-недельного) прогрессирования инвалидизации, отсутствие Gd+ очагов, отсутствие новых или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2); **EDSS** = расширенная шкала оценки инвалидизации; **СЧО** = средневзвешенная частота обострений; **Gd+** = контрастное вещество на основе гадолиния.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. РЕКЛАМА СР-327279 июль 2022

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57

ДИНАМИКА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ И АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

М. Ю. Жанина^{1,2}, Т. А. Дружкова¹, С. В. Фрейман^{1,2}, Е. Е. Владимирова³,
Н. Н. Еремина³, А. А. Яковлев^{1,2}, А. Б. Гехт^{1,4}, 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

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

Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, подвержены развитию постинсультному когнитивному снижению и депрессивному расстройству. Зачастую данные постинсультные осложнения коморбидны [1], что осложняет постановку диагноза и затрудняет выбор подходящего лечения. Предполагается, что постинсультное когнитивное снижение и депрессивное расстройство возникают в результате дистантного повреждения гиппокампа, обусловленного дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и нейровоспалением [2]. При гиперактивации ГГНО происходит избыточная секреция глюкокортикоидов, что может привести к повреждению структур мозга, чувствительных к ним, таких как гиппокамп. В свою очередь, нарушение функционирования гиппокампа является причиной развития многих когнитивных и эмоциональных расстройств [3]. В данном сообщении представлены данные клинического исследования, проведенного в течение года, которое является частью большого трансляционного экспериментально-клинического проекта, направленного на выяснение глюкокортикоидзависимых механизмов развития отдаленных когнитивных и аффективных расстройств после фокального повреждения мозга.

Целью данной работы являлось исследование кортикоидзависимого, опосредованного нейровоспалением, механизма развития постинсультных психоневрологических расстройств (депрессивное расстройство и когнитивное снижение) в клинике на протяжении года после ишемического инсульта.

Материалы и методы

В исследование было включено 45 пациентов (33 мужчины, 12 женщин) в остром периоде и 32 пациента (26 мужчин, 6 женщин) в динамике на протяжении года после ишемического инсульта; возраст — 56 ± 10 лет. Критериями исключения были: ишемический / геморрагический инсульт в анамнезе, ЧМТ с остаточными очаговыми изменениями на КТ/МРТ, тяжелые соматические заболевания, алкогольная и наркотическая зависимость. По шкале NIHSS

у пациентов был инсульт средней степени тяжести ($6 \pm 4,3$), очаг поражения не затрагивал структуры лимбической системы.

Группа контроля состояла из 8 человек (5 мужчин, 3 женщины) для получения слюны и из 24 человек (14 мужчин, 10 женщин) для получения сыворотки крови. Взятые контрольные группы не отличались от экспериментальной выборки по возрасту и полу, без инсульта или ЧМТ в анамнезе, без депрессии и когнитивного снижения на момент участия в исследовании. Все участники исследования подписали информационное согласие. Исследование было одобрено этической комиссией НППЦ психоневрологии им. З. П. Соловьева и ГКБ им. М. П. Кончаловского.

На 1-е, 30-е, 180-е и 365-е сутки после инсульта у пациентов были отобраны пробы крови и слюны для определения уровня кортизола, АКТГ, ИЛ-6 и α -амилазы; у здоровых добровольцев — пробы слюны для определения уровня кортизола и α -амилазы.

Психиатрический диагноз был поставлен на основании собеседования и результатов тестирования по шкалам HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression), BDI (Beck Depression Inventory), MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Статистический анализ проводился в GraphPad Prism 9. Для определения типа распределения данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Для несвязанных выборок с ненормальным распределением применялся критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc критерием Данна. Для связанных выборок применялись: two-way repeated measures ANOVA или mixed model ANOVA с последующим post-hoc анализом множественных сравнений (Sidak и Tukey).

Результаты

Через 1 год после инсульта было диагностировано легкое/умеренное когнитивное снижение у 16 пациентов, легкое депрессивное расстройство у 10 пациентов. Коморбидность этих заболеваний наблюдалась у 7 пациентов (таб. 1). Постинсультные когнитивное снижение и депрессивное расстройство не были ассоциированы с неврологическим дефицитом.

Таблица 1. Количественное распределение пациентов с постинсультными осложнениями по группам

Группа пациентов	Число	%
Пациенты с когнитивным снижением	16	50% (от общего числа пациентов на протяжении года, n = 32)
Пациенты с депрессивным расстройством	10	31% (от общего числа пациентов на протяжении года, n = 32)

Пациенты с когнитивным снижением и коморбидным ему депрессивным расстройством	7	22% (от общего числа пациентов на протяжении года, n = 32) 70% (от числа пациентов с депрессивным расстройством в период от 30 до 365 суток, n = 10) 44% (от числа пациентов с когнитивным расстройством, n = 16)
---	---	---

При лабораторном исследовании было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой уровень кортизола в слюне был достоверно выше на протяжении года, начиная с 30 суток после инсульта, а уровень ИЛ-6 в сыворотке достоверно повышался только в остром периоде после инсульта.

В остром периоде у пациентов после ишемического инсульта наблюдались повышенные уровни кортизола и ИЛ-6 в сыворотке и пониженные уровни кортизола и α -амилазы в слюне. Начиная с 30-го дня и на протяжении года после инсульта уровни кортизола и α -амилазы в слюне повышаются.

У пациентов, имеющих в первый год после инсульта когнитивное снижение по сравнению с группой пациентов после ишемического инсульта без когнитивного снижения, уровень кортизола в сыворотке был повышен в остром периоде, а затем снижался на протяжении года, а уровень кортизола в слюне имел лишь тенденцию к повышению в остром периоде и никак не изменялся на протяжении года.

У пациентов, имеющих в первый год после инсульта депрессивное расстройство по сравнению с группой пациентов после ишемического инсульта без депрессивного расстройства, уровень α -амилазы в слюне достоверно повышается через полгода после инсульта, а уровень ИЛ-6 в сыворотке достоверно снижается только у пациентов без депрессивного расстройства.

В группе пациентов с коморбидностью наблюдается достоверное повышение α -амилазы в слюне на 365-е сутки по сравнению с 30-ми сутками.

Уровень АКТГ в плазме крови ни в одной из групп не имел достоверных различий.

Заключение

У 50% пациентов после ишемического инсульта наблюдалось когнитивное снижение уже на 14-е сутки, а у 31% депрессивное расстройство на 30-е сутки; эти расстройства сохранялись на протяжении года. Коморбидность когнитивного снижения и депрессивного расстройства наблюдалась у 44% пациентов.

Постинсультные когнитивное снижение и депрессивное расстройство не ассоциировались с неврологическим дефицитом.

1. В остром периоде у пациентов после инсульта наблюдался повышенный уровень кортизола и ИЛ-6 в сыворотке и минимальный уровень кортизола и α -амилазы в слюне. Начиная с 30-го дня и на протяжении года

после инсульта наблюдалось повышение уровня кортизола и α -амилазы в слюне.

2. У пациентов с постинсультным когнитивным снижением наблюдалось повышение уровня кортизола в сыворотке и тенденция к повышению в слюне в остром периоде. У пациентов с постинсультным депрессивным расстройством наблюдалось повышение уровня α -амилазы на протяжении года. У группы пациентов с коморбидностью наблюдалось повышение уровня α -амилазы, начиная с 30-х суток.

Литература

1. Tene O., Shenhar-Tsarfaty S., Korczyn A.D., Kliper E., Halleli H., et al. Depressive symptoms following stroke and transient ischemic attack: is it time for a more intensive treatment approach? results from the TABASCO cohort study. // *The Journal of Clinical Psychiatry*.— 2016 — Vol. 77 — PP. 673–680. doi: 10.4088/JCP.14m09759
2. Gulyaeva N.V. Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. // *J Neurochem*.— 2019 — Vol. 44 — PP. 1306–1322. doi: 10.1007/s11064-018-2662-0
3. Podgorny O.V., Gulyaeva N.V. Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis. // *J Neurochem*.— 2021 — Vol. 157 — PP. 370–392. doi: 10.1111/jnc.15265

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС

ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ

БЕЗ

ГРАНИЦ

- **Эффективность короткого курса: 75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет^{1,2}**
- **Восстановление числа лимфоцитов после завершения приема^{1,3}**
- **Легкий мониторинг и удобство пероральной формы⁴⁻¹¹**

СИЛЬНЫЙ. НАДЁЖНЫЙ. УДОБНЫЙ**

1. Comi G et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. *Mult Scler.* 2018;24(12):1594-1604. 3. Giovannoni G et al. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-426 (and suppl. 4). Cook S et al. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 29: 157-167. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидра®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Гилея®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Окевиро®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Абдожи®. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрода®.

ПРИМЕЧАНИЯ: 1. МАВЕНКЛАД (кларидрин в таблетках) предназначен для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным клиническими и радиологическими исследованиями.

** Максимальное длительность курса лечения – 20 дней перорального приема в первые два года, без необходимости приема препарата в последующие два года. Под «легким мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на декабрь 2021 года.

Сокращённая* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклаг®

МАВЕНКЛАД (кларидрин). Регистрационный номер: ЛП-006337. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларидрину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидрином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или иммуносупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета, вакцинация живыми, в том числе attenuированными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопорином. **Способ применения и дозы*.** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая доза.** Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет, 1,75 мг/кг в 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® – $\geq 0,8 \times 10^9/l$ перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. **Особые группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие*, опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алоpecia, лимфопения, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидрином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидрином (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Особые указания*.** Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9/l$, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** У пациентов на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опоясывающий лишай. Серонегативности к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидрином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникает клинически признаки или симптомы, указывающие на почечную недостаточность, следует немедленно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контроль у мужчин и женщин. У женщин с планируемым потенциалом беременности должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщины детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности и своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Перепадение крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии. Переход с других препаратов на кларидрин и с кларидрина на другие препараты. У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний приведен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (прочие картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валаовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. * Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 03 июня 2021. Соответствует CDCS cladirin v 11.1. Материал предназначен для медицинских (фармацевтический) сотрудников.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В НЕОКОРТЕКСЕ НА УРОВНИ КОРТИКОСТЕРОНА И НЕЙРОТРОФИНОВ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ДИНАМИКЕ

**М. В. Онуфриев^{1,2}, А. А. Квичанский¹, Л. В. Третьякова¹, Ю. В. Моисеева¹,
М. Н. Волобуева¹, 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. Соловьева
ДЗМ, Москва, Россия

Инсульт является тяжелой неврологической патологией, которая характеризуется высокой смертностью, развитием постинсультного неврологического дефицита и когнитивных нарушений. Повреждение нервной ткани после инсульта не ограничивается только областью инфаркта, но также распространяется в неишемические регионы мозга, вызывая их вторичное повреждение. В результате фокального повреждения неокортекса и/или стриатума вторичные изменения наблюдаются в таламусе, черной субстанции, гиппокампе и спинном мозге [3, 4, 13].

Одним из первых физиологических ответов на церебральную ишемию является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), которая происходит в первые часы после инсульта и часто приводит к длительному повышению в крови концентрации глюкокортикоидов [9, 12, 14]. Дисбаланс между центральными кортикостероидными рецепторами, как считают, лежит в основе дисрегуляции ГГНС и предрасположенности к стрессиндуцированным психиатрическим заболеваниям, в том числе и депрессии [12]. Модуляция активности ГГНС отчасти осуществляется гиппокампом [17], в том числе и за счет минерало- и глюкокортикоидных рецепторов, высокий уровень экспрессии которых наблюдается в полях CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине [16]. Гиппокамп не является однородной структурой и в септотемпоральном направлении выделяют дорсальную, промежуточную и вентральную части. Дорсальный (ДГ) и вентральный гиппокамп (ВГ) выполняют различные функции, причем ДГ преимущественно связан с когнитивными функциями, а ВГ — с реакциями на стресс и эмоциями [1, 19].

Известно, что нейротрофины принимают участие в структурном и функциональном восстановлении нервной ткани после ишемического повреждения [2, 8]. Связывание зрелых форм нейротрофинов, в частности, BDNF и NGF, с соответствующими высокоаффинными тирозинкиназными рецепторами необходимо для нейротрофической, дифференцировки клеток и образования синапсов [6, 15]. Активация ГГНС и повышение уровня глюкокортикоидов при стрессе приводит к снижению экспрессии нейротрофинов в гиппокампе [7, 20], но этот эффект зависит от интенсивности и продолжительности стресса [21].

Цель данного исследования заключалась в выявлении связи между активацией ГГНС и содержанием нейротрофинов в регионах гиппокампа в динамике после ишемического инсульта.

Ишемический инсульт у крыс линии Вистар создавали посредством окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) продолжительностью 60 мин [11]. В течение 14 суток после инсульта оценивали неврологический дефицит у животных. На 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после ОСМА крысы были выведены из эксперимента и были получены сыворотка крови, дорсальная и вентральная части гиппокампа ишемического полушария, в которых методом ИФА определяли уровень кортикостерона, BDNF и NGF.

В тесте на степень вытягивания языка и по 5-балльной шкале максимальный неврологический дефицит детектировали в день операции, на 1-е и 3-и сутки после окклюзии и затем он постепенно уменьшался к 14-м суткам. Активацию ГГНС по уровню кортикостерона в крови зафиксировали только на 1-е сутки после ишемического инсульта, что сопровождалось также аккумуляцией стресс-гормона в ДГ, но не в ВГ. Никаких изменений уровня BDNF в крови не удалось выявить, однако уровень NGF возрос на 1-е и 3-и сутки после ОСМА. Тем не менее, уровень белка BDNF возрос в ДГ и ВГ на 1-е и 3-и сутки, а содержание NGF на 3-и сутки повысилось только в ДГ ишемического полушария. Увеличение уровня белка BDNF в ДГ на 1-е сутки совпадало с появлением кортикостерона в этом регионе гиппокампа, что несколько противоречит известным реципрокным изменениям уровня нейротрофина и стресс-гормона. Однако, есть данные о положительном влиянии кортикостерона на нейротрофиновый сигналинг. Если однократная инъекция высокой дозы кортикостерона способствовала снижению уровня экспрессии мРНК BDNF в зубчатой фасции и в СА1 и СА3 полях гиппокампа, то после низкой дозы кортикостерона выявили повышение уровня экспрессии мРНК TrkB в СА3 и зубчатой фасции [20]. В пользу положительной связи между кортикостероидным и нейротрофиновым сигналингом свидетельствует и тот факт, что у мышей, нокаутных по гену глюкокортикоидных рецепторов, нарушен BDNF/TrkB сигналинг в мозге [10].

Таким образом, в использованной модели ишемического инсульта активация ГГНС по уровню кортикостерона в крови происходила кратковременно и аккумуляция стресс-гормона в гиппокампе совпадала с динамикой изменения его уровня в системном кровотоке, причем накопление кортикостерона затрагивало преимущественно ДГ, но не ВГ. В результате ОСМА в данном варианте на ранних сроках после инсульта произошла активация нейротрофиновой системы в виде увеличения циркулирующего уровня NGF и повышения экспрессии белка BDNF и NGF в обоих исследованных регионах гиппокампа, причем в дальнейшем уровень обоих нейротрофинов сохранялся высоким именно в ДГ, обеспечивая нейропластический и нейропротекторный потенциал данного региона гиппокампа, реактивность которого на активацию ГГНС, по-видимому, первична по сравнению с ВГ.

Литература

1. Гуляева Н. В. Влияние стрессорных факторов на функционирование гиппокампа взрослого организма: молекулярно-клеточные механизмы и дорсовентральный градиент. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2013; 99: 3–16.
2. Berretta A., Tzeng Y. C., Clarkson A. N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(11): 1335–1344.
3. Block F., Dihné M., Loos M. Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion. *Prog Neurobiol*. 2005;75(5): 342–365.
4. Butler T. L., Kassed C.A., Sanberg P.R., Willing A. E., Pennypacker K. R. Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2002; 929(2): 252–260.
5. Fassbender K., Schmidt R., Mössner R., Daffertshofer M., Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke*. 1994; 25(6): 1105–1108.
6. Friedman W. J., Greene L. A. Neurotrophin signaling via Trks and p75. *Exp Cell Res*. 1999; 253(1): 131–142.
7. Hansson A. C., Sommer W., Rimondini R., Andbjør B., Strömberg I., Fuxe K. c-fos reduces corticosterone-mediated effects on neurotrophic factor expression in the rat hippocampal CA1 region. *J Neurosci*. 2003; 23(14): 6013–6022.
8. Holtzman D. M., Sheldon R. A., Jaffe W., Cheng Y., Ferriero D. M. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol*. 1996; 39(1): 114–122.
9. Johansson A., Olsson T., Carlberg B., Karlsson K., Fagerlund M. Hypercortisolism after stroke — partly cytokine-mediated? *J Neurol Sci*. 1997; 147(1): 43–47.
10. Li Y., Huang L., Ma Q., Concepcion K. R., Song M. A., Zhang P., Fu Y., Xiao D, Zhang L. Repression of the Glucocorticoid Receptor Aggravates Acute Ischemic Brain Injuries in Adult Mice. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(8): 2428.
11. Longa E. Z., Weinstein P. R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20(1): 84–91.
12. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T. K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *J Intern Med*. 2004; 256(1): 15–21.
13. Nakane M., Tamura A., Sasaki Y., Teraoka A. MRI of secondary changes in the thalamus following a cerebral infarct. *Neuroradiology*. 2002; 44(11): 915–920.
14. Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med*. 1990; 228(2): 177–181.

15. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361(1473): 1545–1564.
16. Sarabdjitsingh R. A., Meijer O. C., Schaaf M. J., de Kloet E. R. Subregion-specific differences in translocation patterns of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rat hippocampus. *Brain Res.* 2009; 1249: 43–53.
17. Sapolsky R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(10): 925–935.
18. Schaaf M. J., Hoetelmans R. W., de Kloet E. R., Vreugdenhil E. Corticosterone regulates expression of BDNF and trkB but not NT-3 and trkC mRNA in the rat hippocampus. *J Neurosci Res.* 1997; 48(4): 334–341.
19. Segal M., Richter-Levin G., Maggio N. Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus.* 2010; 20: 1332–1338.
20. Smith M. A., Makino S., Kvetnansky R., Post R. M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci.* 1995; 15(3): 1768–1777.
21. Tapia-Arancibia L., Rage F., Givalois L., Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2): 77–107.

ДИНАМИКА МЮ-РИТМА ПАЦИЕНТОВ С ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ЭЭГ-ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. Д. Каримова^{1,2}, С. Е. Буркитбаев^{1,2}, В. Ю. Мальцев^{1,2}, Ф. К. Ридер¹

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

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

Введение

Зеркальная система мозга (ЗСМ) впервые была обнаружена группой итальянских исследователей во главе с Дж. Риццолатти в университете города Парма в 1996 году (Rizzolatti et al., 1996). Исследователи изучали свойства премоторной коры у макаса *nemestrina* и обнаружили нейроны, которые одинаковым образом активировались в ответ на наблюдение и выполнение движений, за что и получили название «зеркальные». Исследования ЗСМ у человека начались позже с помощью таких методов, как ПЭТ, фМРТ, ТМС (Buccino et al., 2004; Grafton et al., 1996; Grèzes et al., 2000; Hari et al., 1998), но ввиду того, что данные методы и их применение имеют ряд ограничений, результаты этих работ можно было рассматривать лишь как косвенные доказательства наличия нейронов с «зеркальными» свойствами в головном мозге человека. Прямым доказательством наличия подобных нейронов у человека стали результаты работы R. Mukamel и соавт. (2010). В исследовании принимали участие пациенты с фармакорезистентной височной эпилепсией, которые готовились к операции по удалению эпилептического очага и проходили предоперационное обследование по его локализации с помощью инвазивных электродов.

В настоящее время под зеркальной системой мозга (ЗСМ) понимают функциональную систему нейронов, которая вовлечена в обеспечение таких важных процессов, как подражание и научение через подражание (Frenkel-Toledo et al., 2016; Takeuchi et al., 2021; Giret et al., 2017), понимание намерений и эмоций других людей (Martin et al., 2017; Campbell et al., 2018; Krautheim et al., 2019), формирование социальной коммуникации (Catmur et al., 2018; Saito et al., 2018). Следует отметить, что исследования, проводимые с помощью регистрации биоэлектрической активности мозга человека с помощью инвазивных электродов, позволяют рассмотреть работу мозга на качественно другом уровне. Тем не менее, эпилепсия — это серьезная неврологическая патология головного мозга, наличие которой может отрицательным образом сказаться на работе отдельных функциональных систем (Lee et al., 2020; Li et al., 2019) и ЗСМ в частности. Известно, что пациенты с эпилепсией часто находятся в состоянии стресса, вызванного чувством страха перед очередным приступом (Biraben et al., 2001; Jing Wang et al., 2018). Наличие эпилепсии накладывает ряд ограничений на

привычный для здорового человека ритм жизни, более того, является фактором, скорее осложняющим социализацию пациента.

Таким образом, несмотря на то, что метод регистрации нейрональной активности при помощи инвазивных электродов позволяет получить уникальные данные о работе ЗСМ, остается открытым вопрос о корректности рассмотрения работы ЗСМ у пациентов с эпилепсией как модели ЗСМ здоровых людей.

Сенсомоторный мю-ритм связывают с активностью ЗСМ (Лебедева Н. Н. и др., 2018; Festante et al., 2018; Nishimura et al., 2018). Мю-ритм (μ-ритм) — это ритмическая активность ГМ с частотой в диапазоне от 8 до 13 Гц. Амплитуда колебаний не превышает 50 мкВ. Следует отметить, что частотные диапазоны мю- и альфа- ритмов совпадают. Регистрация мю-ритма производится в области сенсомоторной коры ГМ, в отличие от альфа-ритма, регистрируемого в затылочной области над зрительной корой ГМ. Еще одним отличием между двумя ритмами является состояние, соответствующее максимальной амплитуде ритма. В отличие от альфа-ритма, амплитуда которого повышается и достигает максимального значения в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами и снижается во время поступления зрительной информации, десинхронизация мю-ритма наблюдается при выполнении моторных задач, а максимальная амплитуда соответствует состоянию спокойного бодрствования.

Работы, сделанные с помощью таких методов исследования ГМ как магнитоэнцефалография (МЭГ) и электрокортикография (ЭКоГ), не только подтвердили это открытие, но и значительно расширили понимание работы мю-ритма в контексте моторных актов.

Так, например, в работе С. Llanos и соавт. (2013) было показано, что десинхронизация мю-ритма происходит также при планировании моторных движений. О десинхронизации ритма при представлении моторных движений также говорится в множестве работ (Chen Y. et al. 2020; Zabielska-Mendyk et al., 2018; Garakh et al. 2020). Исследование мю-ритма у детей показывают его связь с наблюдением за действиями и развитием двигательных навыков (Cannon et al., 2016; Yoo et al., 2016), а также социальным поведением (Filippi et al., 2016).

Результаты этих исследований, а также множества других, в которых показано, что мю-ритм регистрируется в височно-теменных областях, т.е. в областях соматосенсорной коры, и наблюдается его десинхронизация при наблюдении, представлении и выполнении моторных движений, а также активация этих областей, показанная в работах, проведенных с помощью фМРТ и ПЭТ при тех же экспериментальных задачах, по мнению многих исследователей, позволяют рассматривать мю-ритм как маркер активности ЗСМ. По мнению отдельных исследователей подобный подход не является корректным. В частности, Hobson и Bishop (Hobson, Bishop, 2016, 2017) высказали сомнение по поводу правомерности использования мю-ритма как маркера активности ЗСМ, поскольку десинхронизация ритма может быть связана со зрительным вниманием во

время наблюдения за движениями. Однако также вероятно, что и внимание, индуцированное предъявлением зрительного стимула, и активация ЗСМ происходят одновременно во время наблюдения за действием (Bowman et al., 2017).

Исследования, в которых проводилась одновременная регистрация активности ГМ с помощью ЭЭГ и фМРТ показали корреляцию между повышением BOLD сигнала в соматосенсорной коре и десинхронизацией мю-ритма (Arnstein et al. 2011; Ritter et al. 2009). В работе М. Vimbi и соавт. (2018) проводилась одновременная регистрация биоэлектрической активности ГМ обезьян (*Macaca mulatta*) с помощью скальповой ЭЭГ и погружных электродов. Были получены данные ЭЭГ, LFP, а также данные нейрональной спайковой активности. Регистрация активности с помощью инвазивных техник проводилась в зоне F5, известной наличием нейронов с зеркальными свойствами. Было показано, что подобные нейроны вносят вклад в десинхронизацию мю-ритма.

Таким образом, видится адекватным использование десинхронизации мю-ритма как маркера активности ЗСМ.

Гипотеза исследования: Активность ЗСМ у пациентов с эпилепсией может быть нарушена по сравнению со здоровыми людьми. *Цель исследования:* Определить особенности активации ЗСМ у пациентов с фокальной эпилепсией при помощи регистрации ЭЭГ.

Материалы и методы

Группы испытуемых. Исследование проводилось на базе ГБУЗ НПЦ психоневрологии ДЗМ. Группу пациентов составили 47 человек (29 женщин, 18 мужчин, средний возраст 34 ± 4 года) с диагнозом фокальная симптоматическая эпилепсия, из них 8 пациентов проходили в прошлом операцию по удалению эпилептического очага. *Критерии включения:* диагноз фокальная симптоматическая эпилепсия. *Критерии исключения:* возраст старше 45 лет, алкоголизм, наркотическая зависимость, диабет, органические нарушения головного мозга (киста, энцефалопатия и пр.). Пациенты проходили обследование в день поступления в НПЦ, до начала медикаментозного лечения. Диагноз фокальная симптоматическая эпилепсия ставился врачами-эпилептологами на основе информации, включающей электроклиническую семиологию приступов на основе видео-ЭЭГ-мониторинга и МРТ исследования, проходившего по стандартным эпилептическим протоколам. Контрольную группу составили 33 здоровых испытуемых (24 женщины, 9 мужчин, средний возраст 35 ± 3 года), без любого психоневрологического диагноза, с аналогичными группе пациентов критериями исключения.

Методики исследования были одобрены этическими комитетами ГБУЗ научно-практического центра психоневрологии департамента здравоохранения г. Москвы и Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Структура исследования. Во время исследования испытуемые просматривали видеоролики и следовали инструкциям на экране. Общая длительность сессии составила 130 с. Участники исследования находились 30 с в состоянии покоя с закрытыми глазами, затем 30 с в состоянии с открытыми глазами, затем просматривали 10-секундный видеоролик с неподвижным экспериментатором. Следующая часть исследования включает выполнение блоков заданий, активирующих ЗСМ. В качестве заданий были выбраны наблюдение, представление и выполнение движения. В качестве движений были выбраны: простое нецеленаправленное движение (сжатие руки), простое целенаправленное движение (захват чашки) и движение, которое задействует обе руки (хлопки). Продолжительность каждого блока для каждого движения составляла 10 с.



Рис. 1. Выбранные в качестве стимула движения: а) сжатие руки в кулак; б) хлопки в ладоши; в) захват чашки

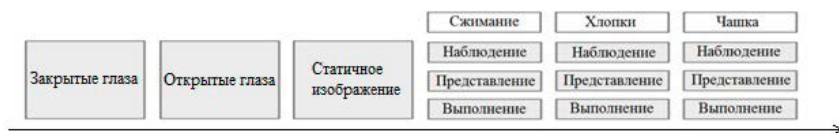


Рис. 2. Схема эксперимента

Получение и анализ данных. Запись ЭЭГ осуществлялась с помощью энцефалографа-анализатора (19 электродов по системе «10–20», относительно объединенных ушных электродов А1 и А2) в состоянии покоя с закрытыми глазами и во время когнитивных нагрузок. Для всех отведений задавали частоту опроса 250 Гц, полосы фильтрации 0,5–60 Гц (12 дБ/октаву), импеданс менее 10 кОм.

Для оценки функционирования ЗСМ применялись два метода: спектральный анализ с использованием быстрого преобразования Фурье и выделение компонент сенсомоторного мю-ритма с помощью метода независимых компонент.

Для спектрального анализа полученные записи ЭЭГ затем обрабатывались в программе «Типология». На первом этапе была проведена фильтрация записей путем пропускания через полосовой фильтр 0,5–60 Гц и наложения сетевого филь-

тра (50 Гц), а также удаление артефактов моргания и сердцебиения вручную и при помощи ИСА. В каждой записи были выделены фрагменты продолжительностью 5 с, соответствующие блокам заданий для всех движений, а также состояния спокойного бодрствования с открытыми глазами. У каждого фрагмента сигналы с каждого отведения обрабатывались методом спектрально-корреляционного анализа на основе быстрого преобразования Фурье по частотным диапазонам, соответствующим ритмам головного мозга. Для дальнейшего анализа для каждого фрагмента были получены относительные значения спектров, путем логарифмирования отношения абсолютных значений спектра в пробах к абсолютным значениям спектра в состоянии покоя с открытыми глазами ($\ln(P_{\text{task}} / P_{\text{baseline}})$). Т.к. маркером активность ЗСМ является десинхронизация спектра мощности мю-ритма, в дальнейшем анализе рассматривались относительные значения спектров в лобных (F3, F4, F7, F8, Fz), центральных (C3, Cz, C4), теменных (P3, P4, Pz) и затылочных (O1, O2) отведениях по 3 частотным диапазонам: альфа (8–13 Гц), альфа-1 (8–10,5 Гц), альфа-2 (10,5–13 Гц).

Для выделения компонент сенсомоторного мю-ритма обработка записей ЭЭГ проводилась в программном обеспечении MNE-Python (<https://mne.tools/stable/index.html>). На первом этапе была проведена фильтрация записей путем пропускания через полосовой фильтр 4–40 Гц. Выбор данного частотного диапазона обусловлен тем, что алгоритмы вычисления независимых компонент чувствительны к низкочастотным колебаниям, а частоты больше 40 Гц выходят за пределы регистрируемой и интерпретируемой на ЭЭГ физиологической активности. Независимые компоненты сигнала вычислялись с помощью алгоритма «infomax», по коэффициентам демикширующей матрицы рассчитывались топограммы для каждой компоненты. Далее, для каждой пробы и для каждой компоненты рассчитывалась спектральная плотность мощности методом «multitaper» и вычислялась мощность сигнала в диапазоне 8–13 Гц. Для экспертного определения компоненты, соответствующей мю-ритму выполнялся следующий алгоритм:

- определялись компоненты с максимальными значениями мощности в диапазоне 8–13 Гц в пробе «глаза открыты»;
- сигналы компоненты соответствовали аркообразному мю-ритму;
- далее верификация происходила по топограммам данных компонент: локализация компонент мю-ритма должна быть над центральной бороздой.
- мощность данных компонент при закрытых глазах не должна была быть максимальной (что соответствует компонентам зрительного альфа-ритма);
- Если среди компонент было две с локализацией в правом и левом полушарии, выбирали компоненту мю-ритма в левом полушарии.

Таким образом, после предварительной экспертной оценке для каждого испытуемого или пациента определялись компоненты левополушарного

мю-ритма, для которых рассчитывали логарифмированные значения мощности в децибелах. Примеры выявленных компонент, а также рассчитанных топограмм для отдельного испытуемого представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

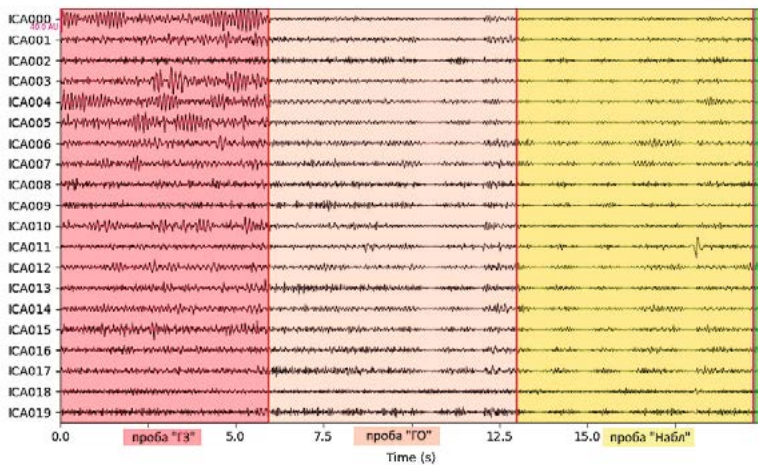


Рис. 3. Выявленные независимые компоненты для одного из испытуемых

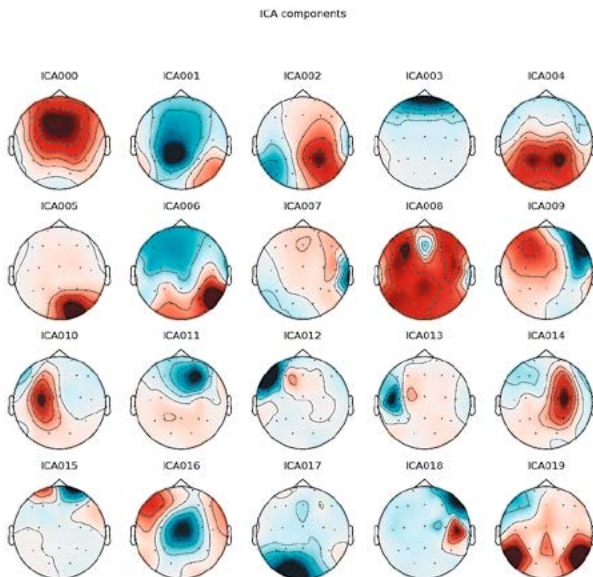


Рис. 4. Топограммы независимых компонент одного из испытуемых

Статистический анализ данных проводился с логарифмированными относительными значениями мощностями сигнала в альфа диапазонах в программе Statistica v.7.0 StatSoft© Inc., USA с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA) с факторами: отведения, группа, задача, проба.

Результаты

1. Спектральный анализ с использованием быстрого преобразования Фурье

1.1 Анализ по отведениям для контрольной группы

Полученные спектры мощности с использованием быстрого преобразования Фурье, затем анализировались с помощью статистических методов. Для того, чтобы оценить реакцию ЗСМ в ответ на стимулы по отведениям согласно их расположению на голове был проведен дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «отведения» для диапазона частот 8–13 Гц для контрольной группы (рис. 5, таб. 1).

Таблица 1. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и фактора «Отведения» для активности в диапазоне 8–13 Гц в контрольной группе

	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	4,90	1	4,90	0,91	0,338
electrodes	203,15	3	67,71	12,64	< 0,0001
Error	10388,42	1940	5,35		
task	568,99	2	284,49	198,70	< 0,0001
task*electrodes	116,23	6	19,37	13,52	< 0,0001
Error	5555,24	3880	1,43		

В центральных отведениях (C3, Cz, C4), которым соответствуют области, связанные с ЗСМ, у группы здоровых испытуемых наблюдается достоверная десинхронизация мощности спектра ($p < 0,01$) в полосе частот 8–13 Гц относительно состояния спокойного бодрствования с открытыми глазами (значение 0 по оси ординат) как при наблюдении, так и при выполнении движений. В то время как в затылочных отведениях (O1, O2), находящихся над зрительной корой, десинхронизация в этой полосе частот наблюдается только при наблюдении за движением. Достоверная десинхронизация относительно фона при наблюдении и выполнении движений у контрольной группы была также в теменной области. Однако задачи на выполнение движений в центральных отведениях вызвали

большее снижение мощности спектра. Различия проявляются при статистической значимости $p < 0,01$. Известно, что представление движений также вызывает десинхронизацию мю-ритма (Chen Y. et al., 2020; Zabielska-Mendyk et al., 2018; Garakh et al., 2020). Наибольший уровень десинхронизации во время представления движения был продемонстрирован в центральных отведениях. Более того, значения в центральных отведениях статистически достоверно различались от значений в теменных областях ($p < 0,01$ post-hoc Tukey test). Таким образом, дальнейшее рассмотрение десинхронизации мощности спектра в полосах частот 8–13 Гц было проведено для центральных отведений.

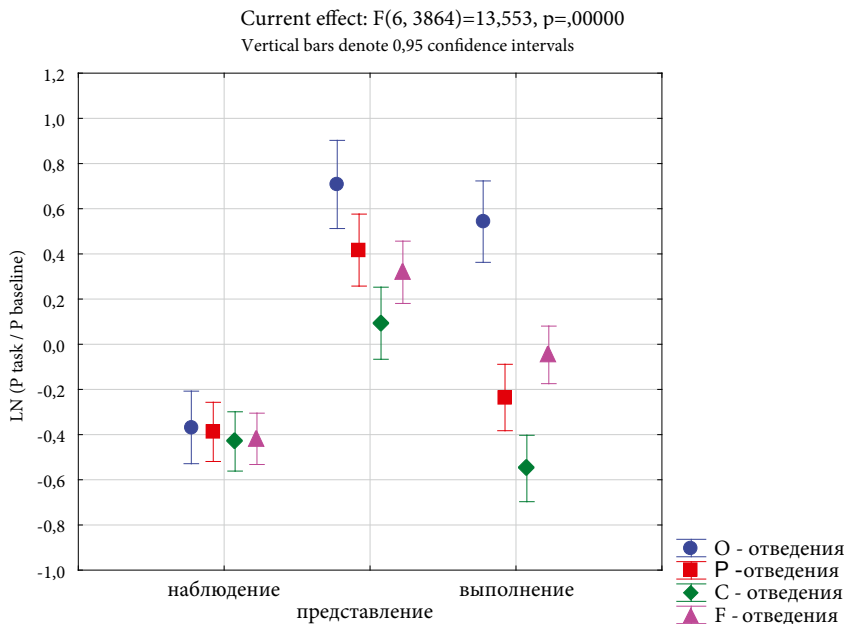


Рис. 5. Относительные значения мощности альфа-диапазона (8–13 Гц) в лобных, центральных, теменных и затылочных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения движений в контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

1.2 Анализ активности в центральных отведениях для группы пациентов с височной эпилепсией и контрольной группы

Дальнейший анализ проводился для двух групп испытуемых: пациентов с височной эпилепсией и контрольной группы. Анализировался диапазон частот альфа-активности соответствующей сенсомоторному мю-ритму — от 8 до 13 Гц, а так же два поддиапазона 8–10,5 Гц (альфа-1) и 10,5–13 Гц (альфа-2).

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «группа» был проведен для диапазона частот 8–13 Гц (рис. 6, таб. 2). Статистически достоверные различия ($p < 0,01$) между группами пациентов с височной эпилепсией и контрольной группой наблюдались при представлении движений. Следует отметить, в отличие от контрольной группы группа пациентов показала достоверное снижение мощности спектра относительно фонового значения.

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «группа» и «движение» для активности в диапазоне 8–13 Гц

	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	621,86	1	621,86	101,33	< 0,0001
movement	68,30	2	34,15	5,56	0,004
group	62,73	1	62,73	10,22	0,001
group*movement	17,14	2	8,57	1,39	0,247
Error	6867,08	1119	6,13		
task	140,25	2	70,12	53,55	< 0,0001
task*movement	7,24	4	1,81	1,38	0,237
task*group	17,91	2	8,95	6,84	0,001
task*movement*group	27,66	4	6,91	5,28	0,0003
Error	2930,77	2238	1,30		

Current effect: $F(2, 2238)=6,8406, p=.00109$

Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

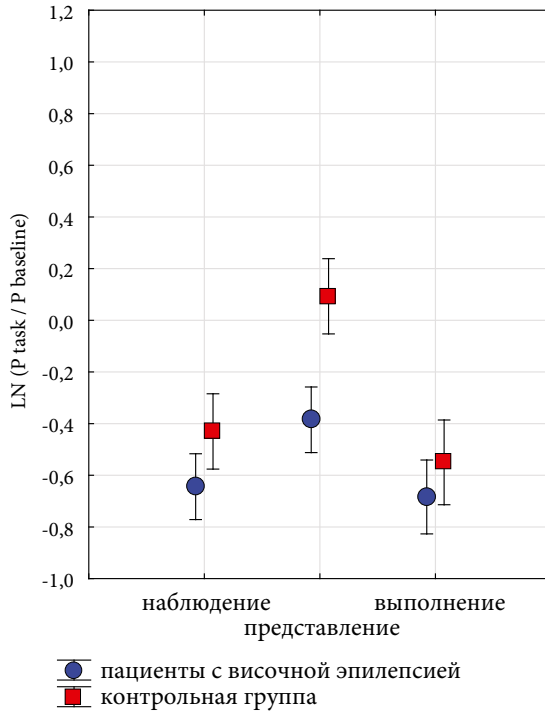


Рис. 6. Относительные значения мощности альфа-диапазона (8–13 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения движений в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «группа» для диапазона частот 8–10,5 Гц не выявил достоверных различий между группами (рис. 7, таб. 3). Аналогичный анализ для диапазона частот 10,5–13 Гц показал различия на уровне статистической значимости между группами испытуемых во время наблюдения и представления движений (рис. 8, таб. 4).

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «группа» и «движение» для активности в диапазоне 8–10,5 Гц

	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	189,55	1	189,55	86,21	< 0,0001
movement	24,46	2	12,23	5,56	0,004
group	1,04	1	1,04	0,47	0,490
movement*group	2,41	2	1,20	0,54	0,578
Error	2460,41	1119	2,19		
task	35,31	2	17,65	38,64	< 0,0001
task*movement	2,72	4	0,68	1,49	0,202
task*group	1,05	2	0,52	1,15	0,315
task*movement*group	9,35	4	2,33	5,11	0,0004
Error	1022,78	2238	0,45		

Current effect: $F(2, 2238)=1,1531, p=,31585$
 Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

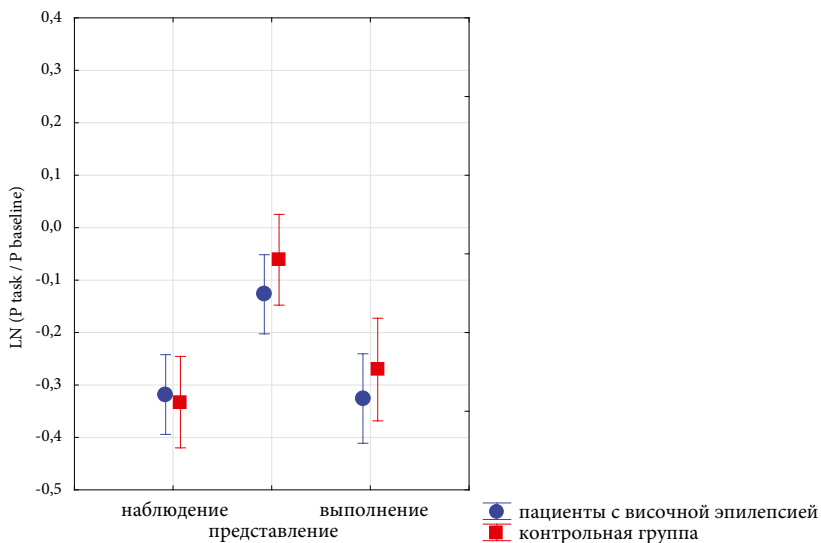


Рис. 7. Относительные значения мощности альфа-1-диапазона (8–10,5 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения движений в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «группа» и «движение» для активности в диапазоне 10,5–13 Гц

	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	124,75	1	124,75	66,31	< 0,0001
движение	11,53	2	5,77	3,06	0,047
группа	47,59	1	47,59	25,29	< 0,0001
группа*движение	6,69	2	3,35	1,78	0,169
Error	2105,04	1119	1,88		
задача	39,79	2	19,89	44,86	< 0,0001
задача*движение	2,73	4	0,68	1,53	0,188
задача*группа	15,42	2	7,71	17,38	< 0,0001
задача*движение*группа	6,36	4	1,59	3,58	0,006
Error	992,54	2238	0,44		

Current effect: F(2, 2238)=17,386, p=,00000

Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

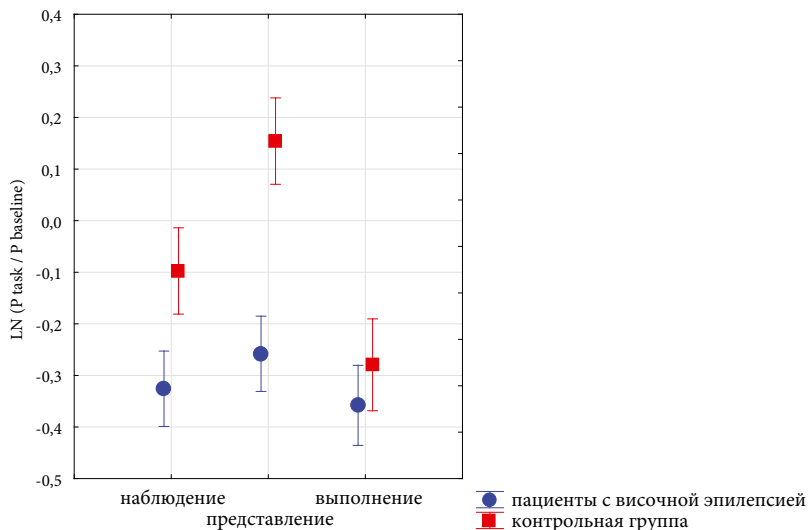


Рис. 8. Относительные значения мощности альфа-2-диапазона (10,5–13 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения движений в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Следующий этап анализа помимо фактора «группа» включал в себя также фактор «проба», соответствующий выбранным движениям: сжимания руки, хлопков в ладоши и захвата чашки. Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и факторами «группа» и «проба» («сжимание руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки») для диапазона частот 8–13 Гц выявил достоверные различия между двумя группами испытуемых во время представления и выполнения движения «хлопки двумя руками» (рис. 9, таб. 2). Аналогичный анализ для диапазона частот 8–10,5 Гц не выявил достоверных различий между группами (рис. 10, таб. 3).

Current effect: $F(4, 2238)=5,2813, p=.00031$
 Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

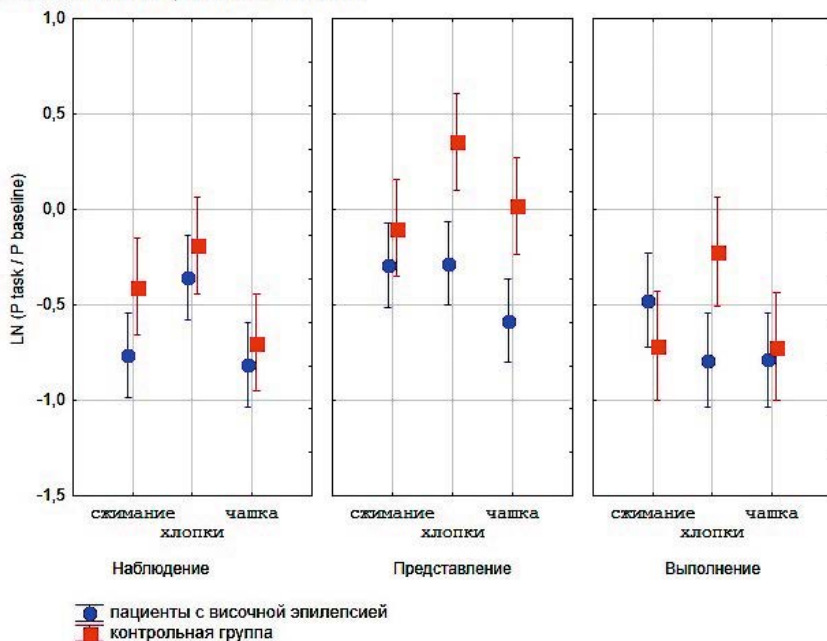


Рис. 9. Относительные значения мощности альфа-диапазона (8–13 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения сжиманий руки, хлопков и захвата чашки в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Current effect: $F(4, 2238)=5,1191, p=,00042$
Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

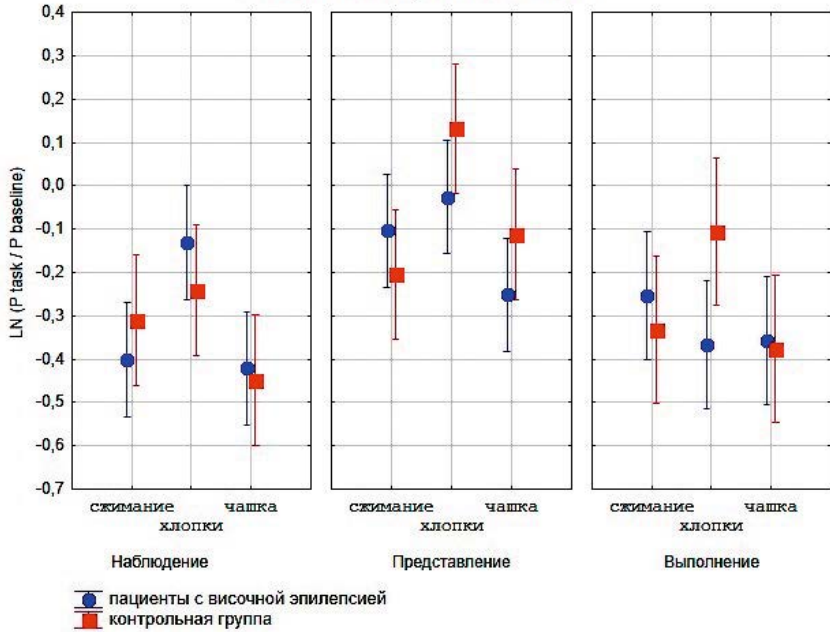


Рис. 10. Относительные значения мощности альфа-1-диапазона (8–10,5 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения сжиманий руки, хлопков и захвата чашки в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Анализ диапазона частот 10,5–13 Гц показал, что между данными группами испытуемых достоверные различия наблюдаются во время всех трех задач: наблюдение, представление и выполнение движений (рис. 11, таб. 4). В задачах на наблюдение за движением различия были обнаружены для пробы «хлопки двумя руками». В задачах на представление движения различия были обнаружены для всех трех проб — «сжимание руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки». В задачах на выполнение движения различия были обнаружены для пробы «хлопки двумя руками».

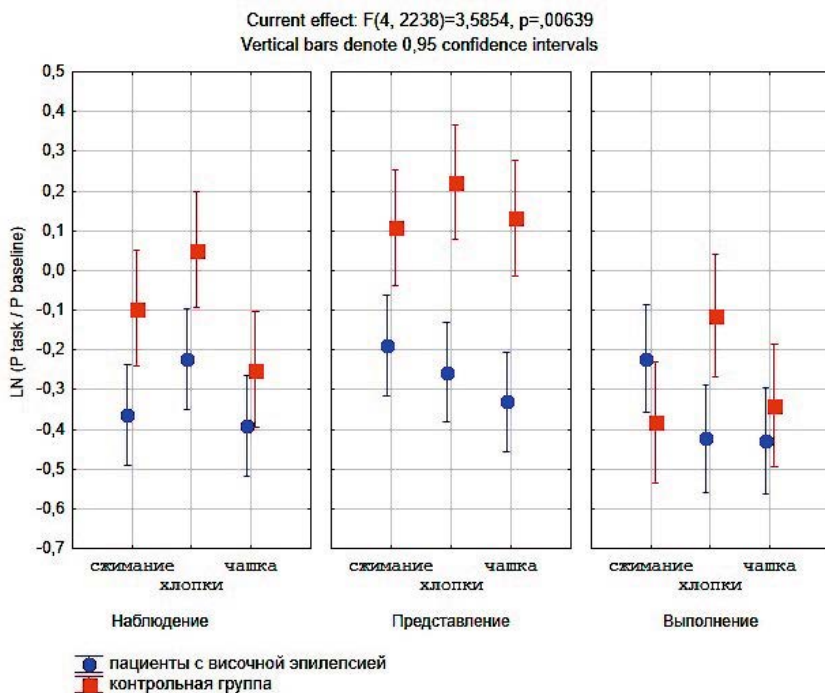


Рис. 11. Относительные значения мощности альфа-2-диапазона (10,5–13 Гц) в центральных отведениях во время наблюдения, представления и выполнения сжиманий руки, хлопков и захвата чашки в группах пациентов с эпилепсией и контрольной группе. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

2. Выделение компонент сенсомоторного мю-ритма с помощью метода независимых компонент

2.1 Анализ усредненных спектров мощности

На первом этапе анализа использовались данные 19 пациентов и 21 испытуемого без какого-либо психоневрологического диагноза. Для обеих групп испытуемых были отобраны независимые компоненты ЭЭГ сигналов, которые соответствовали сенсомоторному мю-ритму, согласно описанной в разделе «Материалы и методы» методике. Также была рассчитана локализация для каждой из компонент каждого испытуемого и логарифмированные относительные значения мощности (Дб) в задачах «НАБЛЮДЕНИЕ» и «ВЫПОЛНЕНИЕ». Усредненные спектры компонент мю-ритма в пробах с состоянием с закрытыми глазами, открытыми глазами, во время наблюдения и выполнения движений для

обеих групп испытуемых представлены на рисунке 12. Следует отметить, что по сравнению с контрольной группой, для которой характерна кривая мощности в диапазоне 8–13 Гц, у группы пациентов наблюдается смещение пика, а также кривой мощности сенсомоторного мю-ритма в сторону низких частот. Кроме того, по сравнению с контрольной группой, у которой мощность мю-ритма в пробе «наблюдение» была заметно выше, чем в пробе «выполнение», у группы пациентов можно наблюдать практически аналогичную степень десинхронизации мю-ритма в обеих пробах.

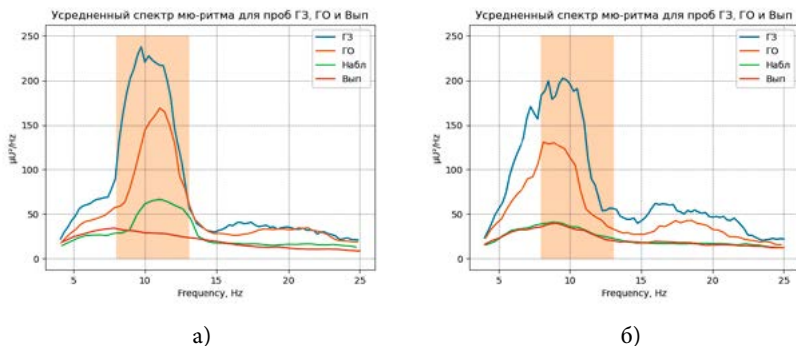


Рис. 12. Усредненные спектры компонент мю-ритма для проб с закрытыми глазами, открытыми глазами, наблюдением за движением и выполнением движения: а) контрольная группа; б) группа пациентов с эпилепсией. Персиковым цветом выделен частотный диапазон сенсомоторного ритма

Также были получены аналогичные данные для центральных отведений С3, С4, Сz (рис. 13). Можно наблюдать, что в отличие от выделения сенсомоторного ритма с помощью метода независимых компонент, анализ мощности центральных отведений показал, что в пробе «глаза открыты» кривая спектральной мощности мю-ритма значительно ниже. Подобное различие объясняется тем, что в диапазоне 8–13 Гц большая часть спектральной мощности отражает действие альфа-ритма, мощность которого снижается при открывании глаз. Свидетельством того, что в мощность спектра в центральных отведениях помимо сенсомоторного мю-ритма, значительную долю вносит альфа-ритма также является разница между пробами «глаза закрыты» и «глаза открыты».

Таким образом, метод независимых компонент является более точным методом исследования динамики сенсомоторного мю-ритма в сравнении с анализом сигналов центральных отведений С3, С4, Сz.

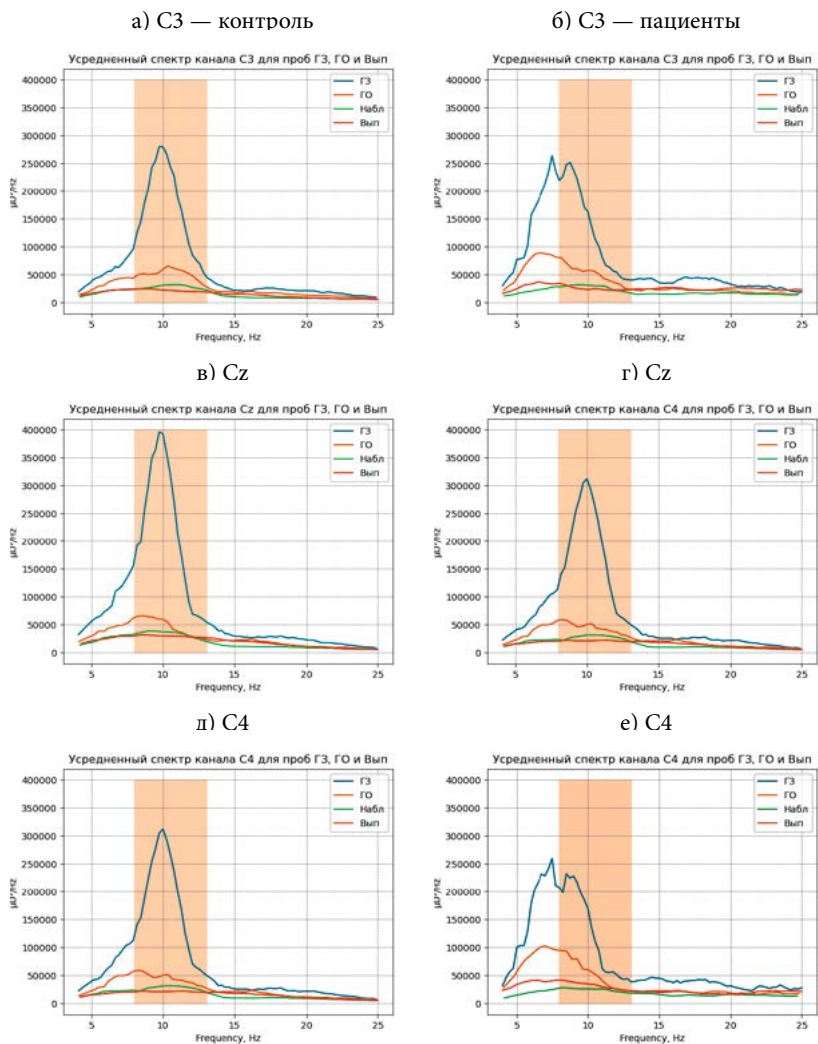


Рис. 13. Усредненные спектры центральных отведений C3, C4, Cz для контрольной группы (а, в, д) и группы пациентов с височной эпилепсией (б, г, е) для проб с закрытыми глазами, открытыми глазами, наблюдением за движением и выполнением движения. Персиковым цветом выделен частотный диапазон сенсомоторного ритма

2.2 Анализ выбранных компонент для группы пациентов с височной эпилепсией и контрольной группы

На следующем этапе анализировались данные 37 пациентов (8 из которых проходили операцию по удалению эпилептического очага) и 31 испытуемого

без какого-либо психоневрологического диагноза. Для всех испытуемых были отобраны независимые компоненты ЭЭГ сигналов, которые соответствовали сенсомоторному мю-ритму, согласно описанной в разделе «Материалы и методы» методике. Были рассчитаны логарифмированные относительные значения мощности (Дб) в задачах «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ» и «ВЫПОЛНЕНИЕ». Анализ проводился с разделением пациентов на подгруппы, чтобы выявить влияние оперативного удаления эпилептического очага, диагноза, давности заболевания и частоты приступов на снижение мю-ритма и активность ЗСМ.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «группа» (пациенты с эпилепсией и контрольная группа) был проведен для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма (рис. 14, таб. 5). Статистически достоверные различия ($p < 0,01$) между группами пациентов обнаружены не были. Следует отметить, что обе группы показали достоверное снижение мощности спектра относительно фоновое значения (0 по оси ОХ).

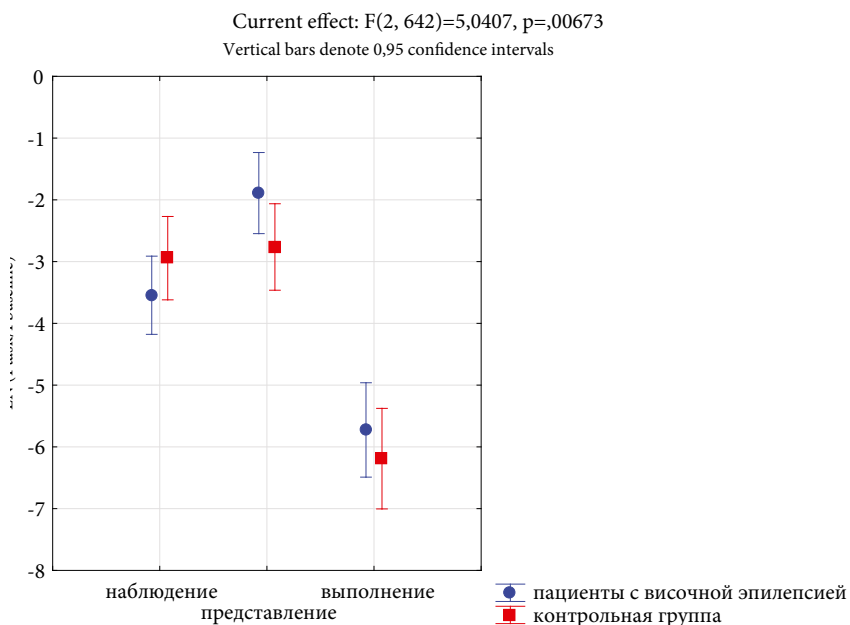
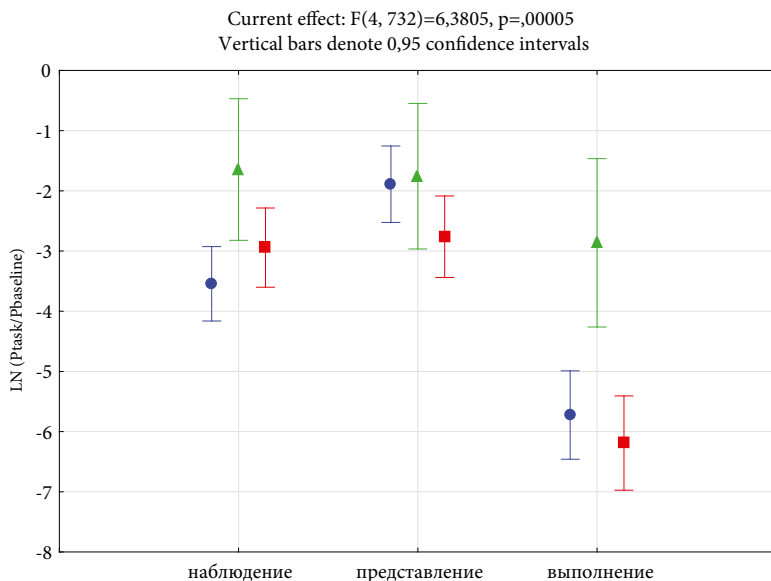


Рис. 14. Относительные значения мощности компонент мю-ритма в контрольной группе и группе пациентов с височной эпилепсией при наблюдении, представлении и выполнении движений. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0.

Таблица 5. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и фактором «группа» для компонент мю-ритма

	SS	Degr. of freedom	MS	F	p
Intercept	8653,17	1	8653,174	208,3466	0,000000
задача	70,13	2	35,065	0,8443	0,430708
группа	397,45	2	198,723	4,7847	0,008886
задача*группа	26,97	4	6,742	0,1623	0,957288
Error	15200,93	366	41,533		
проба	1179,41	2	589,704	65,3701	0,000000
проба*задача	33,12	4	8,281	0,9180	0,452828
проба*группа	230,23	4	57,559	6,3805	0,000048
проба*задача*группа	67,50	8	8,438	0,9354	0,486311
Error	6603,38	732	9,021		

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «группа» (пациенты с височной эпилепсией, пациенты с височной эпилепсией, прошедшие хирургическое удаление очага, контрольная группа) для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма выявил достоверные различия ($p < 0,01$) между контрольной группой и группой пациентов, прошедших операцию по удалению очага, во время выполнения движений (рис. 15, таб. 6).





пациенты с височной эпилепсией
пациенты с височной эпилепсией, прошедшие операцию
контрольная группа

Рис. 15. Относительные значения мощности компонент мю-ритма в контрольной группе и двух группах пациентов с эпилепсией (прошедших операцию и без операции) при наблюдении, представлении и выполнении движений. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Таблица 6. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «наличие хирургического лечения» и «проба» для компонент мю-ритма

	SS	Degr. of freedom	MS	F	p
Intercept	14423,63	1	14423,63	321,5328	0
задача	118,63	2	59,31	1,3222	0,267993
наличие хирургического лечения	14,75	1	14,75	0,3287	0,566814
задача*наличие хирургического лечения	19,96	2	9,98	0,2225	0,800662
Error	14399,73	321	44,86		
проба	2322,28	2	1161,14	124,0414	0
проба*задача	40,2	4	10,05	1,0735	0,368636
проба*наличие хирургического лечения	94,37	2	47,19	5,0407	0,006728
проба*задача*наличие хирургического лечения	48,03	4	12,01	1,2827	0,275363
Error	6009,71	642	9,36		

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и факторами «группа» и «проба» («сжатие руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки») (пациенты с височной эпилепсией, пациенты с височной эпилепсией, прошедшие хирургическое удаление очага, контрольная группа) для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма выявил достоверные различия ($p < 0,01$) между контрольной группой и группой пациентов, прошедших операцию по удалению очага во время выполнения хлопков в ладоши (рис. 16, таб. 6).

Current effect: $F(8, 732) = 93537, p = 48631$

Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

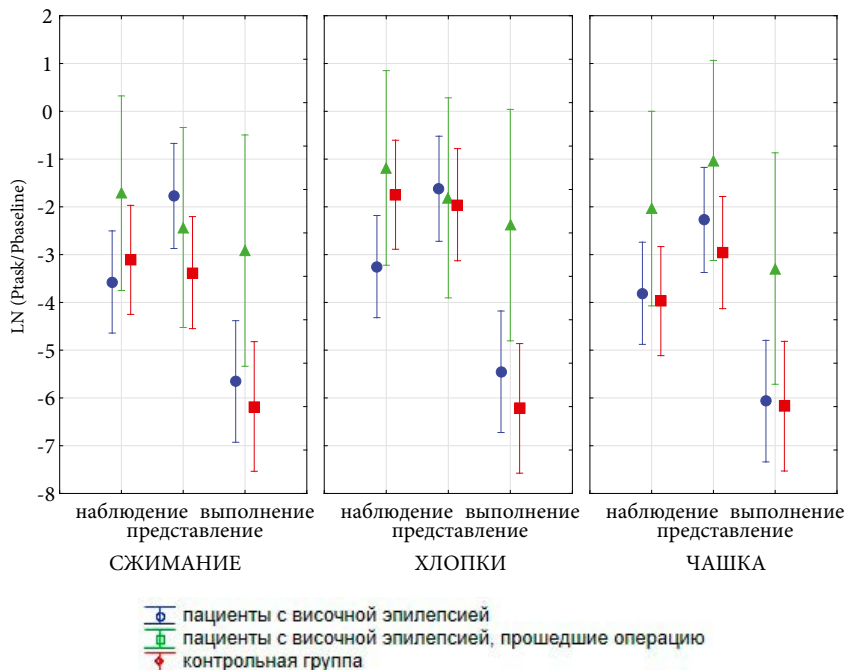


Рис. 16. Относительные значения мощности компонент мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении сжимания, хлопков и захвата чашки в контрольной группе и двух группах пациентов с эпилепсией (прошедших операцию и без операции). Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «диагноз» для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма достоверных различий между двумя группами испытуемых не выявил (рис. 17, таб. 7).

Current effect: $F(6, 576)=3,9612, p=,00068$
 Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

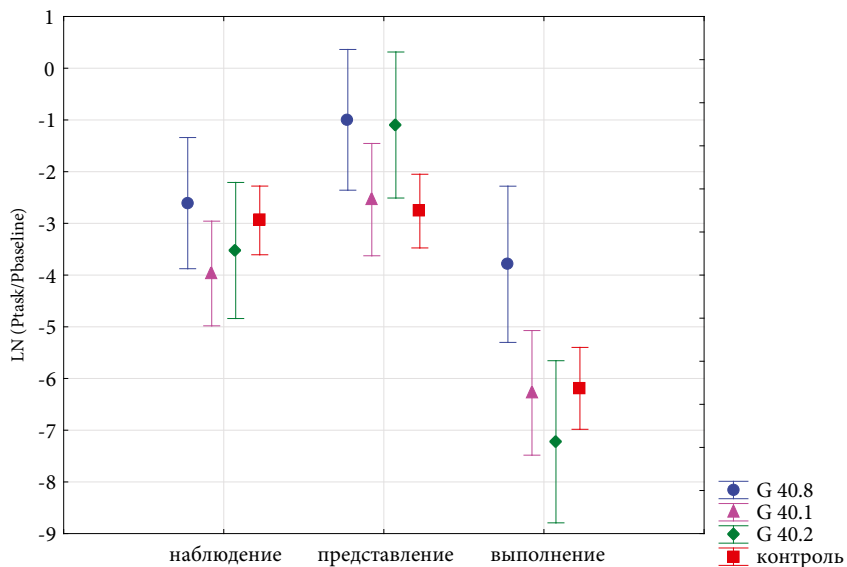


Рис. 17. Относительные значения мощности компонент мю-ритма в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно диагнозу G40.1, G40.2, G40.8; Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Таблица 7. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «диагноз» и «проба» для компонент мю-ритма

	SS	Degr. of freedom	MS	F	p
Intercept	9040,65	1	9040,653	208,1942	0,000000
задача	70,74	2	35,371	0,8145	0,443862
диагноз	281,41	3	93,805	2,1602	0,092878
задача*диагноз	43,76	6	7,294	0,1680	0,985114
Error	12506,15	288	43,424		
проба	1871,81	2	935,907	99,4274	0,000000
проба*задача	10,57	4	2,642	0,2806	0,890536
проба*диагноз	223,72	6	37,287	3,9612	0,000681
проба*задача*диагноз	95,43	12	7,953	0,8449	0,603943
Error	5421,87	576	9,413		

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и факторами «диагноз» и «проба» («сжатие руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки») для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма достоверных различий между двумя группами испытуемых также не выявил (рис. 18, таб. 7).

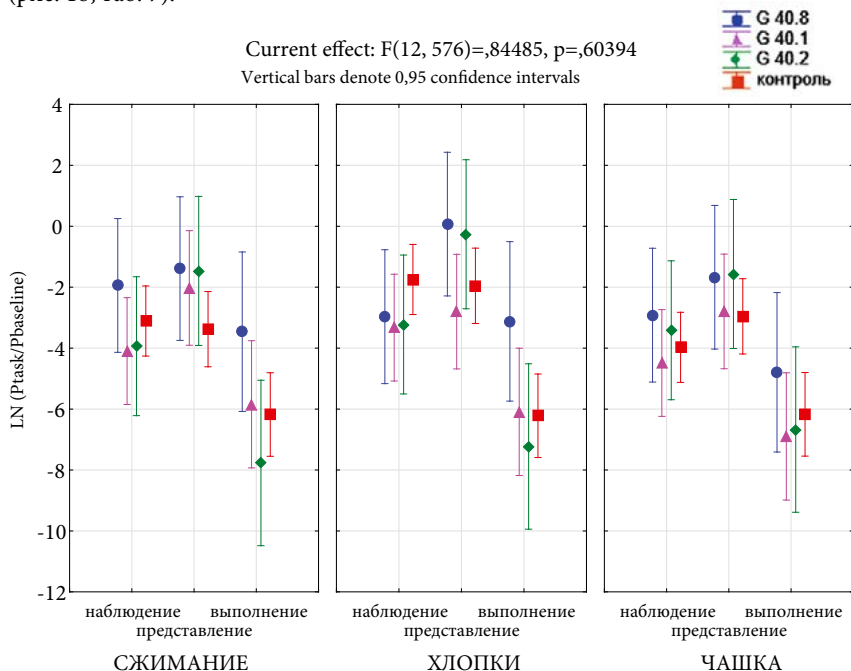


Рис. 18. Относительные значения мощности компонент мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении сжатия, хлопков и захвата чашки в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно диагнозу G40.1, G40.2, G40.8. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «давность заболевания» для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма выявил достоверные различия ($p < 0,01$) между контрольной группой и группой пациентов с давностью заболевания

5–10 лет во время представления и выполнения движений (рис. 19, таб. 8).

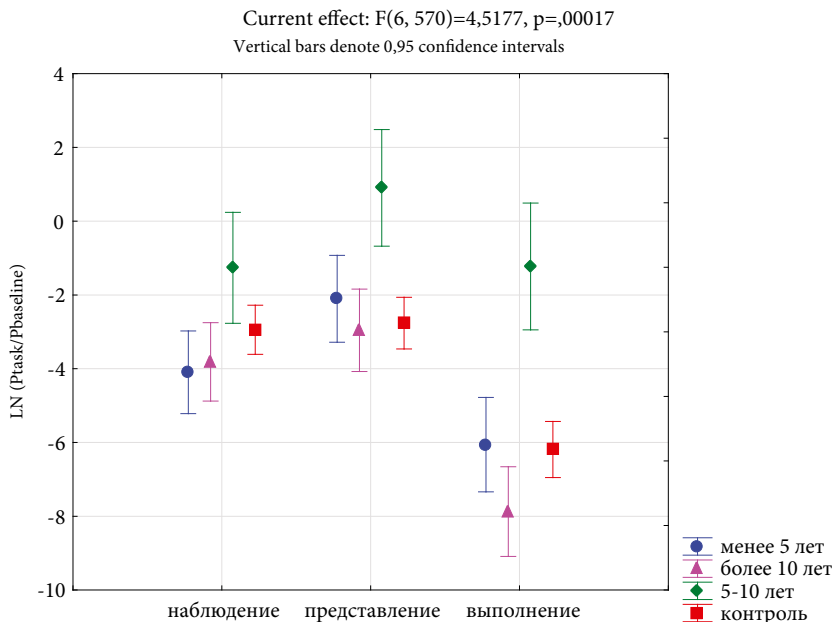


Рис. 19. Относительные значения мощности компонент мю-ритма в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно данным о давности заболевания: менее 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Таблица 8. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «давность заболевания» и «проба» для компонент мю-ритма

	SS	Degr. of freedom	MS	F	p
Intercept	7244,14	1	7244,143	177,8827	0,000000
задача	50,20	2	25,100	0,6163	0,540641
Давность заболевания	1198,53	3	399,511	9,8101	0,000004
задача*Давность заболевания	47,14	6	7,856	0,1929	0,978661
Error	11606,42	285	40,724		
R1	1422,81	2	711,407	74,8720	0,000000
R1*задача	5,15	4	1,288	0,1356	0,969179
R1*Давность заболевания	257,55	6	42,925	4,5177	0,000174
R1*задача*Давность заболевания	95,81	12	7,984	0,8403	0,608673
Error	5415,94	570	9,502		

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и факторами «давность заболевания» и «проба» («сжимание руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки») для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма выявил достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов с давностью заболевания 5–10 лет ($p < 0,01$) во время представления и выполнения сжиманий кисти в кулак, а также во время выполнения хлопков в ладоши (рис. 20, таб. 8). Следует отметить, что для этой группы пациентов не наблюдалось достоверного снижения уровня мощности спектра мю-ритма во время наблюдения, представления и выполнения всех видов движений.

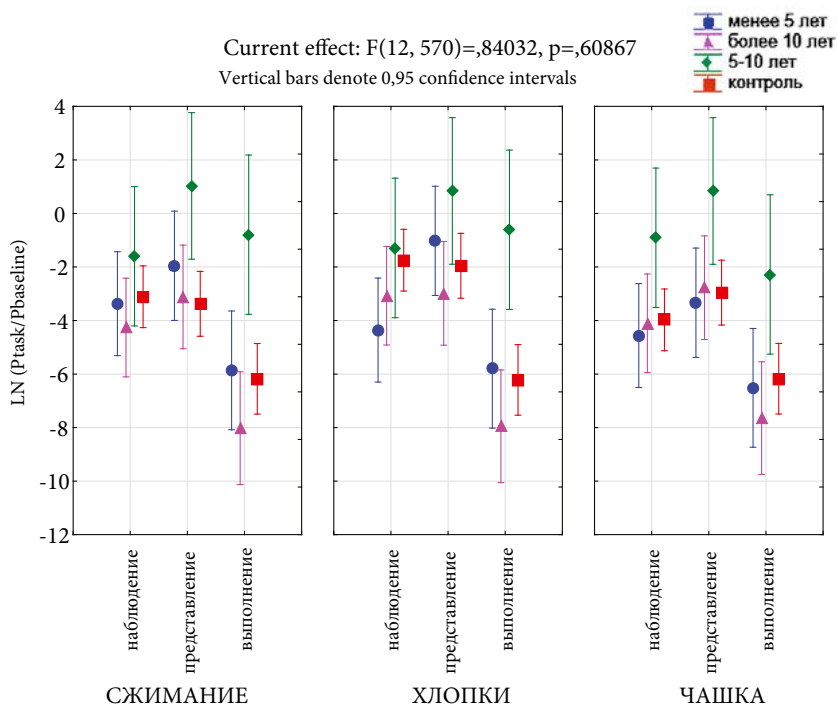


Рис. 20. Относительные значения мощности компонент мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении сжимания, хлопков и захвата чашки в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно данным о давности заболевания: менее 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и фактором «частота приступов» для выделенных компонент сенсомоторного

мю-ритма достоверных различий ($p < 0,01$) между группами испытуемых не выявил (рис. 21, таб. 9).

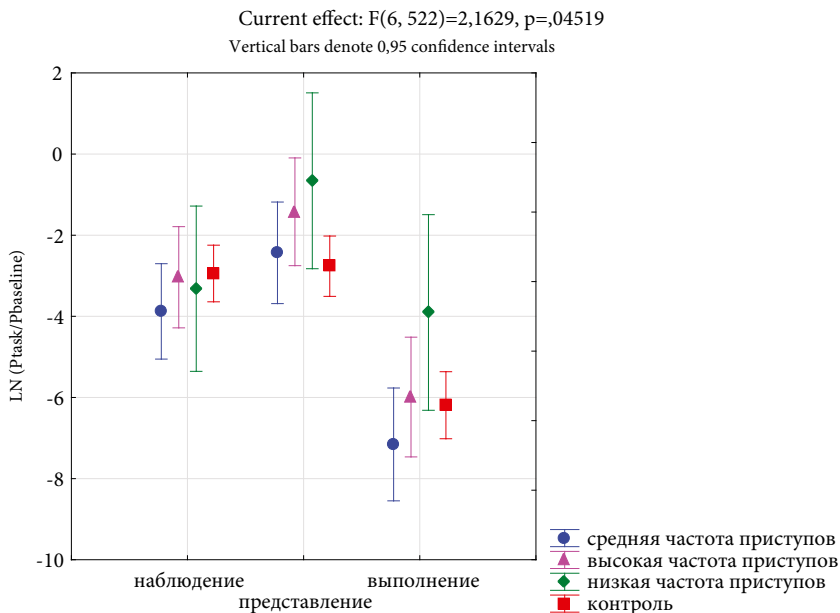


Рис. 21. Относительные значения мощности компонент мю-ритма в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно данным о частоте приступов: низкая частота приступов, средняя частота приступов, высокая частота приступов; Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Таблица 9. Результаты дисперсионного анализа для повторных измерений «Наблюдение», «Представление», «Выполнение» и факторами «частота приступов» и «проба» для компонент мю-ритма

	SS	Degr. of freedom	MS	F	p
Intercept	6272,54	1	6272,544	131,0301	0,000000
задача	24,88	2	12,439	0,2598	0,771369
частота приступов	170,82	3	56,940	1,1895	0,314212
задача*частота приступов	34,91	6	5,819	0,1216	0,993730
Error	12494,34	261	47,871		
проба	1284,39	2	642,194	63,7011	0,000000
проба*задача	10,52	4	2,629	0,2608	0,903026
проба*частота приступов	130,83	6	21,805	2,1629	0,045189
проба*задача*частота приступов	98,59	12	8,216	0,8149	0,635133
Error	5262,48	522	10,081		

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (три последовательно выполняемые задачи — «НАБЛЮДЕНИЕ», «ПРЕДСТАВЛЕНИЕ», «ВЫПОЛНЕНИЕ») и факторами «частота приступов» и «проба» («сжатие руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки») для выделенных компонент сенсомоторного мю-ритма достоверных различий ($p < 0,01$) между группами испытуемых также не выявил (рис. 22, таб. 9).

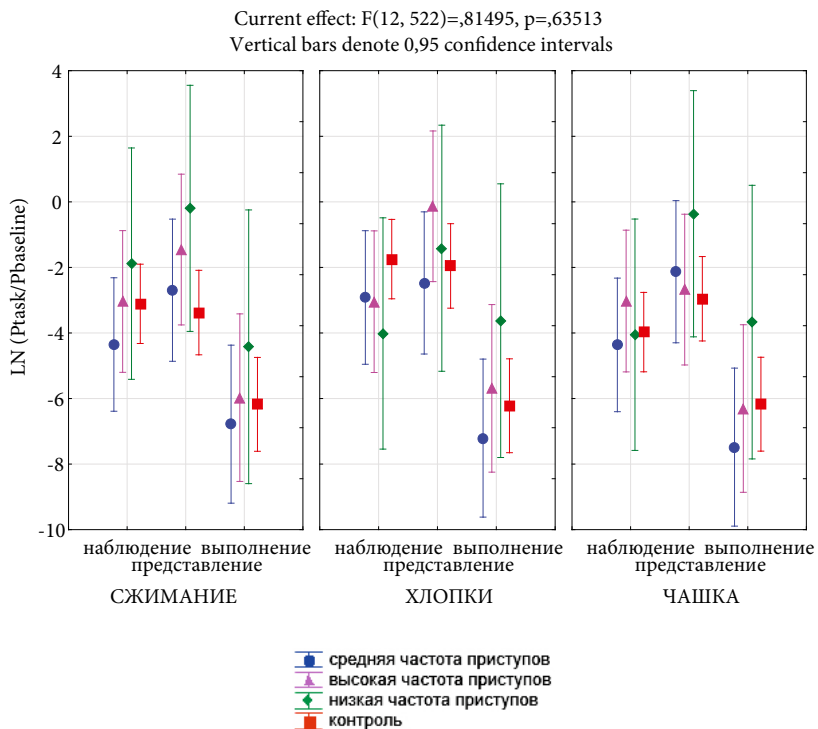


Рис. 22. Относительные значения мощности компонент мю-ритма при наблюдении, представлении и выполнении сжатия, хлопков и захвата чашки в контрольной группе и подгруппах пациентов с эпилепсией согласно данным о частоте приступов: низкая частота приступов, средняя частота приступов, высокая частота приступов. Значения мощности спектра во время фоновой пробы (открытые глаза) равны 0

Обсуждение

В работе проводилось исследование особенности реакции сенсомоторного ритма пациентов с височной эпилепсией при выполнении различных моторных задач в сравнении с контрольной группой. Группа здоровых испытуемых про-

демонстрировала достоверный уровень десинхронизации активности в полосе частот 8–13 Гц относительно состояния спокойного бодрствования с открытыми глазами во время задач на наблюдение движений, что согласуется с данными литературы (Лебедева Н. Н. и др., 2018; Garakh et al., 2020). Среди всех областей коры ГМ здоровых испытуемых, в области под центральными отведениями был зарегистрирован наибольший уровень десинхронизации во время выполнения различных движений. Несмотря на то, что задачи на представление движений не вызвали достоверной десинхронизации относительно фонового уровня, в сравнении с другими отведениями, в центральных отведениях задачи на представление движений вызвали наибольший уровень десинхронизации. Отсутствие десинхронизации относительно фонового уровня может быть связано со сложностью задачи, т.к. она требует предварительной тренировки (Friesen et al., 2017; Ono et al., 2018).

Тем не менее, данные о более низком уровне десинхронизации по сравнению с выполнением движения приведены в литературных источниках (Höller et al., 2013; Ramos-Murguialday et al., 2015).

Различия в уровне десинхронизации во время наблюдения и представления движений также была показана ранее (Li et al., 2015; Eaves et al., 2016).

В затылочных отведениях, в сравнении с фоновым значением, наблюдалось достоверное снижение уровня десинхронизации во время задач на выполнение движений. Таким образом, области под центральными отведениями показали самую сильную реакцию на задачи, активирующие ЗСМ. Без сомнений, утверждение, что была зарегистрирована десинхронизация только мю-ритма не является истинным, т.к. спектральный анализ имеет ряд ограничений. Тем не менее, проведенный анализ позволяет оценить динамику изменений активности в диапазоне частот от 8–13 Гц во время задач на активацию ЗСМ в областях, связанных с ЗСМ согласно данным литературы (Höller et al., 2013; Kim et al., 2021; Montirosso et al., 2019), где больший вклад в активность в этом диапазоне частот должен вносить мю-ритм.

Исследование данных группы пациентов с височной эпилепсией показало, что в отличие от контрольной группы, все задачи на активацию ЗСМ вызывают достоверный уровень десинхронизации относительно фонового уровня. Различия также проявляются в задачах на представление и выполнение движения «хлопки двумя руками», т.е. движения, требующего участия обеих рук, а также в задаче представления движения «захват чашки», т.е. целенаправленного движения.

В работе Höller и соавт. (2013) было показано, что наблюдение и выполнение движений двумя руками у здоровых испытуемых может вызывать различный уровень десинхронизации в полосе частот 8–13 Гц.

Также было показано, что у здоровых испытуемых проявляется более низкий уровень десинхронизации активности в диапазоне частот 8–13 Гц во время

представления целенаправленного движения относительно наблюдению за ним (Li et al., 2015).

Разбиение активности в диапазоне 8–13 Гц на поддиапазоны 8–10,5 и 10,5–13 Гц показало, что различия между двумя группами испытуемых проявляются во втором поддиапазоне. Достоверные различия проявились во время наблюдения и выполнения за движением «хлопки двумя руками». Представление всех трех движений «сжатие руки», «хлопки двумя руками», «захват чашки» вызвало достоверно различающиеся ответы у обеих групп.

Анализ данных, проведенный с помощью метода независимых компонент, показал себя как более точный метод исследования динамики сенсомоторного мю-ритма. В отличие от спектрального анализа, проводимого с помощью быстрого преобразования Фурье, выделение компонент мю-ритма позволяет в большей степени избежать смещение ритмов, действующих в одном частотном диапазоне, но отвечающих за разные функциональные состояния человека. Интересной находкой является смещение пика и кривой мощности сенсомоторного мю-ритма в сторону низких частот у группы пациентов с височной эпилепсией, а также одинаковую степень десинхронизации мю-ритма в ответ как на наблюдение за движением, так и на выполнение движений. Анализ с помощью метода независимых компонент показал влияние фактора хирургического лечения и давности заболевания на работу ЗСМ. Так как подгруппы с давностью заболевания менее 5 лет и более 10 лет не отличаются от контрольной группы, возможно отличия подгруппы с давностью заболевания от 5 до 10 лет объясняются формированием компенсаторного механизма после нарушения ЗСМ вследствие наличия патологии более 5 лет. Наличием и действием компенсаторного механизма вероятно объясняются различия между группой пациентов, прошедших удаление очага и контрольной группой.

Заключение

Проведенное исследование показало, что десинхронизация мю-ритма в ответ на наблюдение, представление и выполнение моторных движений у пациентов с височной эпилепсией (без оперативного лечения) и контрольной группы статистически достоверно не различается. Различия проявляются на уровне фактора наличия оперативного лечения или специфической длительности заболевания. Таким образом, было показано, что работу ЗСМ у пациентов с височной эпилепсией можно рассматривать как модель ЗСМ людей без психоневрологических патологий, что позволяет ответить на вопрос о корректности рассмотрения инвазивных исследований, проводимых с участием пациентов с височной эпилепсией, в парадигме существования и функционировании зеркальной системы мозга человека.

Литература

1. Лебедева Н. Н., Каримова Е. Д., Буркитбаев С. Е., Мальцев В. Ю., Гехт А. Б. Особенности функционирования системы зеркальных нейронов у больных с аффективными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(9):48–52.
2. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn Brain Res*. 1996;3(2):131–41.
3. Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund HJ, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron*. 2004;42(2):323–34.
4. Grafton S, Arbib M, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. Vol. 112, *Experimental Brain Research*. 1996.
5. Grèzes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: A meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2000;12(1):1–19.
6. Hari R, Hari R, Forss N, Avikainen S, Kirveskari E, Salenius S, et al. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998;95(25):15061–5. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9844015&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/E568136F-864B-4C12-BC91-B5EEEE280C92>
7. Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Jacoboni M, Fried I. Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Curr Biol* [Internet]. 2010;20(8):750–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2010.02.045>
8. Takeuchi N, Terui Y, Izumi SI. Oscillatory entrainment of neural activity between inferior frontoparietal cortices alters imitation performance. *Neuropsychologia* [Internet]. 2021;150(November 2020):107702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107702>
9. Giret N, Edeline JM, Del Negro C. Neural mechanisms of vocal imitation: The role of sleep replay in shaping mirror neurons. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;77:58–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.051>
10. Frenkel-Toledo S, Liebermann DG, Bentin S, Soroker N. Dysfunction of the Human Mirror Neuron System in Ideomotor Apraxia: Evidence from Mu Suppression. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2016 Jun;28(6):775–91. Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf%0Ahttps://www.apa.org/about/offices/directorates/guidelines/ptsd.pdf>
11. Martin F, Flasbeck V, Brown EC, Brüne M. Altered mu-rhythm

- suppression in Borderline Personality Disorder. *Brain Res* [Internet]. 2017;1659(January):64–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.01.023>
12. Campbell MEJ, Mehrkanoon S, Cunnington R. Intentionally not imitating: Insula cortex engaged for top-down control of action mirroring. *Neuropsychologia* [Internet]. 2018;111:241–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.037>
 13. Krautheim JT, Dannlowski U, Steines M, Neziroğlu G, Acosta H, Sommer J, et al. Intergroup empathy: Enhanced neural resonance for ingroup facial emotion in a shared neural production-perception network. *Neuroimage*. 2019;194(January):182–90.
 14. Catmur C, Thompson EL, Bairaktari O, Lind F, Bird G. Sensorimotor training alters action understanding. *Cognition*. 2018;171(June 2017):10–4.
 15. Saito Y, Kubicki M, Koerte I, Otsuka T, Rathi Y, Pasternak O, et al. Impaired white matter connectivity between regions containing mirror neurons, and relationship to negative symptoms and social cognition, in patients with first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(1):229–37.
 16. Lee HJ, Park KM. Intrinsic hippocampal and thalamic networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis according to drug response. *Seizure* [Internet]. 2020;76(October 2019):32–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.01.010>
 17. Li R, Hu C, Wang L, Liu D, Liu D, Liao W, et al. Disruption of functional connectivity among subcortical arousal system and cortical networks in temporal lobe epilepsy. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(3):762–71.
 18. Biraben A, Taussig D, Thomas P, Even C, Vignal JP, Scarabin JM, et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):186–91.
 19. Wang J, Wang Q, Wang M, Luan G, Zhou J, Guan Y, et al. Occipital lobe epilepsy with ictal fear: Evidence from a stereo-electroencephalography (sEEG) case. *Front Neurol*. 2018;9(AUG):1–7. .
 20. Festante F, Vanderwert RE, Sclafani V, Paukner A, Simpson EA, Suomi SJ, et al. EEG beta desynchronization during hand goal-directed action observation in newborn monkeys and its relation to the emergence of hand motor skills. *Dev Cogn Neurosci* [Internet]. 2018;30(January):142–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.02.010>
 21. Nishimura Y, Ikeda Y, Suematsu A, Higuchi S. Effect of visual orientation on mu suppression in children: A comparative EEG study with adults. *J Physiol Anthropol*. 2018;37(1):1–9.
 22. Llanos C, Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sabate M. Mu-rhythm changes during the planning of motor and motor imagery actions.

- Neuropsychologia [Internet]. 2013;51(6):1019–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.008>
23. Chen YY, Lambert KJM, Madan CR, Singhal A. Mu oscillations and motor imagery performance: A reflection of intra-individual success, not inter-individual ability. *Hum Mov Sci* [Internet]. 2021;78(April):102819. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humov.2021.102819>
 24. Zabielska-Mendyk E, Francuz P, Jaśkiewicz M, Augustynowicz P. The Effects of Motor Expertise on Sensorimotor Rhythm Desynchronization during Execution and Imagery of Sequential Movements. *Neuroscience*. 2018;384(June):101–10.
 25. Garakh Z, Novototsky-Vlasov V, Larionova E, Zaytseva Y. Mu rhythm separation from the mix with alpha rhythm: Principal component analyses and factor topography. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2020;346(September 2019):108892. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108892>
 26. Cannon EN, Simpson EA, Fox NA, Vanderwert RE, Woodward AL, Ferrari PF. Relations between infants' emerging reach-grasp competence and event-related desynchronization in EEG. *Dev Sci*. 2016;19(1):50–62.
 27. Yoo KH, Cannon EN, Thorpe SG, Fox NA. Desynchronization in EEG during perception of means-end actions and relations with infants' grasping skill. *Br J Dev Psychol*. 2016;34(1):24–37.
 28. Filippi CA, Cannon EN, Fox NA, Thorpe SG, Ferrari PF, Woodward AL. Motor System Activation Predicts Goal Imitation in 7-Month-Old Infants. *Psychol Sci*. 2016;27(5):675–84.
 29. Bimbi M, Festante F, Coudé G, Vanderwert RE, Fox NA, Ferrari PF. Simultaneous scalp recorded EEG and local field potentials from monkey ventral premotor cortex during action observation and execution reveals the contribution of mirror and motor neurons to the mu-rhythm. *Neuroimage*. 2018;175(January):22–31.
 30. Hobson HM, Bishop DVM. Mu suppression — A good measure of the human mirror neuron system? *Cortex* [Internet]. 2016;82:290–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2016.03.019>
 31. Hobson HM, Bishop DVM. Reply to Bowman et al.: Building the foundations for moving mu suppression research forward. *Cortex* [Internet]. 2017;96:126–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.06.012>
 32. Bowman LC, Bakermans-Kranenburg MJ, Yoo KH, Cannon EN, Vanderwert RE, Ferrari PF, et al. The mu-rhythm can mirror: Insights from experimental design, and looking past the controversy. *Cortex* [Internet]. 2017;96:121–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.025>
 33. Arnstein D, Cui F, Keyzers C, Maurits NM, Gazzola V. μ -Suppression during action observation and execution correlates with BOLD in dorsal Premotor, inferior parietal, and SI cortices. *J Neurosci*. 2011;31(40):14243–9.
 34. Ritter P, Moosmann M, Villringer A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms'

- strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(4):1168–87.
35. Friesen CL, Bardouille T, Neyedli HF, Boe SG. Combined action observation and motor imagery neurofeedback for modulation of brain activity. *Front Hum Neurosci.* 2017;10(January):1–14.
 36. Ono Y, Wada K, Kurata M, Seki N. Enhancement of motor-imagery ability via combined action observation and motor-imagery training with proprioceptive neurofeedback. *Neuropsychologia* [Internet]. 2018;114:134–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.016>
 37. Höller Y, Bergmann J, Kronbichler M, Crone JS, Schmid EV, Thomschewski A, et al. Real movement vs. motor imagery in healthy subjects. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2013;87(1):35–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.10.015>
 38. Ramos-Murguialday A, Birbaumer N. Brain oscillatory signatures of motor tasks. *J Neurophysiol.* 2015;113(10):3663–82.
 39. Li L, Wang J, Xu G, Li M, Xie J. The Study of Object-Oriented Motor Imagery Based on EEG Suppression. *PLoS One.* 2015;10(12):1–10.
 40. Eaves DL, Behmer LP, Vogt S. EEG and behavioural correlates of different forms of motor imagery during action observation in rhythmical actions. *Brain Cogn* [Internet]. 2016;106:90–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2016.04.013>
 41. Montirosso R, Piazza C, Giusti L, Provenzi L, Ferrari PF, Reni G, et al. Exploring the EEG mu rhythm associated with observation and execution of a goal-directed action in 14-month-old preterm infants. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-45495-3>
 42. Kim J-C, Lee H-M. EEG-Based Evidence of Mirror Neuron Activity from App-Mediated Stroke Patient Observation. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Sep 17;57(9):979. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/9/979>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛЕЙКОАРЕОЗА, ЖЕСТКОСТИ АОРТЫ, РЕГИОНАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Л. Г. Иванова¹, В. Р. Мкртчян², В. Д. Хайкин², 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

Введение

Лейкоареоз (ЛА) — «разрежение» или гиперинтенсивность белого вещества головного мозга (ГМ), выявляемые при нейровизуализации методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии [1]. Выраженный ЛА ассоциирован с сосудистым поражением ГМ, более высоким риском развития инсульта [2, 3, 4] и когнитивными нарушениями (КН).

Несмотря на то, что патофизиологические механизмы формирования ЛА недостаточно изучены, влияние хронической ишемии ГМ на развитие ЛА можно считать доказанным [5, 6, 7]. Гистологические исследования показывают связь ЛА с артериолосклерозом сосудов ГМ [8, 9] и лакунарными инсультами [10, 11]. Распространённость ЛА на фоне цереброваскулярной болезни и корреляция данной патологии с более высокой смертностью [12] делает раннюю диагностику ишемического поражения белого вещества ГМ актуальной.

Определяемое ультразвуковыми методами изменение жесткости центральных и региональных артерий, по данным ряда исследований [13–17], коррелирует с выраженностью лейкоареоза, независимо от степени атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА). В частности, М. Turk и соавт. [18] отметили в группе с ЛА повышение индекса аугментации в аорте по сравнению с контрольной группой без ЛА, при этом в другом своем исследовании [19] авторы отметили также снижение скорости кровотока в сосудах ГМ и повышение показателей региональной жесткости.

В течение жизни качество коллагена меняется, что обусловлено в том числе генетическими факторами [20]. С возрастом жесткость в артериях эластического типа повышается, что по данным литературы ассоциировано с развитием КН, не зависит от пола [21, 22]. Наличие гипертонической болезни усугубляет этот процесс [23]. Однако, в популяционном исследовании А. Р. Avolio и соавт. [24] отметили с возрастом повышение индекса аугментации в аорте и систолического артериального давления в большей степени у женщин.

Гипоперфузия при сердечно-сосудистой патологии и микроангиопатия при сахарном диабете ассоциирована с развитием ЛА и сопровождается снижением скорости кровотока в сосудах ГМ [25]. Однако, при разных типах сахарного

диабета информативность различных показателей жёсткости варьируется и коррелирует со степенью инсулинорезистентности, при этом не всегда коррелирует с ЛА или КН [26]. При выраженной сердечно-сосудистой патологии преимущественно диагностируются изменения показателей центральной жёсткости, а индекс аугментации в аорте коррелирует со смертностью [27, 28]. В исследовании X. Yu и соавт. [29] в качестве независимых факторов риска развития ЛА выделили гипертоническую болезнь и возраст, при этом не было выявлено взаимосвязи ЛА с гемодинамически незначимыми атеросклеротическими изменениями БЦА. В данном исследовании проводилось сравнение группы из 384 пациентов с «чистым» ЛА, без нейродегенеративных заболеваний, инсультных изменений и объемных образований, и контрольной группы из 379 пациентов без поражения ГМ.

Целью настоящего исследования было определить взаимосвязь различных показателей артериальной жесткости и выраженности сосудистых КН со степенью ЛА.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование вошел 91 пациент (72 женщины и 19 мужчин) с диагностированной гипертонической болезнью в возрасте 60 лет и старше.

С учетом того, что патогенез лейкоареоза и острых нарушений кровообращения ГМ несколько различаются, пациенты с двигательными и речевыми нарушениями, со значимыми повреждениями ГМ на фоне инсультов не включались в исследование.

Всем пациентам проводилось МРТ на аппарате закрытого типа 1,5 тесла. В протоколе использовались стандартные импульсные последовательности: T1 взвешенное изображение, T2 взвешенное изображение и режим FLAIR с подавлением сигнала от ликвора, диффузно-взвешенное изображение (DWI), ангиорежим 3D To F. Оценка степени выраженности ЛА проводилась по шкале Fazekas: 0 степень — без изменений, 1 степень — «колпачки» или тонкие линии перивентрикулярно, 2 степень — умеренное «гало» и изменения с тенденцией к слиянию, 3 степень — неравномерные перивентрикулярные зоны ЛА, распространяющиеся на глубокие отделы белого вещества, крупные сливные зоны.

В дальнейшем все пациенты были разделены на 4 группы по степени поражения белого вещества ГМ.

Для оценки параметров жесткости аорты проводилось измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) ультразвуковым методом на УЗ-сканере, по стандартизированной методике [30]. Индекс аугментации [31] (augmentation index, Ai) исследовался на плечевой артерии осциллометрическим методом (монитор артериального давления и пульсовых волн).

В процессе проведения дуплексного сканирования БЦА на УЗ-сканере оценивались как параметры регионарной жесткости артерий: пульсационный индекс каротидной доплерограммы (pulsatility index, PI) [32] и конечная диастолическая скорость потока крови на сонных артериях (end diastolic velocity EDV, см/с) [33], так и признаки атеросклеротического поражения артерий — размер максимального стеноза атеросклеротической бляшкой (MaxSten,%) и толщина комплекса интима-медия (КИМ, мм) [34].

Все участники исследования были осмотрены неврологом, терапевтом и психиатром.

Пациенты с КН соответствовали критериям сосудистых КН (vascular Cognitive Impairment) по DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) и шкале Хачинского. Для уточнения наличия и степени выраженности сосудистых КН проводилось нейропсихологическое тестирование. Использовались шкалы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и батарея тестов лобной дисфункции (FAB), а также оценка степени самообслуживания по шкалам Лавтона и Броди.

При оценке липидного спектра проводилось измерение следующих показателей в сыворотке крови: общий холестерин ($XC_{\text{общ}}$), ХС липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) и триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА).

Анализ полученных данных проводился программным обеспечением Statistics 10. Сравнение двух независимых групп проводилось с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязей проводилась с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $74,9 \pm 0,72$ лет ($\sigma = 7,01$), при этом достоверных различий между возрастом женщин и мужчин не было ($\rho = 0,36$).

В группу без поражения белого вещества ГМ вошло 4 пациента, у 33 пациентов имело место поражение Fazecas 1, Fazecas 2 отмечалось у 41 больного, Fazekas 3 — у 13.

В таблице 1 приведены данные средних баллов нейропсихологических тестов в зависимости от степени поражения белого вещества ГМ по Fazekas. Пациенты без ЛА имели достоверно более высокие баллы (в пределах нормы), по сравнению с остальными группами, по результатам нейропсихологического тестирования по FAB и МОСА. Средний балл у пациентов с разной степенью поражения по Fazekas по МОСА был ниже 23, а по FAB — ниже 16, что соответствует КН. Однако достоверной разницы между баллами при разной степени поражения белого вещества ГМ не отмечалось. Таким образом, четкой взаимосвязи меж-

ду степени выраженности ЛА и степени КН не выявлено, но, тем не менее, наличие ЛА сопряжено с наличием КН.

Таблица 1. Средние баллы нейропсихологического тестирования в зависимости от степени поражения белого вещества ГМ по Fazekas

	Fazekas 0 (n = 4)	Fazekas 1 (n = 33)	Fazekas 2 (n = 41)	Fazekas 3 (n = 13)	P _{F0-1}	P _{F0-2}	P _{F0-3}	P _{F1-2}	P _{F1-3}	P _{F2-3}
МОСА	27,5 ± 0,50 σ = 1,00	22,5 ± 0,65 σ = 3,76	21,1 ± 0,62 σ = 3,95	20,2 ± 1,61 σ = 5,79	0,00	0,00	0,01	0,11	0,29	0,92
MMSE	28,8 ± 0,25 σ = 0,50	27,5 ± 0,38 σ = 2,18	27,2 ± 0,45 σ = 2,88	25,6 ± 1,11 σ = 4,01	0,19	0,44	0,13	0,74	0,18	0,16
FAB	17,8 ± 0,25 σ = 0,50	15,4 ± 0,44 σ = 2,55	14,6 ± 0,42 σ = 2,63	13,4 ± 1,37 σ = 4,76	0,03	0,01	0,02	0,13	0,29	0,89

На ранней стадии ЛА отмечается достоверное повышение возраста при повышении степени поражения белого вещества ГМ (таб. 2). Однако, при более высокой степени поражения (Fazekas 2 и 3) такой закономерности не отмечается, что может говорить о более сложном патогенезе выраженного ЛА.

Таблица 2. Средний возраст больных с разной степенью ЛА

	Fazekas 0 (n = 4)	Fazekas 1 (n = 33)	Fazekas 2 (n = 41)	Fazekas 3 (n = 13)	P _{F0-1}	P _{F0-2}	P _{F0-3}	P _{F1-2}	P _{F1-3}	P _{F2-3}
Возраст	64,3 ± 0,75 σ = 1,50	72,9 ± 1,32 σ = 7,57	76,4 ± 0,94 σ = 6,03	78,5 ± 1,63 σ = 5,87	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,40

В таблице 3 приведены средние показатели жесткости артерий в зависимости от степени по Fazekas. Показатели центральной жесткости (A_i, кфСРПВ) не отличались достоверно при различной степени лейкоареоза. Однако, кфСРПВ была достоверно выше в группе Fazekas 2 по сравнению с группами без поражения белого вещества ГМ и Fazekas 1, но слишком большая вариативность показателя в группе Fazekas 3 не позволила выявить достоверное повышение кфСРПВ в этой группе по сравнению с Fazekas 0 и Fazekas 1, несмотря на практически равные средние кфСРПВ между группами с Fazekas 3 и Fazekas 2. Таким образом, можно сказать, что центральная жесткость у пациентов без поражения ГМ и легким ЛА (Fazekas 1) не различается, также нет разницы между показателями центральной жесткости у пациентов с выраженным поражением ГМ (Fazekas 3 и Fazekas 2), при этом в группах с выраженным ЛА кфСРПВ выше нормы (10 м/с).

PI в сонных артериях показал достоверные различия между группой с отсутствием ЛА и наличием любой степени поражения белого вещества ГМ. Различий в уровне PI между группами с 1 и 2, а также 2 и 3 степенями по Fazekas не было. Повышению степени выраженности ЛА соответствует повышение жесткости региональных артерий. Различия в EDV между пациентами с отсутствием поражения белого вещества ГМ и с Fazekas 1 не были достоверными, но уже при сравнении с пациентами со степенью поражения Fazekas 2 и выше они были

достоверными. В тоже время, достоверность различий EDV терялась между группами с Fazekas 2 и 3. Также отмечается разница между скоростью кровотока у пациентов с легким ЛА (Fazekas 1) и выраженным ЛА (Fazekas 2 и Fazekas 3). Более выраженной степени ЛА соответствуют более низкие показатели EDV.

Таблица 3. Средние показатели жесткости артерий в зависимости от степени по Fazekas

	Fazekas 0 (n = 4)	Fazekas 1 (n=33)	Fazekas 2 (n = 41)	Fazekas 3 (n = 13)	P _{F0-1}	P _{F0-2}	P _{F0-3}	P _{F1-2}	P _{F1-3}	P _{F2-3}
PI	1,4 ± 0,05 σ = 0,09	1,8 ± 0,07 σ = 0,39	2,1 ± 0,10 σ = 0,61	2,1 ± 0,11 σ = 0,38	0,04	0,01	0,00	0,07	0,02	0,60
EDV	16,9 ± 0,66 σ = 1,31	13,9 ± 0,66 σ = 3,79	11,4 ± 0,67 σ = 4,31	10,7 ± 0,91 σ = 3,27	0,16	0,01	0,01	0,00	0,01	0,77
кфСРПВ	7,9 ± 0,85 σ = 1,70	9,2 ± 0,44 σ = 2,51	11,5 ± 0,64 σ = 4,12	11,3 ± 1,22 σ = 4,41	0,35	0,05	0,19	0,01	0,16	0,86
Ai	-19,8 ± 4,21 σ = 8,42	-8,4 ± 4,29 σ = 24,67	-2,1 ± 3,34 σ = 21,36	-0,8 ± 7,32 σ = 26,40	0,16	0,05	0,14	0,43	0,31	0,64

Показатели липидного обмена, толщины КИМ и % максимального стеноза на брахиоцефальных артериях не показали значимых закономерностей при различных степенях выраженности ЛА (таб. 4), что не противоречит литературным данным. При этом у пациентов, вошедших в исследование, не было гемодинамически значимых стенозов. Выявленные различия MaxSten между группой с Fazekas 2 и Fazekas 0, а также Fazekas 1 и 2, и повышение ТГ в группе Fazekas 3 при отсутствии других достоверных различий были расценены как случайные. Следует отметить, что средний показатель КИМ во всех группах был выше 1 мм, что можно объяснить наличием у всех пациентов гипертонической болезни.

Таблица 4. Показатели липидного обмена, толщины КИМ и % максимального стеноза на брахиоцефальных артериях

	Fazekas 0 (n = 4)	Fazekas 1 (n = 33)	Fazekas 2 (n = 41)	Fazekas 3 (n = 13)	P _{F0-1}	P _{F0-2}	P _{F0-3}	P _{F1-2}	P _{F1-3}	P _{F2-3}
ХСобщ	5,1 ± 0,50 σ = 1,00	5,6 ± 0,27 σ = 1,53	5,6 ± 0,19 σ = 1,25	6,1 ± 0,31 σ = 1,12	0,67	0,54	0,17	0,78	0,12	0,17
ТГ	1,7 ± 0,31 σ = 0,61	1,5 ± 0,16 σ = 0,90	1,4 ± 0,09 σ = 0,55	1,6 ± 0,12 σ = 0,43	0,32	0,35	0,91	0,70	0,07	0,04
ХСЛПНП	3,0 ± 0,41 σ = 0,81	3,3 ± 0,26 σ = 1,44	3,5 ± 0,17 σ = 1,10	4,0 ± 0,32 σ = 1,11	0,98	0,47	0,20	0,30	0,05	0,15
ХСЛПВП	1,2 ± 0,26 σ = 0,53	1,5 ± 0,10 σ = 0,52	1,5 ± 0,06 σ = 0,36	1,3 ± 0,08 σ = 0,27	0,38	0,47	0,74	0,93	0,44	0,30
КА	3,7 ± 0,95 σ = 1,89	3,0 ± 0,27 σ = 1,50	3,0 ± 0,19 σ = 1,19	3,8 ± 0,40 σ = 1,34	0,47	0,44	0,84	0,76	0,08	0,03
КИМ	1,3 ± 0,12 σ = 0,24	1,4 ± 0,04 σ = 0,23	1,4 ± 0,02 σ = 0,16	1,5 ± 0,04 σ = 0,15	0,54	0,23	0,11	0,21	0,10	0,30
MaxSten	0,0 ± 0,00 σ = 0,00	18,8 ± 3,57 σ = 20,54	36,8 ± 3,90 σ = 24,99	26,9 ± 9,09 σ = 32,76	0,12	0,02	0,19	0,00	0,56	0,31

В таблице 5 приведены данные достоверных корреляций и их направленность по результатам корреляционного анализа исследовавшихся параметров в группах с Fazekas 1, 2, 3.

Таблица 5. Достоверные корреляционные связи и их направленность в зависимости от степени поражения ГМ по Fazekas

	Возраст	МОСА	MMSE	FAB	BDNF	XСобщ	ТТ	ХСЛПНП	ХСЛПВП	КА	PI	EDV	кфСРПВ	Ai	КИМ
МОСА															
MMSE		+++													
FAB		+++	+++												
BDNF															
XСобщ															
ТТ				+		++									
ХСЛПНП						+++	++								
ХСЛПВП							-+								
КА					+	++	++								
PI	+														
EDV	--	++	++	+++											
кфСРПВ		-	-					+		+	+	--			
Ai															
КИМ		-		-						+					
MaxSten		+		-					+	-	+				-

Fazekas 1, Fazekas 2, Fazekas 3

Достоверные корреляции при всех степенях поражения по Fazekas имели место между MMSE и МОСА, MMSE и FAB, МОСА и FAB, а также между FAB и EDV. В тоже время EDV имела отрицательную корреляцию с возрастом при Fazekas 1-й и 2-й степени. Одновременно, EDV имела положительную корреляцию с MMSE при 1-й и 3-й степени Fazekas.

При всех трех степенях поражения по Fazekas имелась положительная корреляция между КА и $XC_{\text{лппп}}$ и отрицательная корреляция между КА и $XC_{\text{лпвп}}$, а также положительная достоверная корреляция между $XC_{\text{общ}}$ и $XC_{\text{лппп}}$. Положительная достоверная корреляция между КА и $XC_{\text{общ}}$, а также КА и ТГ выявлена при 1-й и 2-й степенях поражения по Fazekas, т.е. показатели липидов крови, в зависимости от степени поражения по Fazekas, коррелировали лишь между собой.

Обсуждение

Степень поражения белого вещества ГМ по Fazekas от 0 до 3, достоверно отличалась по возрасту, чем выше был возраст, тем выше была степень поражения по Fazekas, и лишь при 2-й и 3-й степени эти различия терялись, что может говорить о влиянии на формирование выраженного ЛА уже других факторов.

Установлена корреляция между степенью ЛА и количеством баллов по МОСА и FAB, т.е. по шкалам наиболее чувствительным к нарушению управляющих функций. Несмотря на то, что пациенты без поражения белого вещества ГМ имеют достоверно более высокие показатели по результатам нейропсихологического тестирования, нежели пациенты с любой степенью ЛА, достоверной разницы у пациентов с разной степенью выраженности ЛА не выявлено. При этом средние показатели в группах с ЛА находятся ниже нормы по этим шкалам и соответствуют КН. Таким образом, нельзя утверждать, что степень ЛА коррелирует со степенью КН, однако, его наличие сопряжено со снижением когнитивных функций и может определять появление КН.

При Fazekas 0 имело место достоверное отличие PI от всех остальных его степеней, кроме того, имело место достоверное различие PI между группами с Fazekas 1 и 3, что указывает на сопряженность изменения PI с ЛА, что соответствует литературным данным [36], при этом А. С. Conley и соавт. [37] выявили связь повышения PI с лейкоареозом и КН у пациентов с уже имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска независимо от возраста.

Что касается EDV, то не наблюдалось различий между Fazekas 1 и 0, в то же время имели место достоверные различия данного показателя между остальными группами, что указывает на роль EDV в формировании ЛА и не противоречит данным литературы.

Показатели центральной жесткости были менее информативны, Ai не показал достоверного различия в группах с разной степенью ЛА. В группах с более выраженным ЛА (Fazekas 2 и Fazekas 3) средние показатели кФСРПВ были выше нормы и достоверно отличались группы Fazekas 0 и 2, а также Fazekas 1 и 2.

Несколько большая вариативность показателя в группе Fazekas 3 не позволила получить достоверную разницу между группами, несмотря на равные средние показатели в группах с выраженным ЛА ($11,5 \pm 0,64$ у пациентов с Fazekas 2 и $11,3 \pm 1,22$ у пациентов с Fazekas 3).

При всех степенях поражений по Fazekas отмечались достоверные корреляции между MMSE и МОСА, MMSE и FAB, МОСА и FAB, а также FAB и EDV. Кроме того, EDV отрицательно коррелировала с возрастом при Fazekas 1 и 2 и, одновременно, положительно коррелировала с MMSE при 1-й и 3-й степени поражения по Fazekas. Таким образом, можно заключить, что EDV имеет наибольшее количество достоверных корреляционных связей с МОСА и FAB, что подтверждает влияние EDV на формирование КН.

Показатели липидов крови главным образом коррелировали между собой при всех степенях поражения по Fazekas. Возникновение отрицательной достоверной корреляции FAB и степени максимального стеноза брахиоцефальных артерий при 3-й степени поражения по Fazekas, указывает, на вероятно, большую связь с атеросклеротическим процессом более высокой степени поражения белого вещества ГМ.

Выводы

1. Степень поражения белого вещества ГМ тем выше, чем выше возраст. При 2-й и 3-й степенях поражения по Fazekas на формирование выраженного ЛА помимо возраста в большей степени влияют уже другие факторы.
2. Показатели региональной жесткости EDV и PI сопряжены с формированием ЛК.

Литература

1. Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1986). Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 13(4 Suppl), 533–534. <https://doi.org/10.1017/s0317167100037264>
2. Bokura, H., Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Iijima, K., Nagai, A., Toyoda, G., Oguro, H., & Takahashi, K. (2006). Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 15(2), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.11.001>
3. Debette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
4. Hase, Y., Horsburgh, K., Ihara, M., & Kalaria, R. N. (2018). White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *Journal of neurochemistry*, 144(5), 617–633. <https://doi.org/10.1111/jnc.14271>
5. Munoz D. G. (2006). Leukoaraiosis and ischemia: beyond the myth. *Stroke*, 37(6), 1348–1349. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221205.52404.5a>
6. LADIS Study Group (2011). 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease?. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 32(6), 577–588. <https://doi.org/10.1159/000334498>
7. Rastogi, A., Weissert, R., & Bhaskar, S. (2022). Leukoaraiosis severity and post-reperfusion outcomes in acute ischaemic stroke: A meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica*, 145(2), 171–184. <https://doi.org/10.1111/ane.13519>
8. van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991 Apr;114 (Pt 2):761–74. doi: 10.1093/brain/114.2.761. PMID: 2043948.
9. Munoz D. G. (2006). Leukoaraiosis and ischemia: beyond the myth. *Stroke*, 37(6), 1348–1349. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221205.52404.5a>
10. Zhang, C., Wang, Y., Zhao, X., Wang, C., Liu, L., Pu, Y., Zou, X., Pan, Y., Du, W., Li, Z., Jing, J., Wang, D., Luo, Y., Wong, K. S., Wang, Y., & Chinese IntraCranialAtheroSclerosis (CICAS) Study Group (2014). Factors associated with severity of leukoaraiosis in first-ever lacunar stroke and atherosclerotic ischemic stroke patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the*

- official journal of National Stroke Association, 23(10), 2862–2868. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.021>
11. da Silva-Candal, A., Custodia, A., López-Dequidt, I., Rodríguez-Yáñez, M., Alonso-Alonso, M. L., Ávila-Gómez, P., Pumar, J. M., Castillo, J., Sobrino, T., Campos, F., Iglesias-Rey, R., & Hervella, P. (2022). sTWEAK is a leukoaraiosis biomarker associated with neurovascular angiopathy. *Annals of clinical and translational neurology*, 9(2), 171–180. <https://doi.org/10.1002/acn3.51502>
 12. Bokura, H., Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Iijima, K., Nagai, A., Toyoda, G., Oguro, H., & Takahashi, K. (2006). Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 15(2), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.11.001>
 13. Mitchell, G. F., van Buchem, M. A., Sigurdsson, S., Gotal, J. D., Jonsdottir, M. K., Kjartansson, Ó., Garcia, M., Aspelund, T., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2011). Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility — Reykjavik study. *Brain: a journal of neurology*, 134(Pt 11), 3398–3407. <https://doi.org/10.1093/brain/awr253>
 14. Hatanaka, R., Obara, T., Watabe, D., Ishikawa, T., Kondo, T., Ishikura, K., Aikawa, T., Aono, Y., Hara, A., Metoki, H., Asayama, K., Kikuya, M., Mano, N., Ohkubo, T., Izumi, S., & Imai, Y. (2011). Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 31(4), 329–337. <https://doi.org/10.1159/000322599>
 15. Poels, M. M., Zaccai, K., Verwoert, G. C., Vernooij, M. W., Hofman, A., van der Lugt, A., Wittman, J. C., Breteler, M. M., Mattace-Raso, F. U., & Ikram, M. A. (2012). Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 43(10), 2637–2642. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.642264>
 16. Turk, M., Pretnar-Oblak, J., Zupan, M., Zvan, B., & Zaletel, M. (2015). Ultrasound diagnosis of carotid artery stiffness in patients with ischemic leukoaraiosis. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.002>
 17. Brisset, M., Boutouyrie, P., Pico, F., Zhu, Y., Zureik, M., Schilling, S., Dufouil, C., Mazoyer, B., Laurent, S., Tzourio, C., & DeBette, S. (2013). Large-vessel correlates of cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 80(7), 662–669. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281ccc2>
 18. Turk, M., Pretnar-Oblak, J., Zupan, M., Zvan, B., & Zaletel, M. (2015). Ultrasound diagnosis of carotid artery stiffness in patients with ischemic leukoaraiosis. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.002>

19. Turk, M., Zupan, M., Zaletel, M., Žvan, B., & PretnarOblak, J. (2015). Carotid Arterial Hemodynamic in Ischemic Levkoaraiosis Suggests Hypoperfusion Mechanism. *European neurology*, 73(5–6), 310–315. <https://doi.org/10.1159/000381706>
20. Hussein A, Brunozzi D, Shakur S, et al. Cerebral Aneurysm Size and Distal Intracranial Hemodynamics: An Assessment of Flow and Pulsatility Index Using Quantitative Magnetic Resonance Angiography. *Neurosurgery*. 2017; 83(4): 660–665, doi: 10.1093/neuros/nyx441.
21. Lannoy M, Slove S, Jacob MP. The function of elastic fibers in the arteries: beyond elasticity. *Pathol Biol (Paris)*. 2014 Apr;62(2):79–83. doi: 10.1016/j.patbio.2014.02.011. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24679588.
22. Csipo T, Lipecz A, Fulop GA, Hand RA, Ngo BN, Dzialendzik M, Tarantini S, Balasubramanian P, Kiss T, Yabluchanska V, Silva-Palacios F, Courtney DL, Dasari TW, Sorond F, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z, Yabluchanskiy A. Age-related decline in peripheral vascular health predicts cognitive impairment. *Geroscience*. 2019 Apr;41(2):125–136. doi: 10.1007/s11357-019-00063-5. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31030329; PMCID: PMC6544701.
23. Faconti L, Bruno RM, Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Ventricular and vascular stiffening in aging and hypertension. *CurrHypertens Rev*. 2015;11:100–109.
24. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:153–168. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_10. PMID: 30051383.
25. Tanaka T, Shimizu T, Fukuhara T. The relationship between leukoaraiosis volume and parameters of carotid artery duplex ultrasonographic scanning in asymptomatic diabetic patients. *Comput Med Imaging Graph*. 2009 Sep;33(6):489–93. doi: 10.1016/j.compmedimag.2009.04.007. Epub 2009 May 20. PMID: 19467838.
26. Park J, Cho M, Lee K, et al. Cerebralarterialpulsatilityand insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 79(2): 237–242, doi: 10.1016/j.diabres.2007.08.029.
27. Cheriyan, J., & Wilkinson, I. B. (2007). Role of increased aortic stiffness in the pathogenesis of heart failure. *Current heart failure reports*, 4(3), 121–126. <https://doi.org/10.1007/s11897-007-0029-y>
28. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–2219.
29. Yu X, Wang G, Zhan J, Zhang Z, Feng T, Xu J. Risk factors of pure leukoaraiosis and the association with preclinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*.

- 2018 Aug;275:328–332. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.869. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30015295.
30. Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L., et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015; 66(3): 698–722. doi: 10.1161/ HYP.0000000000000033.
 31. González-Clemente, J.-M.; Cano, A.; Albert, L.; Giménez-Palop, O.; Romero, A.; Berlanga, E.; Vendrell, J.; Llauradó, G. Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes: The Case for the Arterial Wall Itself as a Target Organ. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3616. <https://doi.org/10.3390/jcm 10163616>
 32. Melanie Wielicka, Jolanta Neubauer-Geryk, Grzegorz Kozera, Leszek Bieniaszewski. Clinical application of pulsatility index. *Medical Research Journal* 2020;5(3):201–210. DOI: 10.5603/MRJA.2020.0016
 33. Hyemooon Chung, MD, Young Hak Jung, MD, Ki-Hyun Kim, MD, Jong-Youn Kim, MD, Pil-Ki Min, MD, Young Won Yoon, MD, Byoung Kwon Lee, MD, Bum-Kee Hong, MD, Se-Joong Rim, MD, Hyuck Moon Kwon, MD, and Eui-Young Choi, MD. Diastolic Velocity and Future Cardiovascular Events in Asymptomatic High Risk Patients. *Korean Circ J* 2016;46(1):72–78 Original Article <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2016.46.1.72>
 34. Limbu YR, Rajbhandari R, Sharma R, et al. Carotid intima-media thickness (CIMT) and carotid plaques in young Nepalese patients with angiographically documented coronary artery disease. *Cardiovasc DiagnTher*. 2015;5(1):1–7. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223–3652.2015.01.10>
 35. Бабинцева Я. Д., Камон Л., Чепмен Д., Ломм М., Карагодин В. П., Контуш А., & Орехов А. Н. (2016). Биологическая активность фракций липопротеидов высокой плотности и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*, 88 (9), 111–118.
 36. Fleysler R, Lipton ML, Noskin O, Rundek T, Lipton R, Derby CA. White matter structural integrity and transcranial Doppler blood flow pulsatility in normal aging. *Magn Reson Imaging*. 2018 Apr;47:97–102. doi: 10.1016/j.mri.2017.11.003. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29158187; PMCID: PMC5828865.
 37. Conley AC, Karayanidis F, Jolly TAD, Yang MH, Hsieh S. Cerebral Arterial Pulsatility and Global White Matter Microstructure Impact Spatial Working Memory in Older Adults With and Without Cardiovascular Risk Factors. *Front Aging Neurosci*. 2020 Aug 7;12:245. doi: 10.3389/fnagi.2020.00245. PMID: 32848715; PMCID: PMC7427001.

Свободные
радикалы



АНТИОКСИДАНТНАЯ
ЗАЩИТА
ЭКСПЕРТНОГО УРОВНЯ

НЕЙРОМЕКСОЛ

- Оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, мембранопротекторное действие
- Повышает резистентность к воздействию повреждающих факторов
- Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга
- Сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний

ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ХОЛТЕРОВСКОГО СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

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

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

Актуальность

По данным современных исследований именно артериальная гипертония (АГ) является самым распространённым фактором риска заболеваемости и смертности в РФ [1–3]. В тоже время АГ может быть проявлением различных заболеваний, особенно в дебюте болезни. В современной классификации АГ тревожные расстройства не выделены как причины АГ [4]. Однако, имеет место общность патогенетических механизмов эссенциальной гипертензии как самостоятельного заболевания и тревожных расстройств. Диагностика тревожных расстройств в общемедицинской сети, как правило, затруднена, так как для их объективизации требуется правильный выбор опросников, а возможность консультации психиатра отсутствует, чаще из-за нежелания пациентов, что приводит к запаздыванию диагностики тревожных расстройств.

Проблема выработки дифференциально-диагностических критериев эссенциальной гипертензии как терапевтической проблемы и гипертензии при тревожных расстройствах, как важной проблемы психиатрии становится актуальной, тем более, что медикаментозное лечение этих больных должно быть различно. Вопрос первичности тревожных расстройств или АГ в каждом случае должен рассматриваться индивидуально.

Целью исследования было выявить различия параметров Холтеровского суточного мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), включая показатели variability сердечного ритма, при эссенциальной гипертензии и тревожных расстройствах.

Материалы и методы

Проведен анализ показателей ХМ ЭКГ 149 пациентов в возрасте от 32 до 71 года, лечившихся стационарно или амбулаторно в ГБУЗ НППЦ им. Соловьева ДЗМ. Больные были разделены на три группы: в I группу вошло 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины) с тревожными расстройствами и признаками АГ 1–2 степени, 1–3 стадии, риск 1–3; во II группу — 42 больных (25 женщин и 17 мужчин) с АГ 1–2 степени, 1–3 стадии, риск 1–3 без тревожных расстройств; в III группу — 57 пациентов (33 женщины и 24 мужчины) с тревожными расстройствами без АГ.

Критериями исключения были симптоматические АГ, системные и аутоиммунные заболевания, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, заболевания

щитовидной железы, гинекологические заболевания, подагра, перенесенные менее одного года назад инсульт и инфаркт миокарда, нарушения ритма (фибрилляция предсердий, пароксизмальные тахикардии, желудочковые экстрасистолы высоких градаций), декомпенсированная застойная сердечная недостаточность (стадии III–IV), хирургические вмешательства на сосудах, уточненная депрессия или ее наличие в анамнезе, органические психические расстройства, онкологические заболевания, деменции любого генеза, поражения головного мозга, ассоциированные с приемом алкоголя или наркотической зависимостью, ВИЧ, болезни Паркинсона, Гентингтона, Пика, инфекционные заболевания ЦНС, субдуральные гематомы, рассеянный склероз, эпилепсия и другие пароксизмальные нарушения, черепно-мозговые травмы, сифилис на любой стадии и т.д.

Для выявления тревожных расстройств и их степени использовали шкалы Спилберга, Бека, Гамильтона, HADS, для исключения депрессии — шкалу депрессии Бека, для исключения деменции — Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Моса-test), тест рисования часов, которые заполнялись в первый день исследования.

Установка монитора проводилась после снятия ЭКГ в 12 отведениях по общепринятой методике в положении лежа в первой половине дня. Проводили суточное мониторирование ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма (BCP). Регистрация ЭКГ велась на протяжении 24 часов, все это время пациентами велся дневник.

В первый день исследования производился сбор анамнеза, физикальный осмотр, краткое исследование психического статуса, заполнялись шкалы оценки тревожных, когнитивных расстройств и депрессии, регистрация ЭКГ в 12 отведениях; во второй день устанавливали ХМ ЭКГ; в третий день производили анализ результатов ХМ ЭКГ и распределение в группы.

При анализе результатов ХМ ЭКГ компьютер подсчитывал число эктопических сокращений, суммарные данные частоты предсердных и желудочковых аритмий, автоматически сохранял фрагменты со значимыми аритмиями, а также событиями, отмеченными пациентом. Анализ ишемии включал морфологию комплекса QRS-T, смещение сегмента ST. Больные с ишемией по ЭКГ или ХМ ЭКГ исключались из исследования.

При ХМ ЭКГ регистрировали традиционные параметры variability сердечного ритма (BCP) за все время наблюдения, ночные и утренние часы.

Для непосредственной количественной оценки BCP в исследуемый промежуток времени использовали [5]:

— суммарный показатель variability величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (мс) (SDNN). Значения SDNN имеют возрастную-половую особенность, которые должны учитываться при оценке результатов исследования. Рост или уменьшение SDNN могут быть связаны как с автономным контуром регуляции, так и с центральным (как с симпатическими, так и с парасимпати-

ческими влияниями на ритм сердца). Уменьшение SDNN связано с усилением симпатической регуляции, которая подавляет активность автономного контура. Резкое снижение SDNN обусловлено значительным напряжением регуляторных систем, когда в процесс регуляции включаются высшие уровни управления, что ведет к почти полному подавлению активности автономного контура. По физиологическому смыслу аналогичным SDNN можно считать трансгулярный индекс;

- стандартное отклонение средних значений (мс) (SDNNi) — индекс, показывающий среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения, При анализе коротких записей, как правило, рост SDNNi указывает на усиление автономной регуляции, то есть рост влияния дыхания на ритм сердца, что чаще всего наблюдается во сне;

- стандартное отклонение средних интервалов (SDANN), вычисленных за короткие промежутки времени (обычно пятиминутные), которое позволяет оценить изменения ЧСС с цикличностью более 5 минут;

- квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD), процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более, чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи (PNN50), показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, вычисляется по динамическому ряду разностей значений последовательных пар кардиоинтервалов и не содержит медленноволновых составляющих сердечного ритма. Чем выше RMSSD, тем активнее парасимпатическое звено регуляции;

- коэффициент вариации (CV), который рассчитывается по формуле: $CV = \text{СКО} / M * 100$, где M — среднее значение интервалов RR. CV измеряет колебание вегетативных влияний на сердце, а не усредненный уровень вегетативного тонуса. Повышение CV свидетельствует о низком уровне симпатической стимуляции и преобладании парасимпатической регуляции, снижение CV свидетельствует о повышении симпатической стимуляции.

- трансгулярный индекс (TP) характеризует только периодические процессы в ритме сердца и не содержит нелинейных и непериодических компонентов.

В таблице 1 приведены нормативы перечисленных показателей.

Таблица 1. Нормативы показателей ВСР

Величина	Единицы	Нормальные значения (M + m)
SDNN	мс	141 ± 39
SDANN	мс	127 ± 35
SDNNi	мс	40–80
RMSSD	мс	27 ± 12

CV		1,2–1,34
Триангулярный индекс BCP		37 ± 15

Все перечисленные параметры рассчитывались при Холтеровском суточном мониторинговании автоматически.

Еще одним количественным показателем, характеризующим суточную ВРС, является средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР). При расчетах ритмограмма разбивается на короткие участки, содержащие по 33 интервала RR. Для каждого участка вычисляется среднее значение. СВВР при ХМ ЭКГ рассчитывается автоматически ночью, днем и за сутки. Показатель является количественной характеристикой variability ритма сердца в исследованный период времени. Чем меньше СВВР, тем более низкой можно считать ВРС.

Анализ клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных методов исследования проводился с использованием современных методов вариационной статистики. Достоверность различий средних значений оценивалась в зависимости от правильности распределения по критерию Стьюдента (t) или Манна — Уитни. При оценке качественных показателей использовали непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2). Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

Результаты

Средний возраст больных по группам приведен в таблице 2. Возраст больных 1-й группы с АГ и тревогой и 3-й группы с тревогой без АГ был достоверно выше, чем во 2-й группе с АГ, т.е. возраст больных в группах с тревожными расстройствами был достоверно выше, чем при АГ без тревоги.

Женщины преобладали во всех трех группах, достоверных различий методом χ^2 по гендерному составу между группами не было.

Таблица 2. Средний возраст больных по группам

Показатель	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Средний возраст	52,36 ± 1,230 $\sigma = 8,698$	45,175 ± 1,786 $\sigma = 13,487$	52,88 ± 1,108 $\sigma = 7,185$	0,002	0,211	0,000
Женщины /мужчины	27/23	25/17	33/24	0,748	0,824	0,965

Разделение больных по группам основывалось на результатах шкал тревоги, которые приведены в таблице 3, поэтому высокодостоверные различия по всем шкалам тревоги между первой и второй, а также второй и третьей группами

являются закономерными. Достоверное различие между первой и третьей группами по показателю тревоги шкалы HADS, имеется при разнице средних всего в 1,5 балла, что не является клинически значимым. Несмотря на достоверные различия баллов по шкале депрессии Бека и депрессии HADS, клинически значимой депрессии не отмечено ни в одной из групп.

Таблица 3. Средние показатели опросников тревоги и депрессии

Шкала	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Тревоги Спидберга	53,35 ± 1,711 σ = 11605	3,46 ± 0,519 σ = 3,325	48,61 ± 1,983 σ = 13,453	0,000	0,073	0,000
Тревоги Бека	53,02 ± 1,597 σ = 10,835	2,61 ± 0,416 σ = 2,663	52,49 ± 1,607 σ = 10,780	0,000	0,814	0,000
Тревоги Гамильтона	12,58 ± 0,871 σ = 5,864	0,29 ± 0,087 σ = 0,558	12,43 ± 0,823 σ = 5,584	0,000	0,905	0,000
HADS тревога	12,12 ± 0,592 σ = 4,188	1,15 ± 0,185 σ = 1,268	13,75 ± 0,521 σ = 3,934	0,000	0,040	0,000
HADS депрессия	3,94 ± 0,338 σ = 2,367	0,57 ± 0,104 σ = 0,715	4,49 ± 0,321 σ = 2,421	0,000	0,239	0,000
Депрессии Бека	11,83 ± 0,828 σ = 5,364	0,51 ± 0,145 σ = 0,925	12,31 ± 1,212 σ = 8,483	0,000	0,756	0,000

Больные с ишемическими изменениями при анализе ХМ ЭКГ исключались из исследования. Показатели выявленных эктопических нарушений ритма при ХМ ЭКГ приведены в таблице 4.

Таблица 4. Количество эктопических нарушений ритма при ХМ ЭКГ по группам

Показатель	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Суправентрикулярные Ех за сутки	58,8 ± 13,02 σ = 72,5	130,8 ± 60,48 σ = 331,3	132,6 ± 49,9 σ = 331,2	0,22	0,98	0,21
Число больных с су- правентрикулярной Ех более 100 / более 1000	6 (12%)/0	5 (11%)/1	11 (19%)/1	0,75	0,44	0,47

Желудочковые Eх за сутки	230,2 ± 116,60 σ = 659,4	472,0 ± 283,31 σ = 1552,0	212,7 ± 108,5 σ = 719,5	0,42	0,33	0,91
Число больных с желудочковой Eх более 100/более 500	8 (16%)/3 (6%)	8 (19%)/5 (11,9%)	14 (24,5%)/3 (5%)	0,91	0,39	0,68

Среднее число над- и желудочковых экстрасистол достоверно не отличалось между группами из-за значительных колебания их количества во всех группах. Не выявлено и достоверных различий между группами по количеству больных с суправентрикулярной экстрасистолией более 100 и более 1000 в сутки и желудочковой более 100 и более 500 в сутки (методом χ^2). Таким образом, различий в частоте эктопических нарушений ритма при АГ и тревоге не установлено.

Параметры ВСР при ХМ ЭКГ приведены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели ВСР при ХМ ЭКГ по группам

Показатель	I группа n = 50	II группа n = 42	III группа n = 57	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
срЧСС день	78,6 ± 1,87 σ = 10,76	80,6 ± 1,57 σ = 8,78	81,1 ± 1,32 σ = 8,81	0,42	0,84	0,28
срЧСС ночь	63,8 ± 1,80 σ = 10,36	65,7 ± 1,57 σ = 8,75	63,5 ± 1,24 σ = 8,10	0,45	0,27	0,87
срЧСС за сутки	74,26 ± 1,760 □ = 10,441	69,98 ± 1,160 σ = 7,782	74,48 ± 1,163 σ = 7,890	0,027	0,909	0,007
SDNN (мс)	146,1 ± 8,56 σ = 53,44	148,2 ± 5,96 σ = 39,09	187,9 ± 17,31 σ = 116,1	0,842	0,042	0,036
SDNNi	60,5 ± 5,67 σ = 35,39	64,0 ± 5,05 σ = 32,72	63,9 ± 4,51 σ = 30,59	0,644	0,640	0,982
SDANN (мс)	127,0 ± 7,51 σ = 46,88	131,0 ± 8,14 σ = 52,76	152,5 ± 8,66 σ = 57,47	0,723	0,031	0,075
RMSSD (мс)	50,5 ± 6,60 σ = 41,20	40,9 ± 7,33 σ = 45,78	66,8 ± 16,00 σ = 105,90	0,337	0,368	0,161
PNN50 (%)	7,21 ± 1,185 σ = 7,399	5,51 ± 0,981 σ = 6,281	7,71 ± 1,113 σ = 7,468	0,270	0,763	0,146
CV	1,22 ± 0,018 σ = 0,114	1,22 ± 0,033 σ = 0,212	1,30 ± 0,021 σ = 0,139	0,846	0,009	0,051
TP	22,0 ± 1,81 σ = 11,43	25,4 ± 1,33 σ = 8,35	28,6 ± 1,81 σ = 12,10	0,124	0,016	0,193
СВВР день	1120 ± 150,2 σ = 808,8	1342 ± 183,3 σ = 916,3	868,2 ± 63,7 σ = 330,8	0,350	0,138	0,015
СВВР ночь	1136 ± 196,2 σ = 1057	1658 ± 315,7 σ = 1579	1005 ± 121,4 σ = 630,7	0,154	0,582	0,053

При анализе срЧСС по времени суток (день/ночь) достоверных различий между группами не было. В тоже время средняя ЧСС за сутки в группах с тревогой и тревогой в сочетании с АГ была достоверно выше, чем в группе с изо-

лированной АГ. Достоверных различий между 1-й и 3-й группами по данному показателю не было.

SDNN был достоверно выше у больных с изолированной тревогой как по сравнению со 2-й, так и с 1-й группой, в которой тревога сочеталась с АГ. При этом различий между 1-й и 2-й группами практически не было. Если учесть, что нормальные значения SDNN находятся в пределах 100–180 мс, то можно утверждать о незначительном повышении данного показателя в группе с изолированной тревогой, что может быть связано как с автономным контуром регуляции, так и с центральным (как с симпатическими, так и с парасимпатическими влияниями на ритм сердца).

При анализе индекса средних значений стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам достоверных различий SDNN_i между группами выявлено не было, при этом его значения во всех трех группах были в пределах нормы.

Стандартное отклонение средних интервалов, вычисленных за короткие промежутки времени было максимальным у лиц с изолированной тревогой. Величина SDANN достоверно отличалась между 1-й и 3-й группами и была близка к достоверной между 2-й и 3-й группами, т.е. у лиц с сочетанием тревоги и АГ уровень данного показателя лишь слегка превосходил таковой при АГ. Следует отметить, что во всех группах данный показатель был в пределах нормы.

Показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции не имел статистически значимых различий между группами, хотя во всех группах он превосходил верхнюю границу нормы RMSSD (39 мс), особенно в группе с изолированной тревогой, что свидетельствует о преобладании парасимпатической активности. Показатель рNN50 также не отличался между группами и свидетельствовал о превалировании парасимпатической системы (менее 50%) во всех трех группах.

CV не отличался между группами и во всех группах был в пределах нормы.

Что касается TP, то его уровень был в пределах нормы во всех трех группах, хотя в первой группе он был на нижней границе нормы и достоверно отличался от данного показателя у больных с изолированной тревогой.

СВВР день была минимальной у больных с изолированной тревогой. Достоверные отличия ритмограммы наблюдались лишь между первой и третьей группами. Аналогичные соотношения наблюдались и по результатам СВВР ночь.

Обсуждение результатов

При ХМ ЭКГ не установлено различий в частоте эктопических нарушений ритма при АГ и тревожных расстройствах.

Анализ вариабельности сердечного ритма выявил более высокую среднюю ЧСС за сутки при наличии тревожных расстройств, как изолированных, так и в сочетании с АГ. При этом средняя ЧСС в дневные и ночные часы не отличалась от лиц без тревожных расстройств. Несмотря на то, что SDNN был достоверно

выше у больных с изолированной тревогой, данный показатель незначительно превышал норму в 180 мс, что может свидетельствовать о наличии легких изменений как симпатического, так и парасимпатического влияния на ритм сердца, связанных как с влиянием автономной, так и центральной регуляции.

Несмотря на то, что стандартное отклонение средних интервалов, вычисленных за короткие промежутки времени, было максимальным у лиц с изолированной тревогой, SDANN не выходило за пределы нормы ни у больных с изолированной тревогой, ни при ее сочетании с АГ.

Показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции во всех группах превосходил верхнюю границу нормы RMSSD39 мс. Наиболее выраженным данное повышение было при изолированной тревоге, Показатель рNN50 также свидетельствовал о превалировании парасимпатической системы, как при тревоге, так и при АГ.

Выводы

1. По данным ХМ ЭКГ встречаемость эктопических нарушений ритма у больных с тревожными расстройствами и АГ не отличается.
2. Среднее ЧСС за сутки у больных с тревожными расстройствами выше, чем у больных АГ.
3. Активность парасимпатического звена вегетативной регуляции повышена как при АГ, так и особенно при тревоге.

Литература

1. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов // Кардиология. 2001. № 4.С.39–43;
2. Menotti A, MD, Ph D. The seven countries study: the lessons for cardiovascular specialists for the seven countries study research group// Journal of the Saudi Heart Association. 1997. Vol. 9. № 3.P.194–202.
3. World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 1999. Vol.171. P. 151–183.
4. 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
5. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин, А.П. Гаврилушкин, П.Я. Довгалецкий, Ю.А. Кукушкин, Т.Ф. Миронова, Д.А. Прилуцкий, Ю.Н. Семенов, В.Ф. Федоров, А.Н. Флейшман, М.М. Медведев// Ж. Вестник аритмологии, 2001, № 24, с. 65–87.

НЕМЕДЛЕННЫЕ СУДОРОГИ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И У КРЫС НОРМОТЕНЗИВНЫХ ЛИНИЙ

О. А. Чижова¹, И. Г. Комольцев^{1,2}, А. А. Волкова¹, Н. И. Широбокова¹,
О. Ю. Салып¹, Д. А. Башкатова¹, Д. В. Шальнева¹, О. В. Костюнина¹,
П. А. Кострюков¹, С. И. Балан^{1,2}, А. А. Беликова^{1,2}, А. С. Соловьёва¹,
Д. И. Толстобров¹, М. Р. Новикова¹

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

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

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности среди населения, пики заболеваемости приходятся на возраст 20–30 лет и старше 60 лет. По данным систематического обзора 2021 г. [1] частота ЧМТ по Европе составила от 47,3 до 694 случаев на 100000 населения в год. Количество госпитализаций в связи с ЧМТ в г. Москве за предыдущие года составило от 10 до 13 тыс. в год [2]. К последствиям ЧМТ относят спровоцированные посттравматические судорожные приступы (ПТС) и неспровоцированные приступы, представляющие собой посттравматическую эпилепсию. Приступы классифицируют по времени возникновения на немедленные (НПТС, в течение первых 24 часов после ЧМТ), ранние (в течение 7 дней после травмы) и поздние (по прошествии 1 недели после ЧМТ) [1]. По различным оценкам ПТЭ составляет около 5% всех видов эпилепсии и 20% структурных эпилепсий [3]. Вопрос о связи ПТС и ПТЭ на настоящий момент крайне актуален. Имеются данные о том, что ранние ПТС являются фактором риска развития посттравматической эпилепсии [4].

Гипертоническая болезнь (ГБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний в популяции, в связи с чем она имеет широкое распространение среди пациентов с ЧМТ. Клинические данные свидетельствуют о том, что повышенное артериальное давление ухудшает прогноз пациентов с ЧМТ [5]. Особенности механизмов патогенеза ЧМТ у пациентов с ГБ на данный момент до конца не установлены. Понимание специфических механизмов важно для модификации лечения таких больных, а также для определения прогноза течения ЧМТ и развития поздних осложнений. Для изучения механизмов патогенеза и особенностей течения генетически детерминированной артериальной гипертензии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а также, предположительно, шизофрении используется линия SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) [6].

Исходя из клинических данных, можно предположить, что длительность НПТС, как маркер тяжести ЧМТ, и посттравматическая летальность у гипертензивных крыс линии SHR будут выше, чем у нормотензивных крыс других линий. Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7], повышенная экспрессия N2A-субъединицы глутаматного рецептора (глутаматная эксайтотоксичность является одним из главных звеньев патогенеза НПТС) [8], а также повышенный базальный уровень глюкокортикостероидов [9] могут являться предпосылками более тяжелого течения ЧМТ у крыс линии SHR. Однако, в эксперименте сравнительный анализ тяжести течения немедленных посттравматических судорог и уровня летальности у крыс с артериальной гипертензией и нормотензивного контроля не проводился.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен с использованием самцов крыс трех линий: 26 крыс линии Спрег — Доули (СД), 15 крыс линии SHR, 67 крыс линии Вистар. Для нанесения ЧМТ мы применяли модель латерального гидродинамического удара (ЛГУ), травма наносилась в область правой соматосенсорной коры. Немедленные посттравматические судороги регистрировались с помощью видеокамеры непосредственно после травмы и впоследствии были проанализированы. Мы оценивали общую продолжительность судорог, длительность тонического и клонического компонентов, продолжительность судорог хвоста, наличие и длительность прыжков, продолжительность апноэ, диспноэ и гипопноэ, 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 (для линий СД и SHR) — в течение 3 месяцев. Средняя сила ЛГУ составила $3,03 \pm 0,03$ для крыс линии Вистар, $2,90 \pm 0,06$ для крыс линии SHR и $2,54 \pm 0,05$ для линии СД. Для выявления связи между различными параметрами судорог и линией крыс был применен односторонний дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса, попарные сравнения Дуасса — Стилла — Критчлоу — Флигнера. Для оценки значимости взаимосвязи между определенными параметрами (наличием цианоза, прыжков, линией крыс) и летальностью в таблице сопряженности применен точный тест Фишера. Данные представлены в виде Среднее \pm Стандартная ошибка среднего ($S \pm SEM$).

Результаты

Немедленные посттравматические судороги наблюдались у 100% животных, что объясняется нанесением ЧМТ после выхода животного из наркоза [10, 11]. Средняя продолжительность судорог у SHR составила 8 ± 1 с, у СД 21 ± 4 с, у Вистар 18 ± 2 с. При этом сила удара у крыс линии SHR достоверно не

отличалась от силы удара у крыс линии Вистар, но эксперимент с крысами линии СД отличался более слабой силой удара (при сравнении с двумя другими линиями) в сочетании с высокой летальностью ($p < 0,001$) (рис. 1А и 1В). При сопоставлении крыс линии SHR, Вистар и СД было обнаружено, что у крыс линии SHR был достоверно меньше целый ряд характеристик судорог при сравнении с крысами нормотензивных линий: общая продолжительность судорог ($p = 0,003$) (рис. 1Б) и апноэ ($p < 0,001$) (рис. 2Г), летальность ($p < 0,001$) (рис. 1В) и доля животных с выраженным цианозом лап ($p = 0,006$) (рис. 1Г).

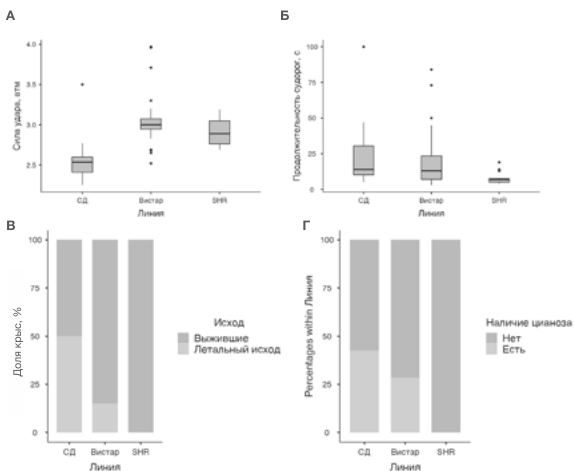


Рис. 1. Характеристика немедленных посттравматических судорог и летальность у крыс разных линий. А — сила удара в экспериментах с крысами разных линий; эксперимент с крысами линии СД отличается более слабой силой удара в сочетании с высокой летальностью. Б — общая продолжительность судорог у крыс разных линий. В — летальность у крыс разных линий во время эксперимента. Д — наличие цианоза лап у крыс разных линий как показатель острых нарушений микроциркуляции. Обозначения на рисунке: $a < b$, $p < 0,05$ (пост-хок тест Дуасса — Стилла)

Также были обнаружены различия длительности основных элементов судорог у крыс линии SHR и крыс линии Вистар: продолжительность прыжков ($p = 0,016$) (рис. 2А), судорог хвоста ($p = 0,03$) (рис. 2Б) и клонического компонента судорожного приступа ($p = 0,01$) (рис. 2В) у гипертензивных крыс была меньше.

Кроме того, были обнаружены различия (на уровне статистической тенденции) в длительности восстановления правого вестибулоспинального рефлекса ($p = 0,056$) и позы ($p = 0,090$) (рис. 2Д и 2Е) при сравнении крыс линий SHR с крысами линии СД.

Различия обнаружались и при сравнении нормотензивных линий между собой: у СД продолжительность прыжков была меньше ($p = 0,03$) (рис. 2А), а скорость восстановления левого ВСР ($p = 0,038$) и позы ($p = 0,05$) (рис. 2Е) была выше у крыс линии Вистар. Данные различия могут быть обусловлены разницей в силе удара: у крыс линии СД сила удара была ниже, чем у крыс линии Вистар.

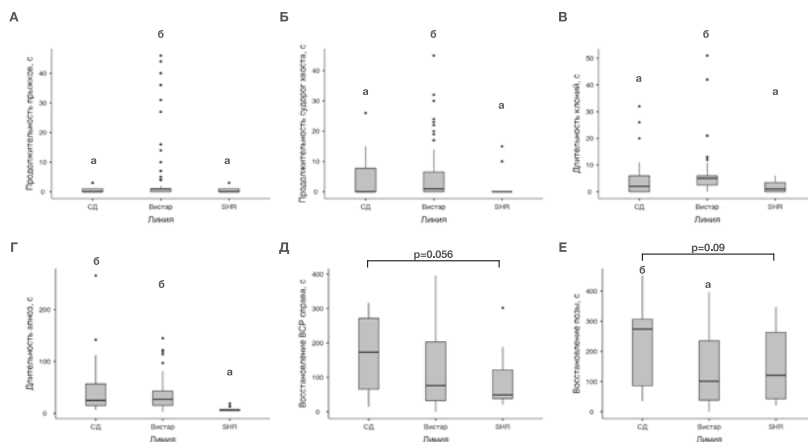


Рис. 2. Длительность отдельных элементов судорог и восстановление рефлексов после судорог у крыс разных линий. А — продолжительность прыжков. Б — продолжительность судорог хвоста. В — продолжительность клонической фазы судорог. Г — длительность посттравматического анноэ. Д — время восстановления правого вестибулоспинального рефлекса (ВСР). Е — длительность спонтанного восстановления позы. Обозначения на рисунке: а < б, $p < 0,05$ (пост-хок тест Дунса — Стюлла)

Обсуждение

Длительность НПТС у гипертензивных крыс линии SHR оказалась больше в сравнении с крысами нормотензивных линий СД и Вистар, при этом сила ЛГУ у гипертензивных крыс была больше, чем у одной из нормотензивных линий (СД). Выживаемость крыс линии SHR была выше по сравнению с выживаемостью крыс обеих нормотензивных линий: среди животных линии SHR не было зафиксировано ни одного летального случая, в то время как крысы нормотензивных линий умирали в остром (СД, Вистар) и отдаленном (СД) периодах. Восстановление рефлексов у крыс линии SHR происходило быстрее, при этом сила ЛГУ у них была больше, чем у одной из нормотензивных линий (Спрег — Доули). У гипертензивных крыс, в отличие от нормотензивных, не было отмечено признаков гемодинамических нарушений (цианоза лап).

В клиническом исследовании [5] было обнаружено, что пациенты с артериальной гипертензией (АГ) (систолическое АД > 160 мм рт. ст.), установленной до госпитализации в связи с ЧМТ, имеют худший прогноз по сравнению с пациентами без АГ. Так, смертность в группе гипертензивных пациентов составила 25,3%, против 13,5% среди нормотензивных пациентов ($p < 0,001$). Вероятность неблагоприятного исхода среди пациентов с ЧМТ и АГ выше, чем у пациентов без АГ (ОШ = 1,9, ДИ 95%). Пациентам с АГ на догоспитальном этапе интубация и седация проводилась реже, чем нормотензивным пациентам, что также косвенно может указывать на более легкое течение острого периода ЧМТ.

Поддержание гомеостаза ГМ, участие в обмене веществ между кровью и мозгом, а также защита от собственных иммунных клеток являются важнейшими функциями ГЭБ, вследствие чего, нарушение его работы приводит к вторичному повреждению ГМ в остром и отдаленном периодах ЧМТ. Отек мозга, нейровоспаление и повышенная возбудимость играют роль основных факторов патогенеза повреждения ГМ. Таким образом, первичное и вторичное повреждение ГЭБ может приводить к развитию судорожных приступов, когнитивным нарушениям и смерти пациента [12]. Повышенная проницаемость ГЭБ у крыс линии SHR [7] может способствовать прогрессирующему ухудшению состояния и функционирования ГМ. ЧМТ приводит к механическому повреждению клеток и энергодефициту, что способствует развитию ионного дисбаланса и повышению уровня экстраклеточного кальция. Увеличенная концентрация кальция провоцирует активацию каспаз и запуск апоптоза, а также выброс возбуждающих аминокислот, в частности, глутамата, что, в свою очередь, снижает порог возбудимости нейронов и способствует развитию судорожных приступов [13]. Повышенная экспрессия N2A-субъединицы глутаматного рецепторного комплекса [8] может усиливать синаптическую передачу, что также вносит свой вклад в повышение судорожной готовности ГМ. Однако, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что адаптивные процессы к постоянно повышенному уровню артериального давления, напротив, оказывают протективное влияние, снижая тяжесть посттравматических судорог и летальность у крыс линии SHR. 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 [14] могут обеспечивать механическую защиту ГМ во время нанесения ЧМТ, что частично может объяснять полученные результаты. У гипертензивных крыс линии SHR отсутствовали признаки гемодинамических нарушений, что может быть обусловлено тем, что ЧМТ не приводила к резкому отеку ГМ, вклинению ствола и компрессией жизненно важных центров мозгового 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 хемоconvульсантов, 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 [15]. Стоит отметить, что 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).

Ограничение исследования

Полученные результаты представляют из себя ретроспективный анализ представленности острых посттравматических судорог в трех экспериментах, проведенных в нашей лаборатории. Первым ограничением исследования является более низкая сила удара у крыс линии Спрег — Доули, однако, даже при меньшей силе удара, длительность острых судорог и летальности были выше, чем у крыс линии SHR. Трансляционными ограничениями исследования могут быть отличия в этиологии и длительности течения АГ у крыс линии SHR и у пациентов в клинических исследованиях. Крыс отличает генетическая АГ и длительность АГ ограничена возрастом животных — не более 1 года, тогда как у пациентов отмечается различная этиология АГ, и возраст пациентов с АГ более 45 лет (длительность течения ГБ — годы). Кроме того, сроки и причины летальности у пациентов могут сильно отличаться, и не быть напрямую связаны с эффектами ЧМТ.

Выводы

Таким образом, первоначальная гипотеза о более выраженных судорогах и летальности у крыс с гипертоническим фенотипом, не подтвердилась. Крысы линии SHR со спонтанной гипертензией имеют более легкое течение НПТС и меньшую летальность, чем крысы нормотензивных линий. Выявленные различия могут свидетельствовать о наличии у крыс линии SHR адаптивных реакций, связанных с воздействием повышенного артериального давления.

Литература

1. Fordington, S.; Manford, M.A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J. Neurol.* 2020, 267, 3105–3111, doi:10.1007/s00415-020-09926-w.
2. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации “Очаговая травма головного мозга”; 2022;
3. Herman, S.T. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002, 59, S21–S26, doi:10.1212/WNL.59.9_suppl_5.S21.
4. Jennett, W.B. Late epilepsy after blunt head injuries: a clinical study based on 282 cases of traumatic epilepsy. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1961, 29.
5. Sellmann, T.; Miersch, D.; Kienbaum, P.; Flohé, S.; Schneppendahl, J.; Lefering, R.; Traumaregister der DGU,— The Impact of Arterial Hypertension on Polytrauma and Traumatic Brain Injury. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012, 109, doi:10.3238/arztebl.2012.0849.
6. Niigaki, S.T.; Peres, F.F.; Ferreira, L.; Libanio, T.; Gouvea, D.A.; Levin, R.; Almeida, V.; Silva, N.D.; Diana, M.C.; Suiama, M.A.; et al. Young spontaneously hypertensive rats (SHRs) display prodromal schizoprenia-like behavioral abnormalities. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2019, 90, 169–176, doi:10.1016/j.pnpbp.2018.11.020.
7. Szarka, N.; Toth, L.; Czigler, A.; Kellermayer, Z.; Ungvari, Z.; Amrein, K.; Czeiter, E.; Bali, Z.K.; Tadepalli, S.A.; Wahr, M.; et al. Single Mild Traumatic Brain Injury Induces Persistent Disruption of the Blood-Brain Barrier, Neuroinflammation and Cognitive Decline in Hypertensive Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3223, doi:10.3390/ijms2013223.
8. Pyner, S. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Implications for cardiovascular regulation. *J. Chem. Neuroanat.* 2009, 38, 197–208, doi:10.1016/j.jchemneu.2009.03.005.
9. Kozłowska, A.; Wojtacha, P.; Równiak, M.; Kolenkiewicz, M.; Tsai, M.-L. Differences in serum steroid hormones concentrations in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) — an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Physiol. Res.* 2019, 68, 25–36, doi:10.33549/physiolres.933907.
10. Komoltsev, I.G.; Frankevich, S.O.; Shirobokova, N.I.; Volkova, A.A.; Novikova, M.R.; Gulyaeva, N.V. Acute period in a rat model of brain trauma: immediate seizures, damage to functional neocortical zones and behavioral disturbances. *Zhurnal Nevrol. i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2019, 119, 88, doi:10.17116/jnevro201911911288.
11. Komoltsev, I.G.; Frankevich, S.O.; Shirobokova, N.I.; Volkova, A.A.; Onufriev, M. V.; Moiseeva, J. V.; Novikova, M.R.; Gulyaeva, N. V. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate

- Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5883, doi:10.3390/ijms22115883.
12. Price, L.; Wilson, C.; Grant, G. Blood–Brain Barrier Pathophysiology following Traumatic Brain Injury. In *Translational Research in Traumatic Brain Injury*; CRC Press, 2016; pp. 108–119.
 13. Baracaldo-Santamaría, D.; Ariza-Salamanca, D.F.; Corrales-Hernández, M.G.; Pachón-Londoño, M.J.; Hernandez-Duarte, I.; Calderon-Ospina, C.-A. Revisiting Excitotoxicity in Traumatic Brain Injury: From Bench to Bedside. *Pharmaceutics* 2022, 14, 152, doi:10.3390/pharmaceutics14010152.
 14. Айдарова, В.С.; Наумова, О.В.; Кудокоцева, О.В.; Ломакин, И.; Бабийчук, В.Г. Структура Мозга Крыс Линии SHRc Генетически Детерминированной Артериальной Гипертензией. *Світ Медицини Та Біології* 2018, 14, 115–119, doi:10.26724/2079–8334–2018–2–64–115–119.
 15. Simon, R.P. Epileptic Sudden Death: Animal Models. *Epilepsia* 1997, 38, S35–S37, doi:10.1111/j.1528–1157.1997.tb06124.x.

НОВЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВАХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д. В. Куркин¹, И. Е. Макаренко²

¹ — ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, Волгоград, Россия

² — ЗАО Фарм-Холдинг, Санкт-Петербург, Россия

Инсульт является наиболее частой причиной сенсорных, моторных и координационных нарушений. Фармакологические вмешательства при неотложном лечении инсульта направлены на улучшение мозгового кровообращения и ограничение повреждения головного мозга и постинсультных осложнений [1]. Однако нейропротекторные полипептидные препараты, которые могут быть полезны при таких заболеваниях, все еще имеют ограниченную доказательную базу.

Цель работы

Оценка возможного молекулярного механизма действия препарата из полипептидов коры головного мозга скота (ПКГМС) *in vitro*, оценка биораспределения препарата из ПКГМС и исследования эффективности препарата на моделях острой и хронической ишемии головного мозга у крыс, по сравнению с другими полипептидными препаратами.

Методы

Для оценки связывания с рецепторами *in vitro* препарат исследовали в концентрации 10 мкг/мл на широкой панели рецепторов человека и грызунов. Связывание соединения рассчитывали, как % ингибирования связывания радиоактивно меченного лиганда, специфичного для каждой мишени. Эффект клеточного агониста рассчитывали, как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для каждой мишени, а эффект клеточного антагониста рассчитывали, как % ингибирования ответа контрольного эталонного агониста для каждой мишени.

Все *in vivo* эксперименты проводились в соответствии с законодательством Российской Федерации и техническими стандартами Евразийского экономического союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434–2009, ГОСТ Р 51000.4–2011) и Директивой Европейского парламента 2010/63/ЕС и Совета Европейского Союза. Протоколы исследований были рассмотрены и одобрены независимым биоэтическим комитетом. Все животные приобретались в виварии «Столбовая» (Московская область, Российская Федерация). Для исследования биораспределения проводился *in vivo* эксперимент на аутбредных самцах мышей ($n = 105$). Исследуемый препарат (ПКГМС), и препараты сравнения (полипептиды, полученные из головного мозга свиньи (ПГМС) и альбумин) метили радиоактивным изотопом в присутствии хлорамина Т с использова-

нием йодида натрия, содержащего изотоп I¹²⁵. Исследуемый препарат вводили животным однократно внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м) в дозах 3 или 30 мг/кг, альбумин вводили в/в в дозе 100 мг/кг, а ПГМС в/м в дозе 2,5 мг/кг. Животным контрольной группы в/в вводили физиологический раствор. Через 0,5, 2 или 4 часа животных (по 5 животных из каждой группы) эвтаназировали посредством декапитации для определения содержания радиоактивной метки в цельной крови, головном мозге, сердце, легких, печени и селезенке (в расчете на массу образца) сцинтиллометрическим методом.

Исследования *in vivo* эффективности препарата были проведены на моделях острой и хронической ишемии головного мозга у крыс. В работе использовали 224 белых крысы-самца (массой 300–350 г). В первой серии экспериментов (n = 87) исследуемые препараты (ПКГМС 1 и 3 мг/кг, депротеинизированный гемодериват крови телят (ДГКТ) 200 мг/кг и ПГМС 538 мг/кг и 1614 мг/кг (n = 12, группа)) вводили животным в течение 10 дней после моделирования острой ишемии головного мозга (10-дневное наблюдение). В качестве контрольных выступали группы, получавшие плацебо (D-маннитол, n = 12) и интактная группа (n = 15). Индукция патологии (ИП) осуществлялась методом обратимой окклюзии средней мозговой артерии [2]. Во второй серии экспериментов (n = 100) изучали нейропротекторное действие препаратов (ПКГМС 1 и 3 мг/кг (n = 15 и n = 14 соответственно), ДГКТ 200 мг/кг (n = 15) и ПГМС 538 мг/кг и 1614 мг/кг (n = 15 и n = 14 соответственно) на крысах с хронической ишемией в течение двух десятидневных курсов лечения с перерывом в 10 дней. В качестве контрольных выступали группы, получавшие плацебо (D-маннитол, n = 13) и интактная группа (n = 15). ИП осуществлялась методом 50% стеноза сонных артерий [3]. Эффективность препаратов на обеих моделях оценивали по динамике неврологического дефицита, выраженности двигательных и сенсомоторных нарушений (открытое поле, адгезивная проба, проба с вращающимся стержнем), когнитивных функций (водный лабиринт Морриса). Дополнительно у животных на модели острой ишемии головного мозга оценивали динамику неврологического дефицита (по шкалам Garcia и Combs & D'Alecy), а у животных на модели хронической ишемии проводили морфометрический анализ (оценка степени изменений нейронов в двигательных и соматосенсорных функциональных отделах головного мозга) и измеряли активность антиоксидантной системы в гомогенатах головного мозга (концентрация малонового диальдегида (МДА)). После был проведен дополнительный эксперимент на ограниченном количестве животных (n = 37), рандомизированных на 4 группы (интактные (n = 10), плацебо (n = 9), 3 мг/кг ПКГМС (n = 9) и 538 мг/кг ПГМС (n = 9)) для оценки влияния обоих препаратов на объем некроза головного мозга после 3 дней терапии (модель острой ишемии головного мозга). В данном эксперименте также оценивали моторные и сенсомоторные нарушения в тесте открытого поля и адгезивном тесте соответственно. Статистический анализ проводили

с помощью Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро — Уилка. Параметрические данные сравнивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа и t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Непараметрические данные сравнивали посредством рангового анализа Краскела — Уоллиса и post-hoc критерия Данна.

Результаты

По результатам оценки связывания *in vitro* ПКГМС (10 мкг/мл) продемонстрировал высокое или умеренное связывание с АМПА-рецепторами (80,1%), каинатными рецепторами (73,5%), метаботропными глутаматными рецепторами (МГР) 1 (49,0%), ГАМК_A-1 рецепторами (44,0%) и МГР 5 (39,7%), что означает, что наблюдаемые эффекты *in vivo* могут быть связаны с глутаматергическим и ГАМК-ергическим действием препарата из ПКГМС. При оценке биораспределения было показано, что радиоактивно меченный ПКГМС проникал через гематоэнцефалический барьер у мышей *in vivo* в концентрациях, равных 6–8% от концентраций, обнаруживаемых в цельной крови, что свидетельствует о способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер здоровых животных. Этот показатель был выше, чем у ПГМС (около 5%) или альбумина (около 3%). По результатам исследований эффективности показано, что ПКГМС и ПГМС (в равной степени), и ДГКТ (в меньшей степени) улучшали восстановление неврологических функций, уменьшали выраженность сенсомоторных и когнитивных нарушений у крыс. ПКГМС уменьшал размеры некрозов ткани головного мозга при острой ишемии, улучшал работу антиоксидантной системы и предотвращал развитие тяжелых нейродегенеративных изменений на модели хронической ишемии.

Выводы

ПКГМС (1 или 3 мг/кг), а также ПГМС (538 или 1614 мг/кг) были сопоставимы по эффективности на моделях острой и хронической ишемии головного мозга у крыс. ПКГМС содержит соединения, действующие на рецепторы: АМПА, каинатные, МГР1 и 5, ГАМК_A-1 *in vitro*, и легко проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей.

Литература

1. Sutherland BA, Papadakis M, Chen RL, Buchan AM. Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischaemia. *J Physiol.* 2011;589(17):4105–14. pmid:21708904
2. Canazza A, Minati L, Boffano C, Parati E, Binks S. Experimental Models of Brain Ischemia: A Review of Techniques, Magnetic Resonance Imaging, and Investigational Cell-Based Therapies. *Front Neurol.* 2014;5: 19. pmid:24600434
3. Kurkin DV, Morkovin EI, Verkholiak DV, Osadchenko NA, Tyurenkov IN, Petrov VI. Behavioral phenotyping in rats during the experimental modeling of chronic cerebral circulation disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117: 69–73. pmid:28805764

**ГЛАВА II.
БОЛЕЗНИ МОЗГА: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

В. В. Алферова^{1,2}, 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

Введение

Головная боль (ГБ) относится к основным неврологическим неспецифическим симптомам острого периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19). При этом выяснено, что неврологические симптомы и, прежде всего головная боль, нередко отмечаются даже при отсутствии респираторных симптомов, поэтому с учетом когорт амбулаторных и госпитализированных пациентов с верифицированным COVID-19 частота случаев ГБ превышает 70% [1]. По мере дальнейшего развития пандемии COVID-19 и роста популяции выздоравливающих пациентов, которая по официальным данным к настоящему времени составляет 300 млн [2], постепенно формируются представления о среднесрочных и отдаленных последствиях перенесенного COVID-19 [1]. Цефалгический синдром относится к частым последствиям COVID-19. ГБ, присутствующая в острой стадии инфекции или впервые развившаяся в постковидном периоде, в качестве моносимптома или в составе других соматических и/или неврологических симптомов, может сохраняться в течение длительного времени, становясь серьезной проблемой для пациента и приводя к снижению качества жизни. Новое состояние, которое было описано как постковидный синдром (post-COVID syndrome, long COVID), в настоящее время является всеохватывающим «зонтичным» термином, который используется для обозначения признаков и симптомов, развившихся в течение или после перенесенного COVID-19 и продолжающихся >12 недель, которые не могут быть объяснены другой причиной [3]. Головная боль, утомляемость, «ментальный туман», нарушение сна, головокружение и скелетно-мышечная боль относятся к наиболее часто описываемым неврологическим симптомам постковидного синдрома [4]. Хроническая ежедневная ГБ, которая наблюдается в рамках постковидного синдрома, представляет собой отдельную проблему для клинической практики, так как в этих случаях часто наблюдается резистентность к проводимой терапии и сочетание с лекарственно-индуцированной головной болью. Таким образом, постковидная ГБ (англ. post-COVID headache) требует длительного врачебного контроля и оптимизации терапии, которая должна быть основана на знании патофизиологических механизмов и особенностях клинической картины цефалгий.

Целью настоящего исследования является предоставление информации об эпидемиологии, особенностях патогенеза и клинических фенотипах постковидной ГБ COVID-19 у взрослых пациентов (англ. post-COVID headache), не связанной с органической патологией головного мозга, других структур, расположенных в области головы и шеи.

Методология

Проведён исследовательский поиск релевантных клинических исследований, обзорных научных статей и метаанализов за 2020–2022 гг. по данным электронных библиотек eLibrary, Pubmed, Google Scholar, MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Web of Science и социальной сети Research Gate. Использовали ключевые слова: «взрослые», «long COVID», «post-COVID headache», «постковидная головная боль», «долгий COVID-19» и «постковидный синдром». Параметры критериев включения: все типы статей, написанные на английском языке или русском языке и опубликованные за 2020–2022 гг., в которых приводятся данные клинических исследований взрослых пациентов с верифицированными случаями COVID-19 (выявленной РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции) в анамнезе и наличием цефалгического синдрома в постковидном периоде (более 4 недель). Не включались в обзор статьи, содержащие результаты клинических исследований пациентов с подозрительными или вероятными случаями инфекции, вызванной SARS-CoV-2, или написанные не на английском или русском языке, и/или не являющиеся полнотекстовой публикацией.

Классификация временных периодов появления или персистирования симптомов, связанных с COVID-19

Цефалгический синдром может иметь различную временную продолжительность, не зависящую от исходной тяжести заболевания. В настоящее время терминологическое определение временных периодов, среднесрочных и отдаленных последствий COVID-19 не является общепризнанным. Поэтому, приводим классификацию периодов COVID-19 Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании (2020) [5], которая используется в настоящей статье для характеристики продолжительности цефалгического синдрома:

- острый период COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырёх недель у пациентов с выявленной РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции);
- продолжающийся симптоматический период COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель у пациентов с ранее верифицированным COVID-19 и отрицательными лабораторными тестами РНК (SARS-CoV-2) на 4-й неделе заболевания);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объ-

яснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие органы и системы организма у пациентов с ранее верифицированным COVID-19 в анамнезе и отрицательными лабораторными тестами ПНК SARS-CoV-2 на 4-й неделе заболевания).

Для описания любой ежедневной или практически ежедневной ГБ (15 дней в месяц) в различных временных интервалах постковидного периода в отечественных и зарубежных публикациях могут использоваться одинаковые термины, например, «пост-COVID-головная боль» или «постоянная головная боль после COVID-19», при этом характеристики ГБ отличаются:

- в симптоматическом периоде COVID-19 длительность ГБ составляет не более 2 месяцев;
- при постковидном синдроме длительность ГБ превышает 3 месяца, что свидетельствует о формировании хронической ГБ.

Эпидемиология постковидной головной боли

Реальная распространенность ГБ как неспецифического симптома острого периода COVID-19 до сих пор точно не определена и, по данным разных авторов, составляет от 10 до 75% случаев в зависимости от дизайна исследования и принципа формирования когорты (амбулаторные или госпитализированные пациенты) [6, 7]. Средняя продолжительность ГБ в остром периоде COVID-19 составляет две недели [8]. Результаты клинических исследований свидетельствуют об устойчивом временном тренде к снижению частоты случаев ГБ в течение первых двух месяцев после начала заболевания [7, 8]. Впоследствии, на 3–9 месяц распространенность постковидной головной боли выходит на определенное «плато», составляя 8–16% случаев персистирующей ГБ в общей популяции пациентов [7, 8]. Например, согласно метаанализу, опубликованному в *European Journal of Neurology* (2021) и включившему 35 исследований (28438 пациентов), максимальная частота случаев цефалгии в объединенной группе госпитализированных и амбулаторных пациентов приходится на первые дни заболевания — в среднем 47% случаев, при этом среди амбулаторных пациентов распространенность ГБ повышается в среднем до 60% случаев по сравнению с госпитализированными пациентами (рис. 1) [9]. На диаграмме (рис. 1) представлены результаты длительного наблюдения (в течение 6 месяцев) группы госпитализированных и амбулаторных пациентов, а также объединенной группы. Выраженное снижение распространенности постковидной головной боли в объединенной группе до 10% случаев наблюдается через 30 дней, 17% — через 60 дней, 11% — через 90 дней и 8% — через 180 дней [9]. Вероятность хронических ГБ (15 дней и более в месяц) к 9-му месяцу повышается на 50%, если не происходит регресса симптомов к 30-му дню заболевания [8]. По данным мультицентрового исследования показано также, что пациенты с хроническими

ГБ в течение 9 месяцев после острого периода COVID-19 были старше (52 года против 47 лет) и чаще женщины (76% против 66%) [8].

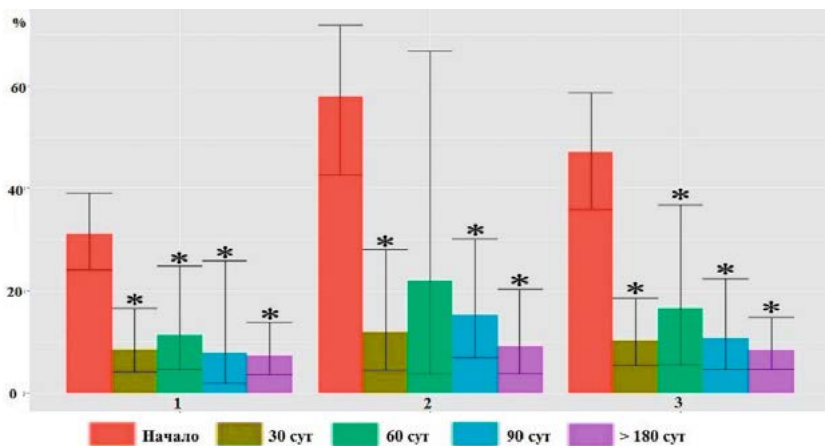


Рис. 1. Временная динамика (1 сут — более 180 сут) частоты случаев (%) симптома головной боли, связанного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у госпитализированных (1) и амбулаторных (2) пациентов, а также в объединённой (3) группе пациентов (Fernández-de-Las-Peñas C. et al., 2021, адапт.).

1–30 сут — острый период заболевания;

30–60 сут — продолжающийся, симптоматический COVID-19;

90 — более 180 сут — постковидный синдром.

* ($p < 0,001$)

Факторы риска

В настоящее время доказанным фактором риска хронической ГБ, связанной с симптоматическим периодом COVID-19 и последующим постковидным синдромом, является наличие интенсивной ГБ в остром периоде COVID-19 [8]. В качестве возможных факторов риска обсуждается наличие первичных форм ГБ до заболевания. В исследованиях также подчеркивается влияние таких известных факторов риска хронизации первичной ГБ, как эмоциональный стресс, инсомния, депрессия и тревога [10].

Клинические фенотипы и диагноз ГБ, связанной с COVID-19

Острый период COVID-19

Согласно данным клинических исследований, ГБ относится к первым неспецифическим симптомам COVID-19, чаще бывает бифронтальной (до 38% случаев) или голокраниальной (до 39% случаев), характер боли — давящий или сжимающий (до 75% случаев), пульсирующая боль встречается реже (25% слу-

чаев), интенсивность боли — умеренная или высокая (до 75%). Сопутствующие симптомы чаще связаны с фото- (до 29% случаев) и фонофобией (27% случаев). Боль часто усиливается при физической нагрузке и кашле (до 46% случаев). У пациентов с мигренью в анамнезе, независимо от формы мигрени и частоты приступов, как правило, отмечаются ранние, продолжительные и более интенсивные цефалгии, которые могут не совпадать по фенотипу с первичной формой ГБ [11, 12]. Сравнительный анализ паттерна (течение, характеристики) ГБ у инфицированных SARS-CoV-2 и неинфицированных пациентов выявил ряд достоверных отличий, характерных для COVID-19: двусторонняя интенсивная, сжимающая или колющая ГБ, продолжительностью более 72 часов, резистентная к анальгетикам. Этот паттерн ГБ ассоциировался с аносмией/агевзией и чаще отмечался у мужчин [13].

Таким образом, в остром периоде COVID-19 цефалгии представляют собой гетерогенную группу, при этом наиболее часто встречается ГБ похожая на головные боли напряжения (ГБН-подобные цефалгии), вторым по распространенности фенотипом являются мигренеподобные ГБ [14].

Постковидный период

В постковидном периоде ГБ — «постоянная головная боль после COVID-19» или «пост-COVID-головная боль» может развиваться по трем вариантам, которые отличаются по времени возникновения цефалгии и ее связи с анамнезом пациента (наличием или отсутствием первичной формы головной боли до COVID-19).

1. Трансформация ранее существовавших приступов мигрени (до заболевания COVID-19). Нарастание частоты ГБ в течение месяцев и изменение выраженности сопутствующих симптомов характерно для периода трансформации мигрени. Хронизация мигрени (15 и более дней с ГБ в месяц) или усиление интенсивности ГБ может отмечаться при любых исходных формах мигрени в анамнезе, включая низкочастотную эпизодическую мигрень (< 1 дня/месяц).
2. Продолжение в постковидном периоде ГБ, которая впервые возникла в острой фазе заболевания. У пациентов отсутствуют анамнестические сведения о первичной форме головной боли до COVID-19.
3. Отсроченное появление впервые возникшей ГБ в постковидном периоде. У пациентов отсутствуют анамнестические сведения о первичной форме ГБ до COVID-19 и цефалгиях в остром периоде заболевания.

Диагноз постковидной ГБ

Известно, что Международная классификация головной и лицевой боли (МКГБ-3) является основным инструментом диагностики любых форм ГБ [15]. Поэтому, ряд авторов предлагает классифицировать различные варианты формирования постковидной ГБ согласно диагностическим критериям МКГБ-3 [16, 17].

1. Первый вариант ГБ может соответствовать хронической мигрени (код I.3), где триггером трансформации ранее существовавших приступов и хронизации ГБ служит вирусная инфекция SARS-CoV-2.
2. Второй вариант может соответствовать диагнозу хронической головной боли, связанной с системной вирусной инфекцией (код 9.2.2.2). В этих случаях ГБ вторична по отношению к системной вирусной инфекции, так как присутствует временная связь между началом ГБ и появлением симптомов COVID-19.
3. Третий вариант ГБ может включать случаи, соответствующие редкому диагнозу вероятной новой ежедневной персистирующей головной боли (НПГБ; код 4.10). Важным аргументом в пользу этого диагноза служит факт внезапного начала ГБ, который пациент отчетливо помнит и продолжение ГБ без ремиссии. Головная боль в этих случаях не совпадает с течением системной вирусной инфекции, поэтому ГБ может расцениваться как первичная форма. НПГБ характеризуется ежедневной, непрекращающейся в течение 24 часов ГБ, которая может длиться более 3 месяцев.

Персистирующая ГБ, связанная с постковидным синдромом

Каждый из вышеперечисленных вариантов формирования длительной ГБ может послужить основой для персистирующей ГБ в рамках постковидного синдрома (англ. Long COVID headache). В этих случаях клинический фенотип ГБ чаще представлен ГБН-подобной цефалгией и, несколько реже — мигрени-подобными ГБ. Наряду с этими фенотипами ГБ, также отмечается смешанный характер цефалгий: сочетание мигрениподобных и ГБН-подобных цефалгий. Персистирующие ГБ, как правило, ассоциируются с другими симптомами постковидного синдрома: anosmией, патологической утомляемостью, депрессией, тревожными расстройствами, нарушениями сна. В настоящее время, поиск возможных вторичных причин персистирующих постковидных ГБ не дал положительных результатов при применении методов структурной нейровизуализации и различных биохимических исследований крови. Вместе с тем, различные «сценарии» формирования этих ГБ, даже при сходных фенотипах, вероятно, связаны с различными патофизиологическими механизмами и, соответственно, могут иметь различный прогноз и ответ на лечение.

Гипотезы патогенеза постковидной ГБ

Патогенез синдрома постковидной цефалгии сложен и, в настоящее время, мало изучен. В контексте формирования длительной постковидной ГБ обсуждаются два ведущих патофизиологических механизма, несмотря на различные фенотипы постковидной ГБ. Эти механизмы связаны с длительной патологической активацией тригемино-вазкуляриной системы и с формированием ло-

кальных воспалительных реакций и дисфункции эндотелия сосудов головного мозга [16, 18].

Предполагается, несколько центральных и периферических механизмов длительной активации тригемино-вазкулярной системы, триггером которых является SARS-CoV-2. Аналогично патогенезу приступа мигрени, активация тригемино-вазкулярной системы стимулирует выделение воспалительных нейропептидов в окончаниях тройничного нерва на сосудах твердой мозговой оболочки. Следствием этого становится расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки и формирование нейрогенного воспаления, что приводит к активации болевых рецепторов в стенке сосудов твердой мозговой оболочки и болевому приступу [16].

Длительные локальные воспалительные реакции и дисфункция эндотелия сосудов головного мозга гипотетически могут быть обусловлены у пациентов персистенцией антигенов SARS-CoV-2, нейротропизм которого доказан [16, 19]. На основании сравнительного анализа показателей гуморального и клеточно-го иммунитета у пациентов с различным функциональным восстановлением после COVID-19 (постковидный синдром или полное восстановление) сделано предположение о возможной длительной персистенции вирусных антигенов SARS-CoV-2 при постковидном синдроме [20]. Предполагается, что вирусные антигены, с учетом широкой экспрессии АПФ2, входного рецептора для SARS-CoV-2, могут поддерживать различные локальные воспалительные реакции, включая эндотелий артерий и синусов твердой мозговой оболочки, и вызывать длительную продолжительность симптомов, в том числе постковидные цефалгии.

Терапия постковидной головной боли

В настоящее время специфическая патогенетическая терапия постковидных цефалгий не разработана, так как не ясны точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе различных вариантов формирования цефалгий и фенотипов ГБ. Вместе с тем, поиск патогенетического подхода к лечению ГБ продолжается. Например, опубликованное наблюдение нескольких случаев пациентов с вероятным диагнозом НПГБ в постковидном периоде демонстрирует успешный опыт терапии НПГБ глюкокортикоидными препаратами, что свидетельствует о возможности оказания эффективной помощи данной категории пациентов [17]. Терапия глюкокортикоидами, которые обладают уникальным сочетанием противовоспалительного и иммунодепрессивного эффектов, была назначена в случае постковидной НПГБ, исходя из ведущей патогенетической концепции нейровоспаления и повышения экспрессии провоспалительных цитокинов в генезе НПГБ [21].

У пациентов с ранее существовавшими определенными первичными формами ГБ в анамнезе при увеличении частоты, продолжительности (вплоть до хронизации ГБ) или интенсивности болевых эпизодов в постковидном периоде

рекомендуется лекарственная терапия для купирования ГБ, а также различные методы ее профилактики согласно действующим утвержденным клиническим рекомендациям. В настоящее время в России действуют утвержденные Научно-практическим Советом Минздрава РФ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с мигренью, а также с ГБН [22, 23].

Симптоматическая и профилактическая терапия впервые возникших мигреноподобных, а также ГБН-подобных цефалгий, связанных с COVID-19 определяется преимущественным сходством клинического фенотипа ГБ у пациента с конкретной первичной формой ГБ (мигрени или ГБН) [16, 18]. В этих случаях, алгоритм ведения пациента с ГБ в постковидном периоде — купирование болевых эпизодов или приступов, профилактическое (курсовое) лечение, аналогичен алгоритму ведению пациентов со сходной первичной формой ГБ [22, 23]. Персистирующие мигреноподобные или ГБН-подобные цефалгии являются частой причиной злоупотребления лекарствами для купирования болевого приступа (анальгетики, антипиретики, нестероидные противовоспалительные препараты), которые пациенты принимают в течение первых месяцев цефалгического синдрома, как правило, с минимальным терапевтическим эффектом. Злоупотребление этими препаратами, которое определяется по количеству дней приема в месяц, является фактором риска хронизации ГБ и развитию лекарственно-индуцированной головной боли [16, 18].

Заключение

Головная боль, ассоциированная с острым периодом COVID-19 отвечает диагностическим критериям подобных ГБ, связанных с системной вирусной инфекцией (МКГБ-3, 2018). Однако, принципиальным моментом этих диагностических критериев является исчезновение или существенное уменьшение ГБ после реконвалесценции. В постковидном периоде (более 4 недель после начала заболевания) продолжающийся или возникший *de novo* цефалгический синдром при исключении симптоматических ГБ рассматривается как последствие перенесенного заболевания COVID-19, связанного с другими патогенетическими механизмами в отличие от острого периода COVID-19. Патогенез длительных ГБ, вероятно, многофакторный. В настоящее время, в качестве ведущих патогенетических механизмов, триггером которых является SARS-CoV-2, рассматривается долговременная активация тригемино-васкулярной системы, а также локальные воспалительные реакции и дисфункция эндотелия сосудов мозга. В качестве возможных факторов риска обсуждается наличие ГБ в остром периоде COVID-19, а также первичные формы ГБ до заболевания.

Отдельную проблему для клинической практики в постковидном периоде представляют длительные или персистирующие ГБ (≥ 15 дней в месяц), которые существенно снижают качество жизни пациентов. Практически ежедневные или ежедневные ГБ могут отмечаться в качестве моносимптома или быть в со-

стае постковидного синдрома, включающего в себя симптомы, развившиеся в течение или после перенесенного COVID-19 и затем продолжающиеся более 12 недель. Согласно данным метаанализов и систематических обзоров, не установлена связь между исходной тяжестью заболевания и риском длительных ГБ в постковидном периоде.

Длительный цефалгический синдром включает в себя гетерогенную группу ГБ. Наиболее часто встречаются два фенотипа ГБ: мигреноподобная и ГБН-подобная цефалгия с присущими этим формам характерными проявлениями болевых эпизодов. В настоящее время не разработано специфического патогенетического лечения, связанного именно с постковидной цефалгией.

Таким образом, цефалгический синдром относится к частым последствиям COVID-19. В связи с этим, постковидная ГБ становится актуальной клинической проблемой, так как существует необходимость быстрой оптимизации имеющихся или создания новых алгоритмов лечения и профилактики ГБ, с учетом патофизиологических механизмов и клинической картины цефалгий.

Литература

1. Клиническое ведение случаев COVID-19. Вариативные рекомендации 25 января 2021 г. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
2. Worldometers. Coronavirus cases. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). NICE Guideline 2020;(188). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567264/>.
4. A. Nalbandian, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.*, 27 (2021), pp. 601–615 <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>; C. Huang, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397 (2021), pp. 220–232 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
5. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020
6. Caronna, E., Pozo-Rosich, P. Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research. *Curr Pain Headache Rep* 25, 73 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00987-8>
7. L. Poncet-Megemont, et al. High prevalence of headaches during Covid-19 infection: a retrospective cohort study *Headache*, 60 (2020), pp. 2578–2582 <http://dx.doi.org/10.1111/head.13923>
8. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia*. 2022;42(8):804–809. doi:10.1177/03331024211068074
9. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, et al (2021) Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: a meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol* 28(11):3820–3825
10. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073–1085
11. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2176–2191. doi: 10.1111/head.13967. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989732; PMCID: PMC7646273
12. L. Poncet-Megemont, et al. High prevalence of headaches during Covid-19 infection: a retrospective cohort study *Headache*, 60 (2020), pp. 2578–2582 <http://dx.doi.org/10.1111/head.13923>
13. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al. Headache characteristics in COVID-19

- pandemic-a survey study. *J Headache Pain*. 2020 Oct 13;21(1):121. doi: 10.1186/s10194-020-01188-1. PMID: 33050880; PMCID: PMC7552597
14. 1Trigo López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432–1442. <https://doi.org/10.1177/0333102420965146>
 15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38 (2018), pp. 1–211 <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418789865>
 16. Membrilla J.A.; Caronna E.; Trigo-López J. et al. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspectives*; 1: S31-S36, 2021. doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.003
 17. Dono, F., Consoli, S., Evangelista, G. et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurol Sci* 42, 3965–3968 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05444-3>
 18. Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research. *Curr Pain Headache Rep*. 2021 Nov 11;25(11):73. doi: 10.1007/s11916-021-00987-8. PMID: 34766205; PMCID: PMC8583579.
 19. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Sep; 11(18): 2793–2803. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434>. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845609
 20. J.K. Files, et al. Duration of post-COVID-19 symptoms are associated with sustained SARS-CoV-2 specific immune responses *JCI Insight* (2021), 10.1172/jci.insight.151544
 21. Rozen T, Swidan SZ (2007) Elevation of CSF tumor necrosis factor α levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache* 47:1050–1055; 16
 22. Клинические рекомендации «Мигрень у взрослых» https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/295_2
 23. Клинические рекомендации «Головная боль напряжения у взрослых» https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/162_2



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

КОМПЛЕКС ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ
В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

- выраженный регресс неврологического дефицита в восстановительном периоде ишемического инсульта¹
- нормализация когнитивных функций и психоэмоционального состояния пациентов после перенесенного инсульта²
- улучшение функциональной независимости и повышения способности к самообслуживанию у пациентов после инсульта³
- подтвержденная эффективность ступенчатой схемы терапии пациентов, перенесших ишемический инсульт⁴



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

*Плейотропные эффекты - множественные эффекты, связанные с одним лекарственным препаратом.

¹ Ю.В. Карачулова с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2016;

² В.В. Ковальчук // Журнал Неврологии и Психиатрии, 12, 2015;

³ И.Э. Сазонов с соавторами // Журнал Неврологии и Психиатрии, 2, 2017;

⁴ В.В. Ковальчук с соавторами // Журнал «Эффективная фармакотерапия», 24, 2018.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В КОРРЕКЦИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

М. В. Путилина

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

Постковидный синдром (англ. Post-COVID syndrome), Long COVID — последствия коронавирусной инфекции COVID-19, при которой до 20% людей, перенёсших коронавирусную инфекцию имеют долгосрочные симптомы, длящиеся до 12 недель и дольше [1]. Как правило, ранними неврологическими проявлениями этого состояния могут быть общая слабость, апатия, потеря аппетита, астения, возможно эпизодическое нарушение памяти, затруднение запоминания, снижение концентрации внимания. информации. У части пациентов регистрируются колебания уровня артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз. Вариабельность синдромов от болевых (головные боли, боли в спине, суставах, внутренних органах), головокружения до одышки, изменения ритмов сердца, декомпенсации эндокринных заболеваний, в том числе сахарного диабета, свидетельствуют о нарушении функции всей кислородтранспортной системы — от наружных органов дыхания до систем органов, утилизирующих результаты аэробного и анаэробного окисления [2]. Происходит накопление индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) из-за повышенной экспрессии, а также ингибирования протеасомы с развитием системной и локальной гипоксии [3]. Стабилизация HIF-1 α в воспалительных клетках зависит от образования активных форм кислорода (АФК), поэтому применение антиоксидантов в терапии пост-COVID-19 может быть эффективным для обеспечения защиты тканей от АФК, генерируемых активированными иммунными клетками, а также подавления продукции цитокинов, опосредованной HIF-1 α [4]. В настоящее время при отсутствии рекомендательных документов для терапии последствий новой вирусной инфекции, сложно говорить о превалировании той или иной стратегии, поэтому целесообразно проводить выбор препаратов, максимально вписывающихся в большинство из терапевтических подходов. Изучение структуры возрастных и гендерных особенностей течения постковидного синдрома (ПКС) по результатам проспективного исследования «ЦИТАДЕЛЬ»: оценка влияния препарата цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) на течение астенических и когнитивных расстройств у пациентов, перенёсших COVID-19, позволили сделать вывод о целесообразности включения антиоксидантов в программу реабилитации [5]. В исследование были

включены 100 пациентов, средний возраст составил 40,44 ± 11,7 лет, мужчин было статистически больше, чем женщин. Давность перенесённого SARS-CoV-2 дней от 30 дней и до 90 дней с момента выздоровления. Все пациенты были поделены на две группы, основная группа получала цитофлавин в таблетках курсом 25 дней по 2 таблетки 2 раза в день. Группа сравнения — другие лекарственные средства (витаминотерапию, ноотропные препараты). Обследование проводилось в день обращения и через 25–30 дней после окончания терапии. Для оценки симптомов использовались Шкала оценки астении (MFI-20), краткая шкала оценки психического статуса (опросник MMSE), опросник качества жизни (EQ-5D), шкала оценки общего состояния здоровья, Питтсбургский опросник определения индекса качества сна (PSQI). Ретроспективно проведён анализ лабораторных показателей (клинический анализ крови, СРБ, Д-димер). Назначение цитофлавина позволило добиться выраженного антиастенического эффекта и коррекции когнитивных нарушений. Выявлен дополнительный эффект — уменьшение выраженности тромбоцитопении. Применение препарата не требовало возрастной корректировки дозы, хорошо сочеталось с базовой терапией. Ни у одного пациента не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных реакций, что крайне важно для возрастных коморбидных пациентов [6]. Комплексный препарат цитофлавин отличается от всех других антиоксидантов суммированием и потенцированием механизмах действия его компонентов, при этом в препарате количество наиболее известного антиоксиданта янтарной кислоты в три раза выше, чем в других сукцинатах [7]. Эта высокая концентрация позволяет фосфорилировать больше белков, усиливать кислородоотдачу тканям и активнее улучшать клеточное дыхание, что необходимо для реабилитации пациентов с пост-COVID-19 [8]. Инозин обладает дополнительными противовоспалительными свойствами: способен подавлять продукцию цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF)-альфа, интерлейкина (IL)-1, интерлейкина (IL)-12. Никотинамид — как иммуномодулятор также действует на системы. Рибофлавин подавляет активность ядерного фактора-каппа В (NF-κB), при этом ингибирует химотрипсиноподобную и трипсиноподобную протеасомную активность, снижает протеасомную элиминацию убихинированного Р-1κ (фосфорилированный ингибитор каппа), подавляя активацию NF-κB и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), со снижением выработки оксида азота NO [7]. Рибофлавин способен дезактивировать перекиси липидов, что является независимым дополнительным антиоксидантным свойством. Многообразие синергичных механизмов действия позволили включить препарат цитофлавин в несколько разделов клинических рекомендаций российского общества терапевтов (РНМОТ) «Особенности течения LONG-COVID инфекции, терапевтические и реабилитационные мероприятия» [9].

Литература

1. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, Chung KF. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):533–544. doi: 10.1016/S2213–2600(21)00125–9. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33857435; PMCID: PMC8041436.
2. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: a summary of the quick recommendations NICE, SIGN and RCGP *BMJ* 2021; 372: n136 DOI: 10.1136 / bmj.n136
3. Serebrovska, Z.O., Chong, E.Y., Serebrovska, T.V. et al. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin* 41, 1539–1546 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41401–020–00554–8>
4. DE Flora S, Balansky R, LA Maestra S. Antioxidants and COVID-19. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(1 Suppl 3): E34–E45. Published 2021 Jun 5. doi:10.15167/2421–4248/jpmh2021.62.1S3.1895
5. Путилина М. В., Теплова Н. В., Баирова К. И., Петрикеева А. Е., Шабалина Н. И. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2021;121(10):39–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110139>
6. Путилина М.В Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач;* 2012,4:69–73
7. Ю.П. Орлов, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева, В. В. Афанасьев, И. А. Хиленко. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813–9779–2021–3–78–98> [На русск. и англ.] For citation: Yuri P. Orlov, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva, Vasily V. Afanasyev, Irina A. Khilenko. On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2021; 17 (3): 78–98. <https://doi.org/10.15360/1813–9779–2021–3–78–98> [In Russ. and Engl.]
8. Кондратьев А. Н., Александрович Ю. А., Дрягина Н. В. Лестева Н. А., Ризаханов Д. М., Ценципер Л. М. Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19. *Пособие для врачей.* СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада 2020 [Kondratyev A. N., Alexandrovich Yu. A., Dryagina N. V. Lesteva N. A., Rizakhanov D. M., Tentsiper L. M. Methodology for a two-component

- model of neurovegetative and metabolic stabilization with a complicated course of coronavirus infection COVID-19. A guide for doctors. SPb .: Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the North-West 2020]
9. Методические рекомендации российского общества терапевтов (РНМОТ) «Особенности течения LONG-COVID инфекции, терапевтические и реабилитационные мероприятия», Москва, 8.11.2021 https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf

ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ МУЛЬТИСИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

И. О. Щедеркина^{1,2}, Д. Ю. Овсянников^{1,3}, А. А. Глазырина¹,
Ю. Ю. Новикова^{1,3}, Н. В. Бронина¹, А. А. Кузнецова^{1,3}, В. В. Горев^{1,4}

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

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

³ — ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

⁴ — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

11 марта 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease 2019). По состоянию на 1 июня 2022 по данным Всемирной Организации Здравоохранения в мире коронавирусной инфекцией заболели 6057853 человека, установлено 371166 летальных исходов [12]. Новая коронавирусная инфекция, несмотря на свою распространенность, редко поражает детей. По данным различных источников лишь 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 составляли дети и подростки, а среди пациентов с подтвержденными клиническими случаями COVID-19 только 2% приходилось на педиатрических больных [3]. Во всех публикациях, посвященных COVID-19 у детей, отмечается, что клинические проявления заболевания легче, чем у взрослых: более чем в 90% случаев COVID-19 протекает у детей бессимптомно, в легкой или среднетяжелой форме [1, 11], чаще имеет хороший прогноз по сравнению со взрослыми, исключая детей первого года жизни [8]. Наиболее часто встречаются следующие симптомы: кашель (49%), лихорадка (47%), боль в горле (36%), рвота / диарея (17%), ринорея (9%). В одном из обзоров, посвященных особенностям течения новой коронавирусной инфекции у детей, включавшем 280 детей, было отмечено, что пневмония, в основном ее среднетяжелая форма, была диагностирована у 60% детей, при этом только 4% нуждались в госпитализации. Оценивая тяжесть течения инфекционного процесса в данной серии пациентов, авторы констатировали, что 90% больных были с легкой и умеренной тяжестью заболевания; критические состояния отмечались только в 0,3% случаев, среди которых 54% приходилось на детей в возрасте младше года.

Вовлечение нервной системы в педиатрической популяции пациентов при COVID-19 — не редкость [9]. Особенности поражения ЦНС у детей и подростков при новой коронавирусной инфекции находятся в стадии изучения.

В настоящее время в литературе [10] описываются серии клинических наблюдений первичного и вторичного поражения ЦНС при инфекции SARS-CoV-2 в педиатрической популяции. Стоит отметить, что вирус SARS-CoV-2 может оказывать как непосредственное воздействие на головной мозг при проникновении вируса в нервную ткань, так и опосредованное — вследствие развития сосудистой эндотелиальной дисфункции, приводящей к протромбогенному состоянию, а также в результате последующего постинфекционного и параинфекционного воспаления.

Обсуждаемый в литературе спектр неврологических симптомов, ассоциированных с COVID-19, у детей и подростков широк и варьирует в зависимости от возраста, включает судороги/эпилептический статус у пациентов младшего возраста и / или агевзию, anosмию, головную боль и утомляемость/слабость — у более старших пациентов [10]. Приблизительно у 1 из 4 пациентов с поражением нервной системы в различных возрастных группах фиксируется нарушение уровня сознания. Неврологические осложнения при COVID-19 в педиатрии разнообразны и включают поражение периферических нервов (синдром Гийена — Барре и его варианты), фокальное (ишемический инсульт вследствие окклюзии крупных артерий, тромбозы церебральных синусов, фокальные артериопатии) и диффузное вовлечение ЦНС (нейроинфекция, острый рассеянный энцефаломиелит — ОРЭМ, тяжелая энцефалопатия с повреждением белого вещества и мозолистого тела, острый фульминантный отек мозга). Такие разнообразные проявления поражения нервной системы при COVID-19 у детей предполагают многофакторный механизм, но несомненную роль в них у детей и подростков, инфицированных SARS-CoV-2, играют гипоксия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, гиперкоагуляция, микротромбозы и нарушение микроциркуляции, «цитокиновый» шторм, интоксикация, синдром полиорганной недостаточности, иммуноопосредованные процессы [4, 5].

В отдельных случаях COVID-19 у детей может протекать крайне тяжело, сопровождаясь лихорадкой и мультисистемным воспалением. В настоящее время в отечественной литературе применяются термины «детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС), ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» или «мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» [2].

Как правило, ДМВС развивается через 1–6 недель после перенесенной COVID-19. В большинстве случаев ее маркерами у этих детей и подростков являются IgG к SARS-CoV-2, ПЦР определяет вирус SARS-CoV-2 редко. Основными клиническими проявлениями ДМВС у детей являются персистирующая фебрильная лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, включая нервную [3].

ВОЗ и центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США разработаны диагностические критерии ДМВС (таб. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии ДМВС [7, 13]

Детский мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [13]
<p>Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет с лихорадкой в течение трех или более дней И наличие двух из следующих проявлений:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности); 2. артериальная гипотензия или шок; 3. признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP); 4. признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера); 5. острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе) И повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ или прокальцитонин И исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока, И маркеры COVID-19 (ОТ-ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19.
Детский мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (Centers for Disease Control and Prevention, США) [7]
<p>Пациент в возрасте младше 21 года, поступающий с лихорадкой (температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$ в течение 24 часов и более, либо сообщение пациента о лихорадке более 24 часов), лабораторными признаками воспаления, включающими (но не ограничиваясь) один или более из следующих признаков (повышение уровня нейтрофилов, СОЭ, СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, снижение уровня лимфоцитов и альбумина) и клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с полиорганным поражением с вовлечением более 2 систем (сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, кровеносной, пищеварительной, нервной, кожи) И</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие альтернативных вероятных диагнозов И • Маркеры текущей или перенесенной COVID-19 (ОТ-ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель до начала симптомов <p><i>Некоторые пациенты могут удовлетворять полностью или частично критериям болезни Kawasaki, о чем также нужно сообщать, если они подходят под критерии ДМВС. Иметь в виду возможность развития ДМВС при любом летальном исходе у детей при наличии признаков COVID-19.</i></p>

В настоящее время в литературе можно встретить описания поражения ЦНС при ДМВС в виде энцефалита, острого гемипареза, цереброваскулярных поражений головного мозга, изменения психического статуса, ассоциированного с микроинфарктами глубинных структур мозга, остро развившихся психиатрических симптомов (спутанность, агитация), парезов черепных нервов,

ассоциированных с повышением внутричерепного давления. Дети с ДМВС чаще имеют ишемическое поражение мелких церебральных сосудов, чем дети с COVID-19 и без ДМВС. Также у детей, перенесших ДМВС и не имевших неврологического дефицита, часто отмечается астеническая симптоматика в виде персистирующей слабости, истощаемости [6].

В 2021 г. продолжают накапливаться данные о новой коронавирусной инфекции с ДМВС у детей и подростков, публикуются наблюдения, посвященные неврологическим осложнениям, возникающим при данном синдроме [6].

Один из больших анализов американских специалистов включал 1695 пациентов до 21 года, госпитализированных с марта по декабрь 2020 г. с респираторным синдромом и маркерами COVID-19 (положительные результаты ПЦР и серологических тестов для выявления SARS-CoV-2). Средний возраст детей составил 9 лет (2,5–15,3), из них 54% были лица мужского пола [6]. Различные неврологические проявления наблюдались у 365 (22%) пациентов. Среди детей с вовлечением ЦНС преобладали те, кто исходно имел отягощенный неврологический анамнез: 81 из 365 (22%) по сравнению с детьми без таковых — 113 из 1330 (8%). Интересно, что количество изначально здоровых детей при SARS-CoV-2 с вовлечением ЦНС и без такового было одинаковым: 195 из 365 (53%) против 723 из 1330 (54%) [6].

Среди 1695 пациентов с COVID-19 616 (36%) удовлетворяли критериям ДМВС, при этом пациенты с неврологической симптоматикой составили 126 (35%) против 490 (37%) без таковой. Неврологические проявления в большинстве случаев были представлены транзиторными симптомами у 322 (88%) пациентов, купирующимися к моменту выписки. Жизнеугрожающие состояния, ассоциированные с COVID-19, наблюдались у 43 (12%) детей и включали тяжелую энцефалопатию (у 15 детей, из них 8 — с ДМВС, 5 — с повреждением спинного мозга), ишемический или геморрагический инсульт (у 12 детей, из них 3 с ДМВС), инфекционное поражение ЦНС / острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) (у 8 детей, из них 6 с ДМВС), синдром Гийена — Барре и его варианты (у 4 детей, из них 1 с ДМВС), острый фульминантный отек головного мозга (у 4 детей, из них 2 с ДМВС). У 17 (40%), развивших жизнеугрожающие состояния с поражением нервной системы, при выписке наблюдался неврологический дефицит: у 2 после перенесенной тяжелой энцефалопатии, у 7 после инсульта, у 5 после инфекционного поражения ЦНС (ОРЭМ), у 3 после синдрома Гийена — Барре. Вследствие новой коронавирусной инфекции, осложненной поражением нервной системы, летальный исход наступил у 11 (26%) детей: у 4 с тяжелой энцефалопатией; у 4 с ишемическим или геморрагическим инсультом, у 3 с фульминантным отеком головного мозга [6].

Данное наблюдение только подчеркнуло, что необходимо дальнейшее изучение связи COVID-19 и поражения нервной системы в педиатрической практике, и продемонстрировало особенности и структуру поражения ЦНС при

развитии ДМВС, что требует разработки алгоритма ведения данных пациентов с привлечением невролога и дополнительного обследования, включая методы нейровизуализации и контроль электроэнцефалограммы.

В период с 17 мая 2020 г. по 20 мая 2021 г. в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было госпитализировано 205 детей (119 мальчиков, 86 девочек) с диагнозом ДМВС, ассоциированного с COVID-19. Возраст детей составил от 3 мес до 17 лет (средний возраст 96,6 мес \pm 48,1 мес). В зависимости от преобладающей клинической симптоматики до установления диагноза ДМВС, госпитализация детей осуществлялась в следующие отделения: в боксированное отделение 77 детей (37,5%), в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 57 детей (27,8%), в отделение ревматологии — 63 ребенка (30,7%), в другие отделения в единичных случаях — 8 (3,9%) детей (ЛОП — 2, челюстно-лицевой хирургии — 1, нефрологии — 1, абдоминальной хирургии — 4). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями, рекомендованным ВОЗ. Положительный эпидемиологический анамнез по COVID-19 был у 119 (58%) больных. IgM и / или IgG к SARS-CoV-2 были выявлены у всех детей: IgM к SARS-CoV-2 у 11 (5,4%), IgG — у 201 (98%), при этом ПЦР была отрицательной у всех пациентов. Отсутствие в нашем исследовании пациентов с положительной ПЦР может быть обусловлено принципами маршрутизации больных COVID-19 в городе Москве и переводом ПЦР-положительных детей в другие педиатрические стационары.

Мультисистемное воспаление проявлялось лабораторными признаками коагулопатии (у 191 ребенка, 93,2%), вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы (у 148 детей, 72,2%) желудочно-кишечного тракта (у 117 детей, 57,1%), мочевыделительной (у 56 пациентов, 27,3%) и нервной (у 49 детей, 23,9%) систем. Респираторные симптомы (тахипноэ, одышка, десатурация, потребность в ИВЛ вследствие нарушений гемодинамики) развились у 37 детей (18%). Лабораторные маркеры ДМВС включали нейтрофилез (у 184 детей, 89,8%), лимфопению (у 184 детей, 89,8%), повышение уровня СОЭ (у 158 детей, 77,1%), С-реактивного белка (СРБ, у 201 ребенка, 98%), прокальцитонина (у 183 детей, 89,3%), D-димера (у 188 детей, 91,7%), ферритина (у 164 детей, 80%), фибриногена (у 115 детей, 56,1%), гипоальбуминемию (у 181 ребенка, 88,3%).

Всем детям с ДМВС проводили комплексное лечение, включающее антикоагулянтную или антиагрегантную терапию (100%), системные глюкокортикостероиды (ГКС, 200 детям, 97,6%), иммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ, 76 детям, 37,1%), антибактериальную терапию (194 детям, 94,6%). При отсутствии эффекта от терапии первой линии применялся генноинженерный биологический препарат — блокатор интерлейкина-6 — тоцилизумаб — у 35 детей (17,1%). Терапия в условиях ОРИТ требовалась 103 детям (50,2%), 72 пациента (35,1%) нуждались в кардиотонической поддержке, 5 детям (2,4%) проводилась ИВЛ вследствие гемодинамических нарушений, одной девочке выполнялась экстракорпоральная мембранная оксигенация. После завершения лечения

в ОРИТ дети переводились в ревматологическое отделение. Эффективность терапии была достигнута у 204 детей. Однако у одной из первых пациенток с ДМВС заболевание закончилось летальным исходом (0,5%).

Представляем клинические наблюдения пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, диагностированным ДМВС с вовлечением нервной системы, наблюдавшихся в нашей клинике.

Наблюдение 1. Пациентка М. М., 14 лет.

Заболела 27.05.20 г. остро с появления жалоб на повышение температуры тела до 39,9 °С, слабость. ПЦР SARS-CoV-2 от 29.05.20 г. — отрицательный. Девочка была госпитализирована в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского 30.05.20, где при обследовании методом ИФА 31.05.20 выявлены IgM к SARS-CoV-2 0,61 Ед/мл (норма < 1); IgG 72,58 (норма < 10) Ед/мл. При лабораторном обследовании выявлены анемия средней степени (гемоглобин 78 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз (19×10^9 /л, нейтрофилы 81%), тромбоцитопения (112×10^9 /л), повышение СОЭ до 37 мм/ч, повышение фибриногена до 6,1 г/л. Однократно был отмечен эпизод анурии, снижения уровня альбумина до 28 г/л. Установлен диагноз: «синдром системного воспалительного ответа, двусторонняя внебольничная пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) 0–1 ст. Сердечно-сосудистая недостаточность, острое почечное повреждение». 01.06.20 г. девочка была переведена в ОРИТ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена текущим миокардитом. При обследовании: по данным КТ органов грудной клетки — картина течения пневмонии смешанной этиологии (в том числе COVID-19). При лабораторном обследовании выявлена высокая воспалительная активность: СРБ — 444 мг/л (норма 0–9 мг/л); прокальцитонин — 27,28 мг/л (норма 0–0,5 мг/л); D-димер — 4290 мг/л (норма 0–230 мг/л); тропонин 899,5 пг/мл (норма 0–19 пг/мл); активность антитромбина III — 42% (норма 59–135%); альбумин — 22 г/л (норма 35–52 г/л); триглицериды 8,75 мкмоль/л (норма 0,45–1,7 мкмоль/л); активность протеина S — 27,2% (норма 54,7–125,7%); активность протеина C 44% (норма 72–155%); ферритин 854 мг/мл (норма 6–320 мг/мл). При исследовании цереброспинальной жидкости — цитоз — 108/3 (нейтрофилы — 14%, лимфоциты — 84%, макрофаги — 2%), белок — 0,3 г/л.

В неврологическом статусе при осмотре в ОРИТ: у ребенка отмечается диффузная головная боль, быстро истощается, уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 14 баллов, менингеальные симптомы отрицательные. Черепные нервы — патологии не выявлено. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы высокие, симметричные. Патологических симптомов нет. Чувствительность не нарушена. Нарушения координации, оцененного в горизонтальном положении, не выявлено. Не вертикализировалась по тяжести состояния. На фоне лихорадки в ОРИТ дважды фиксировались билатеральные

тонико-клонические судороги, продолжительностью до 2 мин, которые купировались самостоятельно.

По данным электроэнцефалографии от 05.06.20 г.: биоэлектрическая активность коры головного мозга с асимметрией в височных отделах полушарий за счет относительной супрессии в височном регионе левого полушария (Т3 — Т5). Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Ребенку была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с ангиографией (рис. 1).

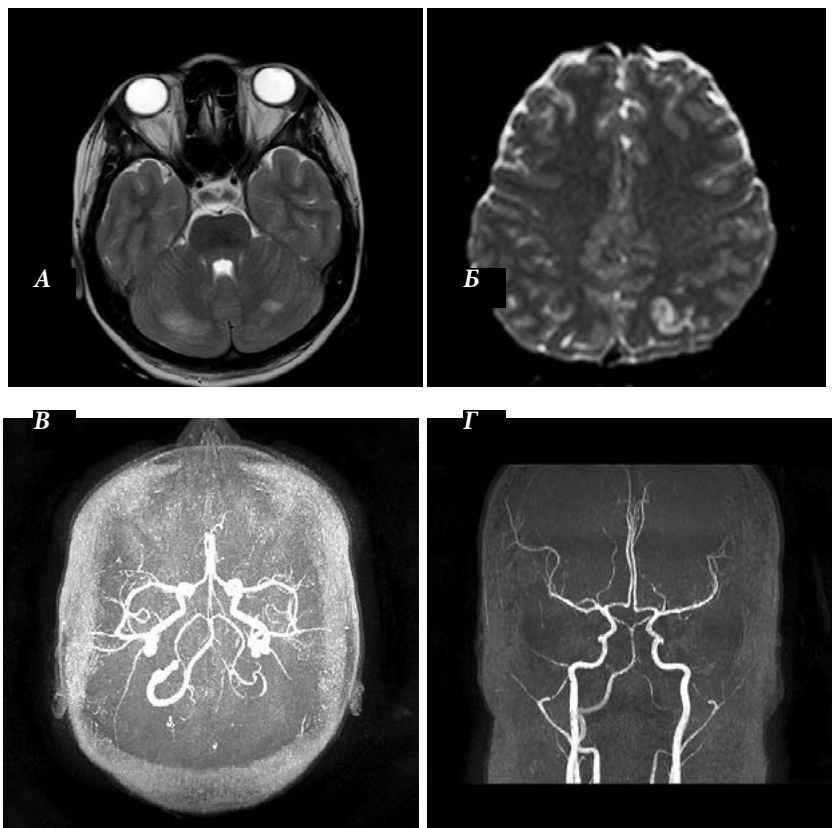


Рис. 1. МРТ головного мозга (А, Б), МР –ангиография (В, Г) пациентки 15 лет от 05.06.2020. МР-картина множественных участков структурных изменений в коре больших полушарий и мозжечке ишемического характера различного срока давности. Обеднение сосудистого рисунка дистальных отделов обеих СМА. Гипоплазия задней мозговой артерии слева (А - T2 flair, Б — DWI, В — T2 flair, В и Г — 3D TOF)

Изменения головного мозга при нейровизуализации были расценены как проявления ишемического поражения в рамках коагулопатии, артериопатии и артериальной гипотензии на фоне миокардита в рамках ДМВС. Был установлен диагноз: «ДМВС, ассоциированный с COVID-19, с поражением ЦНС (серозный менингит, артериопатия мелких артерий головного мозга), сердца (миокардит). почек (острое почечное поражение), легких (смешанная пневмония)».

Во время пребывания в ОРИТ девочка получала антиконвульсантную терапию — левитирацетам внутривенно болюсно, после перевода из ОРИТ в отделение ревматологии антиконвульсанты были отменены. После перевода из ОРИТ терапия включала антибиотики; внутривенно альбумин 20% и ИГВВ из расчета 1 г/кг; низкомолекулярный гепарин прямого действия до достижения целевых значений анти-X 0,4; ГКС (дексаметазон по 10 мг/м²); симптоматическая терапия (каптоприл, левокарнитин, пирацетам, спиронолактон). Состояние пациентки с положительной динамикой, улучшение лабораторных показателей. В неврологическом статусе — сознание ясное (ШКГ 15 баллов), очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Проведена контрольная МРТ головного мозга в динамике (рис. 2)

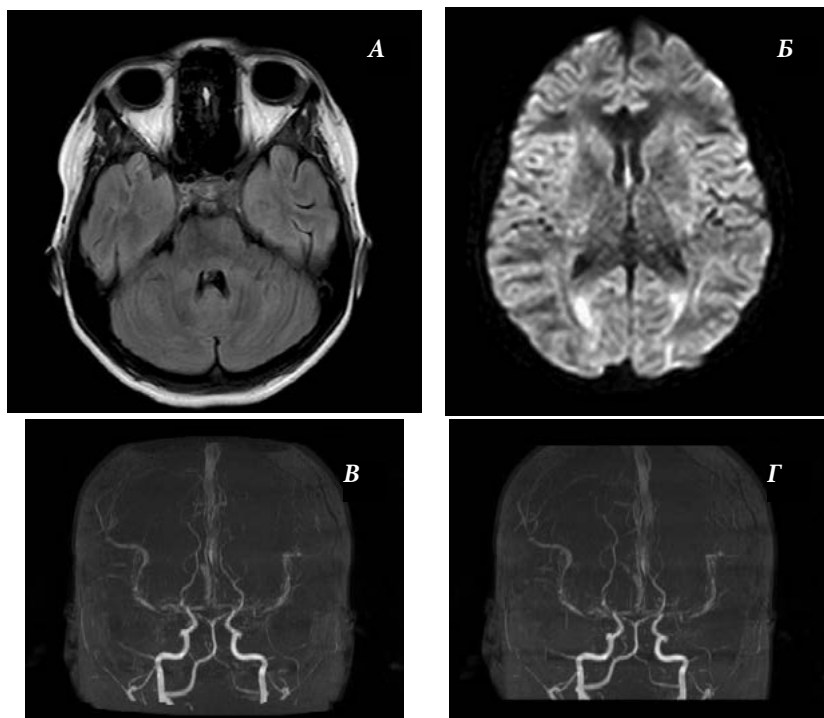


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки 15 лет от 15.06.2020 (А-T2flair, Б-DWI, В и Г — 3D TOF) — патологических изменений в веществе головного мозга и церебральных сосудов не выявлено. Гипоплазия задней мозговой артерии слева.

При выписке присутствовали жалобы на утомляемость, слабость, был продолжен прием левокарнитина 1 мес, защищенных форм ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут). При осмотре неврологом в динамике (сентябрь 2020 г.): у девочки сохраняются жалобы на утомляемость, быструю истощаемость, головные боли после нагрузки (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) — 4 балла), снижение памяти, рассеянность на фоне увеличения учебной нагрузки. Диагноз: «Церебростенический синдром. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции. ДМВС с поражением ЦНС. Рекомендована метаболическая терапия». При контрольном обследовании в ноябре 2020 г. — состояние с положительной динамикой, эхокардиография без патологических изменений. Девочка жалоб на головные боли не предъявляет, отмечается улучшение памяти, выросла работоспособность.

Наблюдение 2. Пациентка О. Н., 6 лет.

Ребенок заболел 23.01.21 г., когда появились боли в животе, гипертермия до 38,8 °С, нарушение стула. Девочка поступила в хирургическое отделение районной больницы. При лапароскопии был диагностирован периаппендикулярный абсцесс. Проведено дренирование брюшной полости. Через месяц, 23.02.21 г. — ухудшение состояния, гипертермия, отеки, одышка. ИФА крови на COVID-19 от 25.02.20: IgM к SARS-CoV-2 0,1 (норма < 1) Ед/мл; IgG 49,8 (норма < 10) Ед/мл. Осуществлен перевод из районной больницы в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Неврологический статус: вялость, замедленная речь, миоклонии языка, рук. ШКГ 14 баллов. Менингеальные симптомы отрицательные. Анизокория непостоянная D > S, горизонтальный нистагм вправо, сглаженность правой носогубной складки, дизартрия. Повышение мышечного тонуса в аддукторах бедер, снижение в мышцах верхних конечностей и дистальных отделах нижних конечностей. Снижение мышечной силы до 4 баллов, больше в верхних конечностях, симптом Бабинского с обеих сторон. В позе Ромберга пошатывается, атактическая походка. Ходьба на пятках и мысках затруднена. С учетом наличия энцефалопатии, очаговой неврологической симптоматики проведена МРТ головного мозга с ангиографией (рис. 3).

ЭНМГ — снижение амплитуды суммарной кривой в мышцах правой нижней конечности на 50% и мышцах перонеальной группы слева до 100 мкВ. Блок проведения по малоберцовому нерву слева в области коленного сустава. При лабораторном обследовании наблюдались легкая анемия (гемоглобин — 103 г/л), тромбоцитопения (103 x 10⁹/л тыс./мкл), СРБ 204 мг/л (норма 0–9 мг/л); прокальцитонин — 14,1 мг/л (норма 0–0,5 мг/л); D-димер — 689 мг/л (норма 0–230 мг/л); тропонин — 65,3 пг/мл (норма 0–19 пг/мл); активность антитромбина III — 57% (норма 59–135%); альбумин — 34 г/л (норма 35–52 г/л); триглицериды 1,1 мкмоль/л (норма 0,45–1,7 мкмоль/л); активность протеина S — 68% (норма

54,7–125,7%); активность протеина С 70% (норма 72–155%); ферритин — 725 мг/мл (норма 6–320 мг/мл).

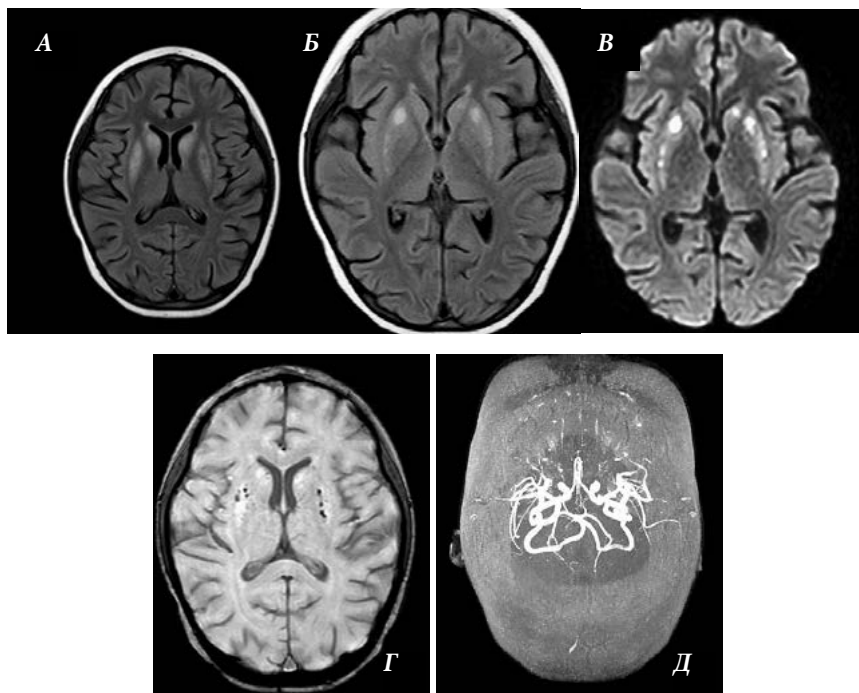


Рис. 3. МРТ головного мозга + магнитно-резонансная ангиография (14.03.21) —отмечается симметричное патологическое повышение МР-сигнала в режиме T2, FLAIR (А, Б) от скорлуп, головок и тел хвостатых ядер, с признаками ограничения диффузии (DWI-В). В режиме SWI (Г) в вышеописанных отделах визуализируются точечные геморрагические включения. Отмечается обеднение сосудистого рисунка периферических ветвей передних, средних и задних мозговых артерий (3DТOF -Д).

Получала терапию: антибиотики; ИГВВ из расчета 1 г/кг; низкомолекулярный гепарин прямого действия — до целевых значений анти-X 0,2–0,4; ГКС (дексаметазон по 10 мг/м²); симптоматическая терапия (ипидакрин). На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой. В неврологическом статусе: сознание ясное (ШКГ 15 баллов). Миоклоний нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Анизокории и нистагма нет, сглаженность правой носогубной складки при мимике, дизартрии нет. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. Мышечная сила 5 баллов, в дистальных отделах левой ноги 4 баллов. Симптом Бабинского с обеих сторон. В позе Ромберга устойчива, походка не нарушена. Ходьба на пятках затруднена слева, на мысках с обеих сторон не

нарушена. Девочка была консультирована психологом, логопедом — признаки быстрой истощаемости, речь не нарушена.

Диагноз: «ДМВС, ассоциированный с COVID-19, с поражением ЦНС (некротизирующая энцефалопатия, невропатия малоберцового нерва), сердца (миокардит), легких (вирусная пневмония)». При контрольном осмотре неврологом в динамике 12.05.2020 г. — у девочки имеются жалобы на головные боли на фоне утомления (ВАШ — 2–3 балла), истощаемость, эмоциональная лабильность, плаксивость, беспокойный сон. В неврологическом статусе сохраняется нарушение ходьбы на пятках слева, снижение мышечной силы в дистальных отделах левой ноги.

Диагноз: «Церебрастенический синдром. Последствия перенесенного ДМВС с поражением ЦНС. Невропатия левого малого берцового нерва». Рекомендованы ЛФК, массаж, физиотерапия, метаболическая, ноотропная терапия. При повторной консультации невролога 18.08.2020 г. девочка жалобы на головные боли не предъявляет, улучшилась переносимость нагрузок, нормализовался сон.

Заключение

Поражение ЦНС, ассоциированное с COVID-19, у детей и подростков активно изучается. Наибольший интерес представляют наиболее тяжелые проявления новой коронавирусной инфекции в педиатрии в виде МВС. В настоящее время остаются открытыми вопросы особенностей вовлечения ЦНС при ДМВС, факторов, определяющих тяжесть поражения нервной системы. Нельзя исключить, что в некоторых случаях симптомы вовлечения ЦНС у пациентов с COVID-19 могут упускаться или диагностироваться несвоевременно на фоне тяжелого общего состояния пациента, полиорганного поражения, что приводит к запаздыванию в проведении нейровизуализации.

Наблюдение за пациентами, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, показало, что не менее актуальной в настоящее время является проблема сохранения различных симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, а также изучение отдаленных последствий со стороны разных систем, в том числе ЦНС. Это особенно важно у детей и подростков, поскольку у них все органы и системы находятся в стадии формирования, и негативное воздействие SARS-CoV-2 на развивающийся организм в некоторых случаях возможно может оказаться критическим. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Намазова-Баранова Л. С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 85–94. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094
2. Новикова Ю. Ю., Овсянников Д. Ю., Абрамов Д. С., Глазырина А. А., Зверева Н. Н., Кантемирова М. Г., Кисляков А. Н., Констангинова А. К., Коровина О. А., Курбанова С. Х., Петрайкина Е. Е., Ртищев А. Ю., Сайфуллин Р. Ф., Сологуб А. С., Харькин А. В., Шалатонин М. П., Шедеркина И. О., Юсупова В. Т. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. / Под ред. Д. Ю. Овсянникова, Е. Е. Петрайкиной. — М.: РУДН, 2020. — 62 с.: ил.
3. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методический рекомендации. Версия 2 (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. — 73 с.
4. Komaravelli N, Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*; 5(4):1–16.
5. Li Z., Huang, Y., Guo, X. (2020). The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci* 63, <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>
6. La KL, Rovere B, Riggs J, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*.2021;78(5):536–547.
7. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
8. Mustafa NM, A Selim L Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Clin Virol*. 2020 May 8;128:104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395
9. Romolia M, Jelcicc I, Bernard-Valnetd R, Azorine DG, Mancinella L, Akhvedianif T, Monacog S, Tabah P, Sellnerj J. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *European Journal of Neurology* 2020, 0: 1–15 doi:10.1111/ene.14382
10. Singer TG, Evankovich KD, Fisher K, Demmler-Harrison GJ, Risen SR. Coronavirus Infection in the Nervos System of children: a scoping review

making the case for long-term neurodevelopmental surveillance. *Pediatric Neurology* 117(2021):47–63.

11. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)31103-X.
12. <https://covid19.who.int/> (обращение к ресурсу 13.08.21 г.)
13. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

Схема терапии при слабости/утомляемости для реабилитации пациентов, перенёсших тяжёлые ОРВИ*

Длительность терапии зависит от динамики симптомов



*Вызванными состояниями и причинами, входящими в показания препаратов, указанными в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Убихинон композитум, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Рег. Номер: П N014018/01.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Рег. Номер: ЛП-№(000223)-(P)-RU.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Коэнзим композитум, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Рег. Номер: П N014024/01.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ТОКСИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЧЕРЕПНЫЕ И ДРУГИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

В. Гризольд¹, А. Гризольд²

¹ — Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Людвиг Больцмана, Вена, Австрия

² — Венский Медицинский Университет, Вена, Австрия

Как правило, считается, что токсичность имеет кумулятивный и дозозависимый эффект. Потенциальный токсин идентифицируют и характеризуют с использованием критериев Брэдфорд Хилла (БХ). Токсинами являются такие вещества, как, например, наркотики, рекреационные агенты, тяжелые металлы, промышленные агенты, пестициды, боевые отравляющие вещества, биологические вещества и яды. Токсины также могут быть выявлены в окружающей среде (мышьяк, свинец, ртуть и фосфорорганические соединения), промышленные агенты, являющиеся нейротоксинами: гексан, сероуглерод, новейшие заменители хлорфторуглерода, такие как 1-бромпропан. Токсины действуют по-разному, как на миелин, так и на аксоны, а также могут воздействовать на ионные каналы и нервно-мышечную передачу.

Токсические агенты попадают в нервную систему при приеме внутрь, через кожу и слизистые оболочки, парентерально и воздушно-капельным путем. Наиболее частым типом поражения является кумулятивная токсичность. Другими редкими типами поражения могут быть острая, отсроченная токсичность или различные не прямые эффекты.

Токсические невропатии провоцируются экзогенными нейротоксическими веществами различного происхождения, как химическими, так и органическими, и представляют собой важную причину приобретенной невропатии. Клинически нейротоксичность чаще всего проявляется в виде аксонально-симметричных невропатий.

Черепные нервы (ЧН) могут поражаться при генерализованных невропатиях или при локальном поражении ЦНС. При лекарственной интоксикации, из черепных нервов чаще всего поражаются обонятельный, зрительный, слуховой и вестибулярный нервы, что может являться фактором ограничения дозы препарата при медикаментозном лечении. Хорошо известными примерами являются токсическое воздействие на слуховой нерв при терапии препаратами платины или ототоксичность антибиотиков, таких как аминогликозиды.

Воздействие биологических токсинов (животных бактерий и растений) также следует рассматривать как нейротоксичность. К токсинам животных относят яды змей, членистоногих и таких морских существ, как ядовитые моллюски и рыбы. Существует ряд растительных токсинов, таких как кураре, а также бактериальные токсины, такие как ботулинический токсин. При биотерроризме

в качестве биологических токсинов могут использоваться боевые биологические агенты, которые классифицируются по категориям А — С.

Идентификация нейротоксического агента может быть простой, а в некоторых случаях сложной и трудоемкой (например, исследование испанского нефтяного синдрома). Как правило, для выявления возможной нейротоксичности следует применять критерии БХ.

TOXIC EFFECTS ON PERIPHERAL NERVES INCLUDING THE CRANIAL NERVES

W. Grisold¹, A. Grisold²

¹ — Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Vienna, Austria

² — Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Toxicity is usually considered to occur as a cumulative and dose dependent effect. The potential toxin is identified and characterized using the Bradford Hill (BH) criteria. Toxins are substances as drugs, recreational agents, heavy metals, industrial agents, pesticides, warfare agents, biologic substances and venoms. Toxins can also be identified in the environment (arsenic, lead, mercury, and organophosphorous), industrial agents as neurotoxicants: hexane, carbon disulfide, newer chlorofluorocarbon replacing agents like 1-bromopropane. Toxins act in various ways, as on myelin and axons and can also involve ion channels and the neuromuscular NM transmission.

Toxic agents reach the nervous system by ingestion, transcutaneously, via the mucous membranes, parenterally and by aerosols. The most frequent types are cumulative toxicities. Other rare types are acute, delayed toxicities or indirect effects.

Toxic neuropathies are produced by exogenous neurotoxic substances of different origin, as chemical and organic substances, and represent an important cause of acquired neuropathy. Clinically, neurotoxicity presents most frequently as axonal symmetric neuropathies.

Cranial nerves (CN) can be affected in generalized neuropathies, or as focal toxicity on CN. Drug toxicity in cranial nerves affects most frequently the olfactory, optic and the acoustic and vestibular nerve and can be dose limiting factor in drug treatment. Well known examples are toxic CN effects on the auditory nerve in platinum therapies, or ototoxicity in antibiotics as aminoglycosides.

Also exposures to biological toxins (animals bacteria and plants) are to be considered as neurotoxicity. Animal toxins stem from snakes, arthropods and marine creatures as poisonous shellfish and fish. There are a number of plant toxins as curare, and also bacterial toxins as botulinum toxin. In bio terrorism biological warfare agents as biological toxins can be used and are classified into categories A — C.

The identification of a neurotoxic agent can be straightforward or also difficult and time consuming in some cases (as an example, the research on the Spanish oil syndrome). As a rule, the BH criteria should be applied for the identification of possible neurotoxicity .

ОБЩИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЙ

Е. С. Дружинина, Н. Н. Заваденко

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

Периферическая невропатия (ПН) — распространенное расстройство в практике невролога, заболеваемость и распространённость которого зависит от популяции и от того, как используется врачом-неврологом термин «периферическая невропатия». Отсутствие консенсуса во всем мире в отношении терминологии и диагностических критериев для ПН определяют сложность эпидемиологических исследований.

Периферические невропатии — это общее название заболеваний, вызывающий поражение периферических нервов, тогда как термин «полиневропатия» используется для обозначения множественного поражения периферических нервов, обычно дистальной локализации, постепенно распространяющегося проксимально. Данное определение является неполным и его использование возможно со многими оговорками. В настоящее время предпочтительнее изменять термин «периферическая невропатия».

Сегодня известно около 200 причин ПН, что зависит от той классификации, которая используется неврологами разных стран.

В отношении ПН действует, в отличие от других заболеваний, обратное правило, когда сначала устанавливается факт поражения периферических нервов при неврологическом осмотре, а только потом собирается анамнез заболевания.

Уже при осмотре больного необходимо определится с уровнем поражения периферической нервной системы и паттерном распределения моторных, сенсорных и вегетативных симптомов. В дальнейшем время развития симптомов, характер течения болезни, наличие или отсутствие вовлечение других органов и систем формирует диагностическую концепцию, которую подтверждают или опровергают, используя дополнительные инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Так при **поражении длинных периферических нервов** (длиннозависимая невропатия — length-dependent neuropathy), которые содержат толстые сенсорные волокна, пациент жалуется на чувство онемения, потери чувствительности, неустойчивость, потерю равновесия. При медленно прогрессирующем течении (например, при наследственных формах невропатий) пациент может не осознавать и не предъявлять жалоб на нарушение чувствительности. Моторный дефицит будет отвечать всем принципам поражения периферической нервной системы — вялый парез с выпадением глубоких рефлексов и развитие атрофий мышц. Именно с таким клиническим паттерном пациенты с ПН больше всего соответствуют классическому определению «полиневропатия» и большинство

ПН имеют такой паттерн — симметричное аксональное поражение длинных нервов. Самой частой причиной ПН является сахарный диабет — диабетическая невропатия [1].

Больные с поражением только тонких волокон периферических нервов будут жаловаться на нейропатическую боль, которая имеет свои характеристики, отличные от ноцицептивной боли и возникает в результате патологического возбуждения нейронов периферической или центральной нервной системы, отвечающих за реакцию на физическое повреждение организма — чувство жжения, неприятные ощущения, которые могут возникнуть даже при легком прикосновении (аллодиния). С учетом того, что нейропатическая боль — это субъективное ощущение пациента, ее оценка бывает затруднена, на помощь врачу в этом случае приходит использование разных шкал для оценки боли, например, Лидская шкала оценки нейропатической боли [2].

Не зависящие от длины нерва невропатии (Non-length-dependent neuropathies) включают в себя **нейронопатии, мультифокальные невропатии, полирадикулопатии и полирадикулоневропатии**. Обычно они развиваются в результате патологии, вызывающей инфаркт, инфильтрацию, воспаление или повышенную чувствительность к компрессии нервных стволов. Самые частые причины таких невропатий — это сахарный диабет и васкулиты.

Примером **моторной нейронопатии**, которая обычно представлена безболезненной прогрессирующей мышечной слабостью, атрофиями и фасцикуляциями является спинальная мышечная атрофия (СМА), боковой амиотрофический склероз (БАС) и другие болезни двигательного нейрона.

Сенсорная нейронопатия представляет собой первичную дегенерацию дорзальных ганглиев и ганглиев тройничного нерва и проявляется чаще атаксией, участками нарушения чувствительности на руках, туловище, голове. Приобретённые причины развития сенсорных невропатий, как правило, связаны со злокачественными новообразованиями, как вариант паранеопластического поражения нервной системы [3].

Классическим примером **мультифокальных невропатий** является мультифокальная моторная невропатия (ММН) и мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy — MADSAM).

Самой частой причиной полирадикулопатии у взрослых является спинальный стеноз, которая также встречается при лучевом поражении и некоторых других состояниях.

Воспалительная **полирадикулоневропатия** развивается при синдроме Гийена -Барре (СГБ), хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП). Среди токсических причин следует отметить дифтерию, прием амиодарона, а также метаболические причины обсуждаемого паттерна — сахарный диабет.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Объем инструментальных и лабораторных методов обследований зависит от многих факторов при подозрении на ПН и должен использоваться разумно.

При подозрении на невропатию из лабораторных тестов рутинными признаны — определение уровня глюкозы крови, В12, метилмалоновой кислоты, электрофорез белков сыворотки крови с иммунофиксацией, особенно у пациентов с хроническим течением и с length-dependent распределением чувствительных и двигательных нарушений.

Наличие же острого или подострого начала, быстро прогрессирующего течения ПН, преимущественного вовлечения моторных волокон, клинический non-length-dependent паттерн, наличие симптомов дисавтономии и ассоциация с системными заболеваниями соединительной ткани требует быстрого и более полного обследования, в отличие от медленно прогрессирующих ПН с length-dependent клиническим паттерном [1].

Общий анализ ликвора с определением, прежде всего, уровня белка показан при клиническом фенотипе — полирадикулоневропатии, полирадикулопатии, и не рекомендован при дистальном симметричном распределении неврологического дефицита (length-dependent neuropathy) в качестве рутинного, в том числе и при ХВДП, если пациент удовлетворяет клиническим и электрофизиологическим критериям [4]. Надо помнить, что белково-клеточная диссоциация в ликворе не является специфичной для воспалительных ПН и наблюдается при многих других расстройствах. Кроме этого, необходимо обращать внимание и на уровень повышения белка, например у пациентов с сахарным диабетом или с наследственной невропатией [5, 6], у которых может быть небольшое повышение.

Определение уровня антител является важным в поиске патогенетической причины воспалительных ПН, однако оно должно опираться прежде всего на соответствие клинической картины предполагаемому диагнозу, так как обнаружение антител в низких титрах достаточно распространено и может затруднять постановку диагноза [7]

Электромиография (ЭМГ) — это инструментальный метод диагностики для определения уровня поражения периферического нейромоторного аппарата. ЭМГ включает в себя несколько стандартных методик — определение скорости распространения возбуждения (СРВ) по нерву, поздние ответы, мигательный рефлекс, игольчатая ЭМГ. При этом СРВ и игольчатая ЭМГ являются взаимодополняемыми методиками и проводятся, как правило, одновременно. Основной задачей ЭМГ является разделение ПН на аксональную и демиелинизирующую, что сужает дифференциально-диагностический поиск причин болезни.

Получаемые данные при ЭМГ в большинстве случаев малоспецифичны, кроме случаев демиелинизирующих ПН и требуют соотнесения с клинической картиной и, если при ЭМГ выявляются выраженные изменения, а при осмотре

пациента не обнаруживается никаких клинических проявлений, то результаты ЭМГ должны быть поставлены под сомнение.

Выполненная и интерпретированная правильно ЭМГ дает критическую информацию об основе предполагаемой патологии, что позволяет, используя другие инструментальные и лабораторные диагностические методики, подтвердить или опровергнуть диагноз.

Объем ЭМГ для диагностики ПН должен быть достаточным, и не всегда направляющий врач может определить его. Эта проблема решается использованием утверждённых форм направлений на исследование [8], а также инициативой врача-нейрофизиолога, который отвечая на вопросы клинициста и имея альтернативный диагноз, расширяет объем обследования, например при направлении на ЭМГ нервов ног и отсутствии моторных и сенсорных ответов на ногах, тестирует нервы рук.

Однако по данным некоторых исследователей пациенты с длительно и медленно текущей ПН не нуждаются в электродиагностическом обследовании, если только его результаты не могут повлиять на диагноз и лечение [1].

Нейровизуализация периферических нервов

В последние годы широкое распространение в диагностике нервно-мышечных болезней получили такие методики нейровизуализации, как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) периферических нервов и мышц, которые в отличие от электродиагностики позволяют «увидеть» патологический процесс.

По литературным данным использование УЗ-исследования периферических нервов даже в рутинной практике у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы в 42,3% случаев позволяет изменить алгоритм диагностического поиска и, в итоге, помогает изменить диагноз и сформулировать терапевтический подход. В 40% случаев УЗИ полностью подтверждает диагноз и только в 17,7% результаты УЗИ могут не соответствовать ожидаемым изменениям и не подтверждать клинический и нейрофизиологический диагноз [9].

Однако однонаправленность получаемых при УЗИ (рис. 1) и МРТ изменений у пациентов с нетравматическими ПН, отсутствие нормативной базы МР-размеров периферических нервов как для взрослых, так и для детей создает трудности в диагностике и позволяет использовать полученные данные только как дополнительные критерии диагностики [4, 10].

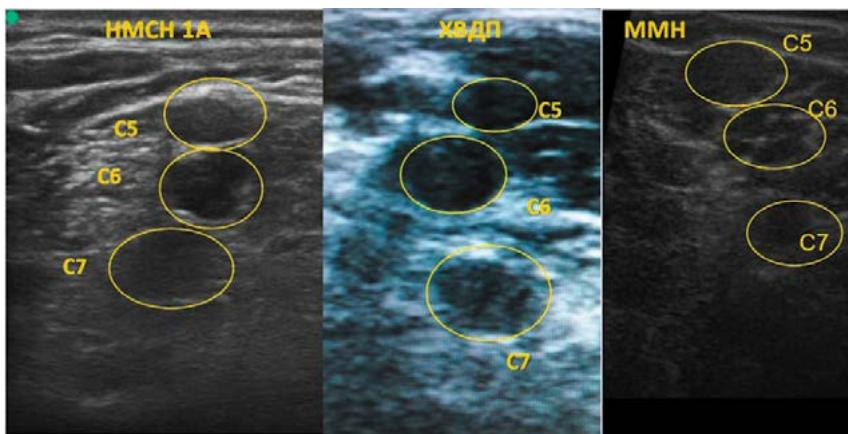


Рис. 1. УЗ-паттерны плечевого сплетения при разных невропатиях

Генетическое тестирование показано при подозрении на наследственные невропатии, которые занимают существенную долю среди всех ПН в детском возрасте и в большинстве случаев относятся к наследственным моторно-сенсорным невропатиям (НМСН — болезнь Шарко — Мари — Тута) типа А, В и Х-сцепленным типом наследования. Генетическое тестирование при НМСН важно как для прогноза самой ПН, так и поражения других органов и систем, что при своевременной коррекции позволяет улучшить качество жизни пациента. Кроме этого, постановка молекулярно-генетического диагноза с подтверждением геназа ПН приводит к необходимости индивидуальной терапии у таких пациентов других заболеваний, например ограничение использования потенциально нейротоксических препаратов, а в ряде случаев назначению патогенетической терапии самой ПН, например при болезни Фабри. Однако существует ряд трудностей в диагностике НМСН, прежде всего, финансовых — высокая стоимость диагностических панелей, поэтому использование ЭМГ в алгоритме диагностики НМСН с определением типа поражения нервных волокон — демиелинизирующее или аксональное, позволяет быстро определиться с объемом генетического тестирования с учетом того, что большинство НМСН относятся к болезни Шарко — Мари — Тута. Рекомендуется всем пациентам с демиелинизирующей НМСН на первом этапе генетического обследования определять число копий в гене PMP22 [1].

Биопсия нерва не является рутинным методом диагностики и проводится в сложных диагностических случаях, например, обнаружение амилоида как в самом нерве, так и в питающем сосуде может изменить тактику лечения пациента при наследственной транстеритиновой невропатии [6]. Почти всегда в исследо-

вание берут сенсорный нерв — икрожный или поверхностный малоберцовый, потенциал действия которого по данным ЭМГ снижен или отсутствует.

Заключение

Несмотря на достижения в исследовании заболеваний периферической нервной системы, наличие международных рекомендации ведения пациентов с ПН, диагностическая стратегия должна быть индивидуальной и разумной, а также учитывать, прежде всего, клинические проявления болезни.

Литература

1. Russell JA. General Approach to Peripheral Nerve Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1241–1262. doi:10.1212/CON.0000000000000519
2. Юсупова Д. Г., Супонева Н. А., Зимин А. А., Зайцев А. Б., Bennett M., Белова Н. В., Чечёткин А. О., Гуца А. О., Гагина Г. А., Полехина Н. В., Бундхун П., Ашрафов В. М., Пирадов М. А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. Нервно-мышечные болезни. 2018;8(3):43–50. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50>
3. Gwathmey KG. Sensory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2016;53(1):8–19. doi:10.1002/mus.24943
4. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J PeripherNerv Syst*. 2021 Sep;26(3):242–268. doi: 10.1111/jns.12455. Epub 2021 Jul 30. Erratum in: *J PeripherNerv Syst*. 2022 Mar;27(1):94. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2022 Apr;29(4):1288. PMID: 34085743.
5. Tian D, Zhao Y, Zhu R, Li Q, Liu X. Systematic review of CMTX1 patients with episodic neurological dysfunction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jan;8(1):213–223. doi: 10.1002/acn3.51271. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33314704; PMCID: PMC7818278.
6. Finsterer J, Iglseider S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *ActaNeurolScand*. 2019 Feb;139(2):92–105. doi: 10.1111/ane.13035. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30295933.
7. Tanemoto M, Hisahara S, Ikeda K, Yokokawa K, Manabe T, Tsuda R, Yamamoto D, Matsushita T, Matsumura A, Suzuki S, Shimohama S. Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Due to a FUS P525L Mutation with Asymmetric Muscle Weakness and Anti-ganglioside Antibodies. *Intern Med*. 2021 Jun 15;60(12):1949–1953. doi: 10.2169/internalmedicine.6168–20. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33518565; PMCID: PMC8263198.
8. Направление на ЭМГ-обследование. Нервно-мышечные болезни. 2016;6(4):51.
9. Padua L, Liotta G, Di Pasquale A, Granata G, Pazzaglia C, Caliandro P, Martinoli C. Contribution of ultrasound in the assessment of nerve diseases.

- Eur J Neurol. 2012 Jan;19(1):47–54. doi: 10.1111/j.1468–1331.2011.03421.x.Epub 2011 May 7. PMID: 21554493.
10. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol. 2013 Dec;260(12):3115–21. doi: 10.1007/s00415–013–7123–8. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24101129; PMCID: PMC3970398.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС

ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ БЕЗ ГРАНИЦ

- **Эффективность короткого курса: 75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет^{1,2}**
- **Восстановление числа лимфоцитов после завершения приема^{1,3}**
- **Легкий мониторинг и удобство пероральной формы⁴⁻¹¹**

СИЛЬНЫЙ. НАДЕЖНЫЙ. УДОБНЫЙ**

1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:167-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. Giovannoni G et al. N Engl J Med. 2010;362(5):416-426 (and suppl). 4. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord. 2019; 29: 157-167. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Мавенклаг®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидера®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиланга®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Орекув®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Асоджио®. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрада®.

ПРИМЕЧАНИЕ: * Мавенклаг® (кларитрин в таблетках) предназначен для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным клиническими и радиологическими исследованиями.

** Максимальная длительность курса лечения – 20 дней перорального приема в первые два года, без необходимости приема препарата в последующие годы. Под «легким мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом Мавенклаг® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на декабрь 2021 года.

Сокращённая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклаг®

МАВЕНКЛАД® (кларитрин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат Мавенклаг® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларитрину или другим компонентам препарата, обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларитрином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Общие указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. **Способ применения и дозы:** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая доза:** Рекомендуемая суммарная доза препарата Мавенклаг® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения препаратом Мавенклаг®, – в 0,8 × 10⁹/л перед началом 2-го года лечения препаратом Мавенклаг®. **Общие группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. **Побочное действие***, опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алоpecia, лимфопения, реакции гиперчувствительности, включая кожную зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларитрином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Общие указания»). А также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларитрином (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Фармакологический мониторинг.** Число лимфоцитов должно определяться перед началом лечения препаратом Мавенклаг®, на первом году терапии, перед началом 2-го года лечения препаратом Мавенклаг®, на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее 0,5 × 10⁹/л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опоясывающий лишай. Сорегистративом к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларитрином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом Мавенклаг® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получил препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат Мавенклаг® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникают клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. **Беременность и лактация.** Прием препарата Мавенклаг® противопоказан у мужчин и женщин, у женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом Мавенклаг® на первом и втором годах терапии. Женщины детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Мавенклаг® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом Мавенклаг® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. **Паренхиматозная почка.** Рекомендуется консультация специалиста-нефролога. **Смена терапии.** Переход с других препаратов на кларитрин и с кларитрина на другие препараты. У пациентов, получающих ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом Мавенклаг®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно также быть принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат Мавенклаг®. Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валаева, д. 35, тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. * Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 03 июня 2021. Соответствует CCDS clarifidine v 1.1.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ И ФИБРОМИАЛГИЯ: ПРОБЛЕМАТИКА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Е. А. Святская¹, Ю. Е. Брызгалова¹, Г. В. Кустов¹, М. С. Зинчук¹, А. Б. Гехт^{1,2}

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

² — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

На протяжении всей мировой истории хроническая боль различной этиологии являлась одной из основных причин человеческих страданий [1]. Сегодня она все также остается глобальной проблемой общественного здравоохранения [2]. Жить с хронической болью — значит жить с ежедневными трудностями, т.к. страдающим от нее пациентам часто не верят, клеймят их за то, что не становится лучше, или осуждают за то, что они не справляются. Затраты для общества ошеломляют: например, боль в пояснице является основной причиной многих лет, потерянных из-за инвалидности, а хроническая боль стоит миллиарды из-за расходов системы здравоохранения, потери работоспособности и снижения качества жизни [3].

Распространенность болевых синдромов

Скелетно-мышечные боли (СМБ) относятся к наиболее распространенным острым и хроническим болевым синдромам. Их возникновение связано с поражением опорно-двигательного аппарата, включающего в себя мышцы, кости, суставы, сухожилия и связки. При этом их распространенность в мире растет с каждым годом, что во многом может быть связано с увеличением продолжительности жизни и повышением удельного веса старших возрастных групп. Являлась ведущей причиной инвалидности и приводя к раннему выходу на пенсию и выраженному снижению качества жизни, СМБ вносят существенный вклад в глобальное бремя заболевания. Их влияние на популяцию можно измерить с помощью такого показателя как количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY), объединяющего под собой годы, прожитые с инвалидностью (YLD), и годы жизни, потерянные (YLL) в результате преждевременной смерти [4].

Опубликованное недавно исследование Глобального Бремена Болезней (Global Burden of Disease), показало, что почти 2 миллиарда людей страдают от скелетно-мышечных заболеваний. При этом наибольшую распространенность имеет боль в спине — от нее страдает около 568 миллионов человек, а количество лет, прожитых с инвалидностью (YLD) при этом составляет от 45 до 85 миллионов [1].

Мигрень стала вторым по значимости заболеванием, после боли в спине, формирующим глобальное бремя болезней. По данным анализа GBD [1] мигрень вызвала около 45 миллионов лет медико-социальных потерь за год. При этом наиболее высокий уровень нетрудоспособности наблюдался у женщин в возрастной группе от 15 до 49 лет (20,3 миллионов лет DALY).

Распространенность психических расстройств среди пациентов с болью

Между болью и различными психическими расстройствами, безусловно, существует двунаправленная связь, однако, ее природа до сих пор является предметом споров [5, 6]. Таким образом, у пациентов с хронической болью могут развиваться психические расстройства, а психическое расстройство в анамнезе считается фактором риска развития хронической боли [7, 8]. В исследованиях пациентов с болью от 30 до 60% пациентов сообщают о коморбидной депрессии [9]. Эта коморбидность связана с более высокими экономическим и лечебными затратами [10], а пациенты с болью и коморбидной депрессией также сообщают о большей интенсивности боли, ухудшении функционирования и более выраженной нетрудоспособности по сравнению с пациентами, не страдающими депрессией [11].

Депрессия

Около 60% пациентов с депрессией жалуются на боль в момент постановки диагноза [12, 13]. Наличие депрессивного расстройства может увеличить риск развития скелетно-мышечной боли, головной боли и боли в груди в течение трех лет с момента постановки диагноза [14]. Пожилые пациенты с депрессией подвержены повышенному риску развития болевого синдрома в шейном и поясничном отделе, а также тазовой боли [15].

Пациенты с хронической болью и депрессией сообщают о сильной боли, снижении контроля над жизненными событиями и более высокой подверженности стрессам [16]. Депрессия может являться важным прогностическим фактором персистирующей боли и ожидаемого выхода на [17].

Тревожные расстройства.

Спутником хронической боли являются тревожные расстройства. По результатам исследования, проведенного D. A. Fishbain, у пациентов с хронической болью были отмечены: паническое расстройство — в 11% случаев, агорафобия с паническими атаками — в 2,1%, генерализованное тревожное расстройство — в 20%, обсессивно-компульсивное расстройство — в 1,1%, посттравматическое стрессовое расстройство — в 1,1%, адаптивное расстройство с тревожным настроением — в 42,8%, фобическое расстройство — в 9%. В то же время боль часто наблюдается у пациентов с тревожными расстройствами. Так, по данным W. Katon, 81% пациентов с паническим расстройством жаловались на боль [18, 19].

Психосоциальные факторы, такие как стресс или тревога [20], могут усилить восприятие боли за счет сенсibilизации и чрезмерной активации ряда связанных с болью областей в переднем мозге и отделах ствола мозга: данный процесс получил название «Когнитивно-эмоциональной сенситизации» [21].

Боль действует как стрессовый фактор, который в долгосрочной перспективе может вызвать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН), что, в свою очередь, связано с хронической болью, хроническим дистрессом и высоким уровнем тревожности.

Суицид и боль

Показано, что от хронической боли страдает от 8 до 45% населения, а доля пациентов, испытывающих сильную боль, достигает 54% [2]. Общим негативным фактором является недостаточный болеутоляющий эффект у 60% больных, что отрицательно сказывается на качестве их жизни и социальном функционировании [2]. Хроническая боль относится к независимым факторам суицидального риска; суицидальные мысли выявляются в среднем в 28%; в 4 раза повышается риск совершения однократной и в 6 раз — многократных попыток самоубийства, в 2–3 раза — завершённых суицидов [22, 23].

Сильная боль сопряжена с 5-кратным ростом риска суицида. Среди самоубийств, обусловленных соматическим (нераковым) заболеванием 28,7% связаны с хронической болью [24]. Хроническая боль редко выступает в качестве единственного просуицидального фактора. Сочетание с депрессией видимо и делает боль непереносимой. Более того, в сочетании с ослабленными факторами резистентности хроническая боль может способствовать переходу от суицидальных мыслей к попыткам [25–27].

Боль и рак

Хроническая боль регистрируется у 80–95% больных с распространённым раком. Суицидальные мысли выявляются у 10%, а повышенный суицидальный риск, связанный с болью у 30–85% больных. Ведущий фактор риска — недостаточный болеутоляющий эффект и отсутствие системного применения опиоидных анальгетиков. Развитие депрессии у этих больных повышает риск суицида не в 2–4, но в 25 раз [28].

Головная боль

Хронические головные боли имеют достоверную связь с суицидальными идеями (OR 1,9) и попытками самоубийства (OR 2,3) и определяют 1% от уровня самоубийств от всех причин. Попытки суицида происходят в 10 раз чаще. До 70–80% самоубийств при первичных головных болях приходится на кластерные (пучковые) боли и мигрень. При мигрени с аурой частота суицидальных мыслей — 47,2%, попыток — 13,9%. Наличие депрессии может повышать суици-

дальний риск в 15 раз. При кластерной (пучковой) головной боли суицидальная готовность тесно связана с фазой клинических проявлений [29].

Однако суицидальное поведение и хроническая боль не всегда связаны напрямую. Во многих случаях присутствуют эмоциональные нарушения: депрессия — 17–71%, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — 6–20,3%. Важное значение имеет негативный образ тела.

Хроническая боль является одним из важных предикторов суицидального поведения. Важным условием суицидальной превенции является наличие знаний и «суицидологической настороженности» у врачей общей практики и специалистов непсихиатрического профиля, что отражает актуальность образовательных проектов. Актуальны вопросы повышения эффективности болеутоляющей терапии и доступности анальгетических средств, разработка стандартов ведения этой категории пациентов в общей лечебной сети и специализированных клиниках, а так же более широкого привлечения специалистов в области психического здоровья [30]. Хроническая боль в четыре раза повышает риск однократной и в шесть раз — многократных попыток самоубийства [31].

Фибромиалгия

Одним из расстройств, чьи диагностические критерии включают боль и психические расстройства является фибромиалгия.

Фибромиалгия представляет собой распространенное заболевание, основным проявлением которого является хроническая, распространенная боль [32]. Показатели его распространенности могут сильно различаться в зависимости от применяемых диагностических критериев. Фибромиалгией страдают приблизительно от 2% до 4% населения в целом, а распространенность в отдельных клинических выборках превышает 15% [33]. Фибромиалгия дорого обходится государству, а ее экономическое бремя для общества из-за потери работоспособности и ухудшения здоровья является крайне значимым [34].

Причины возникновения фибромиалгии неясны. Между членами медицинского сообщества на протяжении десятилетий велись споры по поводу этиологии этого заболевания, а некоторые и вовсе рассматривают его как психогенное состояние. Эта устаревшая точка зрения была опровергнута более поздними исследованиями, характеризующими ее как нарушение регуляции боли и центральной сенсibilизации.

Факторы риска

К немодифицируемым факторам риска относятся генетические факторы, женский пол и наличие сопутствующих заболеваний. Фибромиалгия, диагностированная в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (ACR) 2010 г., демонстрирует соотношение женщин к мужчинам 2: 1. Наличие соматической патологии в анамнезе также тесно связано с фиброми-

алгией, возможно, из-за вторичной центральной сенсibilизации. Например, в исследованиях сообщается о наличии фибромиалгии у 20–30% пациентов с воспалительными заболеваниями, включая ревматоидный артрит и системную красную волчанку [35].

В общей популяции к потенциально модифицируемым факторам риска относятся нарушения сна, отсутствие физической активности, избыточный вес или ожирение. В лонгитудинальном исследовании норвежских женщин симптомы бессонницы удваивали риск развития фибромиалгии, в то время как высокие уровни физической активности, наоборот, снижали риск ее развития [36]. У женщин с избыточным весом или ожирением вероятность развития фибромиалгии была на 60–70% выше, чем у женщин с нормальным весом.

Наличие психических расстройств в анамнезе также увеличивает риск развития фибромиалгии [37].

Диагностика фибромиалгии

Диагноз фибромиалгии следует заподозрить у любого пациента с распространенной болью, длящейся более 3 месяцев. Хотя диагноз обычно основывается на клинической оценке, были также разработаны различные критерии, призванные стать диагностическим подспорьем для специалиста.

ACR (American College of Rheumatology) опубликовал несколько итераций критериев для классификации или диагностики фибромиалгии [38]. Критерии классификации ACR 1990 года включали распространенную боль, возникающую как выше, так и ниже талии и воздействующую как на правую, так и на левую сторону тела, а также наличие, по крайней мере, 11 из 18 определенных болевых точек при физикальном обследовании. Потенциальные ограничения этого подхода включали пропуск неболевых симптомов и сомнительную специфичность и практичность критерия, касающегося болевых точек.

В 2010 г. ACR выпустил обновленные диагностические критерии [39]. В этих критериях были исключены требования, касающиеся болевых точек, добавлены требования к соматическим симптомам и установлены две краткие шкалы оценки: индекс распространенности боли, который оценивает количество болезненных областей, и шкала тяжести симптомов, которая оценивает утомляемость, нарушения сна, когнитивные симптомы и количество соматических симптомов.

В 2018 г. международная рабочая группа, спонсируемая инициативой ACTION предложила новые диагностические критерии фибромиалгии [40] в качестве составляющей части более крупного проекта по разработке системы диагностики хронических болевых расстройств. Рабочая группа AAPT определила основные признаки фибромиалгии как распространенную боль и усталость или проблемы со сном. Другие признаки, включая генерализованную болезненность мягких тканей, когнитивные симптомы, ригидность и метеочувствительность, считаются вспомогательными, но не требуются для

постановки диагноза. Несмотря на их различия, все современные критерии полезны для постановки диагноза.

Подходы к терапии

Общий подход к лечению фибромиалгии должен быть направлен на улучшение качества жизни и купирование симптомов. Для достижения этих целей в руководствах рекомендуется индивидуальный и мультимодальный подход к лечению [41]. В начале лечения каждый пациент должен получить полную и подробную информацию о своем диагнозе, а также информацию о возможных подходах к его лечению. Эти подходы могут включать стресс-менеджмент; гигиену сна; сбалансированную диету; регулярную физическую активность, в том числе аэробные нагрузки; уменьшение веса; а также ведение здорового образа жизни. Должны быть верно диагностированы сопутствующие состояния, такие как нарушения сна или аффективные расстройства.

После начала немедикаментозного лечения для облегчения симптомов фибромиалгии возможно использование нескольких классов лекарственных препаратов. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), в особенности amitriptyline, десятилетиями использовались в клинической практике в качестве терапии первой линии, и в систематических обзорах [42] регулярно сообщалось об их эффективности. Потенциальные нежелательные эффекты можно свести к минимуму, начав принимать низкие дозы amitriptyline на ночь и медленно повышая дозу.

У пациентов с противопоказаниями, отсутствием ответа или непереносимыми побочными эффектами на ТЦА можно рассмотреть возможность применения ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В нескольких исследованиях было показано, что СИОЗСН, особенно дулоксетин и милнаципран, эффективны при терапии фибромиалгии. Систематический обзор 2014 г. [43] показал, что дулоксетин с большей вероятностью, чем плацебо, обеспечивает первичный результат в виде уменьшения боли на 50% (относительный риск 1,57). Несмотря на то, что долгосрочных исследований СИОЗСН проведено немного, дулоксетин оказался безопасным и эффективным при 12-месячном наблюдении и может стать хорошим выбором для пациентов с выраженной астенией или сопутствующей депрессией.

Было показано, что габапентиноиды (габапентин и прегабалин) помогают пациентам с фибромиалгией [44]. В метаанализе 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (4 прегабалина и 1 габапентина) они значительно уменьшали боль, улучшали сон и качество жизни [45]. В нескольких исследованиях изучался габапентин, но его можно рассматривать как альтернативу прегабалину. Хотя исследование, проведенное Арнольдом и его коллегами [46], показало, что габапентин превосходит плацебо, недавний систематический обзор пришел к выводу, что существует «недостаточно доказательств в поддержку

или опровержение предположения о том, что габапентин уменьшает боль при фибромиалгии [47]. Простые анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, часто назначают в качестве вспомогательных средств для облегчения боли [48], но их эффективность при фибромиалгии не доказана.

Трамадол также изучался при фибромиалгии и он может стать подходящим выбором для некоторых пациентов с сильной болью [49]. За исключением трамадола, который может быть полезен из-за ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина, а не из-за его слабого опиоидного агонистического эффекта, опиоиды не имеют доказанной эффективности при фибромиалгии. Исследования показывают, что у пациентов с фибромиалгией происходят изменения в эндогенной опиоидной системе, вследствие чего боль может уменьшаться даже при лечении низкими дозами опиоидного антагониста налтрексона [50].

Заключение

Существующие на данный момент научные данные свидетельствуют о том, что хроническая боль представляет собой сложное, многогранное хроническое болезненное состояние, характеризующееся собственной уникальной нейробиологической патофизиологией и совокупностью сопутствующих психосоциальных факторов.

Высокая распространенность хронической боли во всем мире, растущее количество сопутствующих ей заболеваний, а также их связь с множеством социальных и экономических детерминант делает лечение и изучение хронической боли одним из основных приоритетов общественного здравоохранения.

Литература

1. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson S, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10267):2006–2017.
2. Goldberg D, McGee S. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11(1).
3. The Lancet. Rethinking chronic pain. *The Lancet*. 2021;397(10289):2023.
4. Vos T, Lim S, Abbafati C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222.
5. Kohrt B, Griffith J, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems. *Pain*. 2018;159(1): S85–S90.
6. Fishbain D, Cutler R, Rosomoff H, Rosomoff R. Chronic Pain-Associated Depression: Antecedent or Consequence of Chronic Pain? A Review. *The Clinical Journal of Pain*. 1997;13(2):116–137.
7. Gureje O, Simon G, Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain*. 2001;92(1):195–200.
8. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 1994;56(3):289–297.
9. Bair M, Robinson R, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(20):2433.
10. Arnow B, Blasey C, Lee J, Fireman B, Hunkeler E, Dea R et al. Relationships Among Depression, Chronic Pain, Chronic Disabling Pain, and Medical Costs. *Psychiatric Services*. 2009;60(3):344–350.
11. Goesling J, Henry M, Moser S, Rastogi M, Hassett A, Clauw D et al. Symptoms of Depression Are Associated With Opioid Use Regardless of Pain Severity and Physical Functioning Among Treatment-Seeking Patients With Chronic Pain. *The Journal of Pain*. 2015;16(9):844–851.
12. Magni G, Schifano F, Leo D. Pain as a symptom in elderly depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*. 1985;235(3):143–145.
13. von Knorring L, Perris C, Eisemann M, Eriksson U, Perris H. Pain as a symptom in depressive disorders. I. Relationship to diagnostic subgroup and depressive symptomatology. *Pain*. 1983;15(1):19–26.
14. Bauer H, Emeny R, Baumert J, Ladwig K. Resilience moderates the association between chronic pain and depressive symptoms in the elderly. *European Journal of Pain*. 2016;20(8):1253–1265.

15. Treede R, Rief W, Korwisi B, Aziz Q, Giamberardino M, Barke A. Reply to Bornstein et al. *Pain*. 2019;160(7):1681–1683.
16. Jordan K, Okifuji A. Anxiety Disorders: Differential Diagnosis and Their Relationship to Chronic Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2011;25(3):231–245.
17. IsHak W, Wen R, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*. 2018;26(6):352–363.
18. Fishbain D, Cutler B, Rosomoff H, Rosomoff R. Comorbidity between psychiatric disorders and chronic pain. *Current Review of Pain*. 1998;2(1):1–10.
19. Katon W. Panic disorder and somatization. *The American Journal of Medicine*. 1984;77(1):101–106.
20. Zusman M. Forebrain-mediated sensitization of central pain pathways: ‘non-specific’ pain and a new image for MT. *Manual Therapy*. 2002;7(2):80–88.
21. Thayer J, Verkuil B, Brosschoth J, Kevin K, West A, Sterling C et al. Effects of the physical work environment on physiological measures of stress. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(4):431–439.
22. Racine M. Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;87:269–280.
23. Zinchuk M, Avedisova A, Voinova N, Kustov G, Pashnin E, Gulyaeva N et al. Pain perception and nonsuicidal self-injurious behavior. *Zhurnal neurologii i psikhatrii im SS Korsakova*. 2020;120(12):144.
24. Hooley J, Franklin J, Nock M. Chronic Pain and Suicide: Understanding the Association. *Current Pain and Headache Reports*. 2014;18(8).
25. Kustov G, Zinchuk M, Gersamija A, Voinova N, Yakovlev A, Avedisova A et al. Psychometric properties of the Russian version of the brief «Reasons for Living Inventory». *Zhurnal neurologii i psikhatrii im SS Korsakova*. 2021;121(10):87.
26. Pashnin E, Zinchuk M, Gersamia A, Voinova N, Yakovlev A, Avedisova A et al. Verification of Reasons for Living Inventory in Russian Clinical Sample. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2022;43(1):109–121.
27. Пашнин, Е. В. Протективные-факторы недостающее звено в понимании суицидального поведения / Е. В. Пашнин, М. С. Зинчук, Р. Г. Акжигитов // Мультидисциплинарные проблемы профилактики и лечения болезней мозга, Москва, 27–28 ноября 2019 года.— москва: ООО «Сам Полиграфист», 2019.— С. 263–270.— EDN KMSGVV
28. Zaorsky N, Zhang Y, Tuanquin L, Bluethmann S, Park H, Chinchilli V. Suicide among cancer patients. *Nature Communications*. 2019;10(1).
29. Lin Y, Liang C, Lee J, Lee M, Chu H, Tsai C et al. Association of Suicide Risk

- With Headache Frequency Among Migraine Patients With and Without Aura. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
30. Зотов П, Любов Е, Фёдоров Н, Бычков В, Фадеева А, Гарагашев Г et al. Хроническая боль среди факторов суицидального риска. *Суицидология*. 2019;(02(35)).
 31. Zinchuk M, Guekht A, Gulyaeva N, Avedisova A, Akzhigitov R, Grishkina M. Biological basis of suicidal behavior. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova*. 2016;116(8):94.
 32. Clauw D. Fibromyalgia. *JAMA*. 2014;311(15):1547.
 33. Queiroz L. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*. 2013;17(8).
 34. Skaer T, Kwong W. Illness perceptions and burden of disease in fibromyalgia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2016;17(1):9–15.
 35. Fitzcharles M, Perrot S, Häuser W. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *European Journal of Pain*. 2018;22(9):1565–1576.
 36. Skarpsno E, Nilsen T, Sand T, Hagen K, Mork P. The joint effect of insomnia symptoms and lifestyle factors on risk of self-reported fibromyalgia in women: longitudinal data from the HUNT Study. *BMJ Open*. 2019;9(8): e028684.
 37. Kohrt B, Griffith J, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems. *Pain*. 2018;159(1): S85–S90.
 38. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Häuser W, Katz R et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;46(3):319–329.
 39. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(5):600–610.
 40. Arnold L, Bennett R, Crofford L, Dean L, Clauw D, Goldenberg D et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2019;20(6):611–628.
 41. Siracusa R, Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3891.
 42. Nishishinya M, Walitt B, Urrútia G, Mease P, Rodríguez A, Riera Lizardo R et al. Anti-depressants and centrally active agents for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;.
 43. Lunn M, Hughes R, Wiffen P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;.
 44. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic Drugs for Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312(2):182.

45. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin — A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1):69–81.
46. Arnold L, Goldenberg D, Stanford S, Lalonde J, Sandhu H, Keck P et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis& Rheumatism*. 2007;56(4):1336–1344.
47. Cooper T, Derry S, Wiffen P, Moore R. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2018(3).
48. Derry S, Wiffen P, Häuser W, Mücke M, Tölle T, Bell R et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2020(2).
49. Goldenberg D, Clauw D, Palmer R, Clair A. Opioid Use in Fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(5):640–648.
50. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis& Rheumatism*. 2013;65(2):529–538.

СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СМА НЕЗАВИСИМО ОТ ВОЗРАСТА, ВЕСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА³

Лорен
возраст 20 лет
СМА III типа
Получает терапию препаратом Спипраза



РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИПРАЗОЙ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СПИПРАЗА
Регистрационный номер: ЛП-005730. Торговое наименование: Спипраза. МНН: нусинерсен. Лекарственная форма: раствор для интратекального введения. Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** препарат Спипраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) 5q. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спипраза. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателя свертываемости крови и количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимуществом и риском лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны. **Способ применения и дозы:** введение препарата должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальной пункции. Препарат Спипраза предназначен для интратекального введения посредством люмбальной пункции. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спипраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим дозирования: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63 (нагрузочные дозы). Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца (поддерживающие дозы). **Пропущенные или отсроченные дозы.** Если нагрузочная или поддерживающая доза отсрочена или пропущена, препарат Спипраза следует вводить в соответствии со следующей схемой:

Отсроченная или пропущенная доза	Время введения дозы
От 0 до 4 до 8 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее отсроченную поддерживающую дозу; затем Следующая поддерживающая доза вводится в первоначально запланированную дату, если эти две дозы вводятся с интервалом не менее 14 дней*
От 8 до 16 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу и затем следующую дозу через 14 дней*
От 16 до < 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу, затем следующую дозу через 14 дней, а затем третью дозу через 14 дней*
≥ 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите две нагрузочные дозы в соответствии с предписанными интервалами (дни 0, 14, 28 и 63)*

Медицинским работникам просит сообщать о любых побочных нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратиться в ООО «Джонсон & Джонсон» или к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться. Инструкция по применению препарата СПИПРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спипраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 18.07.2022.
- Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/ce31eed8-8862-4bec-a637-f3c0fdee15a1>
- G. Coratti et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 13;16(1):430.

Рекламный материал.
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата выпуска: сентябрь 2022
CP-182937

*затем, после выполнения приведенных выше рекомендаций, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после введения последней дозы и повторять ее каждые 4 месяца.

Эффективность и безопасность применения препарата Спипраза изучалась у детей в возрасте от 0 до 17 лет. Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность и безопасность нусинерсена у взрослых пациентов со СМА II и III типа. Применение у пожилых пациентов старше 65 лет, пациентов с нарушениями функций почек и печени не изучено. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением препарата Спипраза, были: головная боль, рвота и боль в спине. Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Спипраза, приведены следующей таблицей.

Класс систем органов MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Менингит	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность**	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль* Асептический менингит	Очень часто Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

Нежелательные реакции изложены по классам систем органов и согласно категориям частоты, основанным на следующих определениях: очень часто (≥1/10); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно); **нежелательные реакции, которые могут быть расценены как проявления постинфекционного синдрома; *чаще, чем; **чаще, чем; ангина, крапивница и сыпь.

Лекарственные взаимодействия: Нусинерсен метаболизируется нуклеозидом и не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450. Результаты исследований in vivo говорят о низкой вероятности взаимодействия с другими препаратами. **Условия хранения:** при температуре 2-8 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пакете) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пакете) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С, не допускается. Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдекс Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владелецем) РФ принимать сведения о нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон, Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2. Тел: +7 (495) 755-83-57; факс: +7 (495) 755-83-58.



Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2.
Контактный телефон: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Н. А. Геппе

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Острое воспаление — это незамедлительная защитная реакция, которая возникает во время инфекции или после повреждения тканей. Этот эволюционно выработанный механизм позволяет создать условия для этапного течения острого воспалительного ответа и его разрешения с полным восстановлением гомеостаза [14]. Однако, всегда необходимо учитывать, что потеря контроля над острым воспалением может привести к хроническому воспалению, которое дестабилизирует сопутствующие заболевания у пациентов, такие как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные изменения, астма, остеоартрит и др. [1, 3, 5, 6].

На начальных стадиях воспаления (альтерации и экссудации) образуются провоспалительные липидные медиаторы — простагландины и лейкотриены. Эти медиаторы воспаления способствуют нейтрофильной инфильтрации в зоне воспаления, миграции моноцитов с последующей дифференцировкой в макрофаги, которые осуществляют эффероцитоз апоптотических гранулоцитов [20]. Данное событие инициирует перепрограммирование макрофагов, которые начинают продуцировать противовоспалительные цитокины (IL-10 и TGF- β) и переводят воспаление в стадию «разрешения» [1, 16, 18].

Долгое время разрешение воспаления считалось пассивным процессом, осуществляемым путём простого удаления провоспалительных медиаторов. Современные научные исследования доказывают, что разрешение воспаления — активный процесс [3], на который влияют противовоспалительные (IL-10, TGF- β) и проразрешающие медиаторы — липоксины, резольвины, марезины, протектины. IL-10, TGF- β способствуют блокированию рекрутирования лейкоцитов, снижению активации эндотелиальных клеток и проницаемости сосудов [3, 17, 20]. Проразрешающие медиаторы ограничивают нейтрофильную инфильтрацию в очаге воспаления, стимулируют фагоцитоз и стимулируют восстановление тканей. Итогом эффектов данных медиаторов является физиологическое завершение воспаления [13].

Новые возможности воздействия на разрешение воспаления, создают терапевтические подходы для лечения острых воспалительных процессов различной этиологии, а также снижение риска хронизации воспаления [7]. Терапия воспалительных состояний не должна быть направлена на полное подавление воспаления, а должна способствовать его течению по пути разрешения.

Одним из таких подходов является терапия многокомпонентным лекарственным препаратом траумель. В нескольких рандомизированных клинических

исследованиях траумель показал эффективность, превосходящую плацебо и сопоставимую с НПВС при более благоприятном профиле безопасности и лекарственном взаимодействии [12, 15, 14].

Как указывалось выше, одним из ключевых этапов воспаления является инфильтрация макрофагов и миграция лейкоцитов в очаг воспаления. На модели зимозаниндуцированного перитонита у мышей было показано, что траумель продемонстрировал снижение рекрутинга полиморфноядерных нейтрофилов, усиление эффероцитозной активности макрофагов, а также повышение синтеза проразрешающих медиаторов [8].

По результатам РНК-секвенирования траумель влияет на экспрессию генов в трех ключевых группах по заживлению раны: ответ на повреждение, ответ на цитокины и сокращение раны [19].

Принимая во внимание, что современная медикаментозная терапия сосредоточена исключительно на ингибировании основных медиаторов провоспалительных путей, траумель занимает свою нишу в современных фармакологических методах лечения острых и хронических воспалительных заболеваний [21].

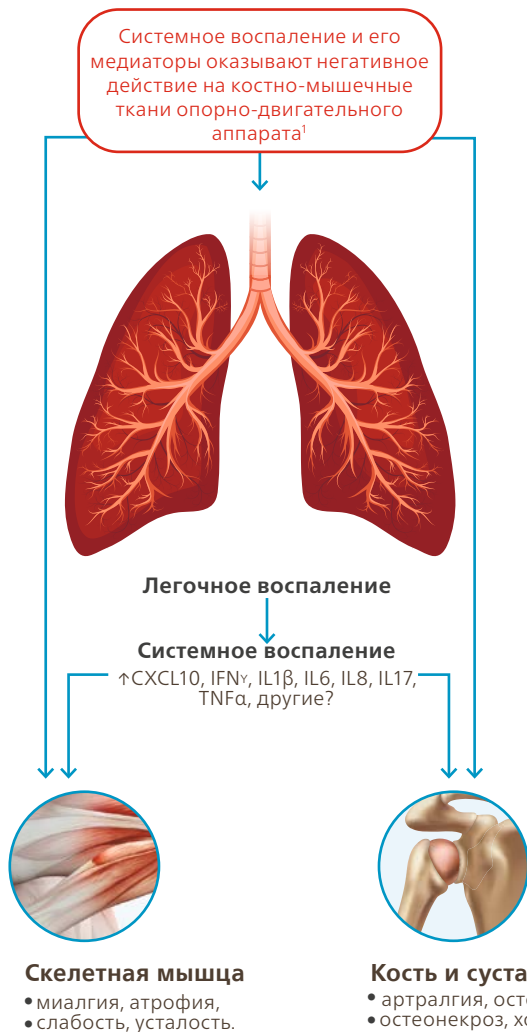
Литература

1. Alessandri AL, Sousa LP, Lucas CD, Rossi AG, Pinho V, Teixeira MM (2013) Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacol Ther* 139(2):189–212. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.006>
2. Barnig C, Bezema T, Calder PC, et al. Activation of Resolution Pathways to Prevent and Fight Chronic Inflammation: Lessons From Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019;10:1699. Published 2019 Jul 23. doi:10.3389/fimmu.2019.01699
3. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, Stockinger B, Tak PP (2013) The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 13(1):59–66. <https://doi.org/10.1038/nri3362>
4. Carlos J. Lozada, Eve del Rio, Donald P. Reitberg, Robert A. Smith, Charles B. Kahn, Roland W. Moskowitz A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial, *European Journal of Integrative Medicine*, Volume 13, 2017, Pages 54–63, ISSN1876–3820, <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.07.005>.
5. Chiang N, de la Rosa X, Libreros S, Serhan CN (2017) Novel resolvin D2 receptor axis in infectious inflammation. *J Immunol* 198(2):842–851. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601650>
6. Chiang N, Serhan CN (2017) Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Asp Texto Med*. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.005>
7. Fullerton JN, Gilroy DW (2016) Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov* 15(8):551–567. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>
8. Jordan PM, van Goethem E, Müller AM, Hemmer K, Gavioli V, Baillif V, Burmeister Y, Krömmelbein N, Dubourdeau M, Seilheimer B, Werz O. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 3;14(11):1123. doi: 10.3390/ph14111123.
9. Lussignoli, S.; Bertani, S.; Metelmann, H.; Bellavite, P.; Conforti, A. Effect of Traumeel S®, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement. Ther. Med*. 1999, 7, 225–230.
10. Medzhitov R. (2010) Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
11. Mirakaj V, Dalli J, Granja T, Rosenberger P, Serhan CN (2014) Vagus nerve

- controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J Exp Med* 211(6):1037–1048. <https://doi.org/10.1084/jem.20132103>
12. Muders, K.; Pilat, C.; Deuster, V.; Frech, T.; Krüger, K.; Pons-Kühnemann, J.; Mooren, F.-C. Effects of Traumeel (Tr14) on recovery and inflammatory immune response after repeated bouts of exercise: A double-blind RCT. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*2017, 117, 591–605. [CrossRef]
 13. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. doi:10.1016/j.cell.2010.02.029
 14. Netea, M., Balkwill, F., Chonchol, M. et al. (2017). A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* 18, 826–831 <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
 15. Pilat, C.; Frech, T.; Wägner, A.; Krüger, K.; Hillebrecht, A.; Pons-Kühnemann, J.; Scheibelhut, C.; Bödeker, R.-H.; Mooren, F.-C. Exploring effects of a natural combination medicine on exercise-induced inflammatory immune response: A double-blind RCT. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2014, 25, 534–542. [CrossRef] [PubMed]
 16. Sanin DE, Matsushita M, Klein Geltink RI, et al. (2018) Mitochondrial Membrane Potential Regulates Nuclear Gene Expression in Macrophages Exposed to Prostaglandin E2. *Immunity.* 2018;49(6):1021–1033.e6. doi:10.1016/j.immuni.2018.10.011
 17. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN (2007) Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447(7146):869–874. <https://doi.org/10.1038/nature05877>
 18. Serhan CN (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510:92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
 19. St Laurent G 3rd, Seilheimer B, Tackett M, Zhou J, Shtokalo D, Vyatkin Y, Ri M, Toma I, Jones D, McCaffrey TA. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci.* 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057
 20. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM (2016) Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol* 7:160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>
 21. Tabas I, Glass CK Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 339(6116):166–172. <https://doi.org/10.1126/science.1230720>
 22. Zell J, Connert WD, Mau J, Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle: a controlled double-blind trial to test the effectiveness of a homeopathic ointment. *Biol Ther*1989; 7 (1): 1–6

Схема терапии при суставной/мышечной боли для реабилитации пациентов, перенёсших тяжёлые ОРВИ*

Длительность терапии зависит от динамики симптомов



Начало терапии

Инъекции: Траумель®С, Цельь®Т

по одной ампуле, 2-3 раза в неделю 4-5 недель¹⁻²

Продолжение терапии

Переход на таблетированные формы:

Траумель®С по 1 таб. х 3 р/день не менее 4х недель⁴

Цельь®Т по 1 таб. х 3 р/день в течение 5-10 недель³

*Вызванных состояниями и причинами, входящими в показания препаратов, которые указаны в инструкции по медицинскому применению.

1. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, Toresdahl BG, Rodeo SA, Casey EK, Mendias CL. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. J Bone Joint Surg Am. 2020 Jul 15;102(14):1197-1204.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Раствор для внутримышечного и околоуставного введения гомеопатический, Пер. Номер: ЛП-Н(00269)-(PF-RU).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Пер. Номер: ЛП-Н(000223)-(PF-RU).
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Цельь® Т, Раствор для внутримышечного введения гомеопатический, Пер. Номер: ЛП-Н(000286)-(PF-RU).
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Цельь® Т, Таблетки для рассасывания гомеопатические, Пер. Номер: ЛП-Н(000209)-(PF-RU).

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ

А.Е. Цыганков^{1,2}, И.О. Щедеркина^{1,3}, Д.В. Горохов¹, Л.Е. Ларина^{1,4},
П.В. Свири^{1,4}, А.Г. Иванова⁵

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков, Москва, Россия.

² - ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, организационно-методический отдел по анестезиологии и реаниматологии, Москва, Россия

³ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

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

⁵ — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, Москва, Россия

Тромботические осложнения являются одной из причин заболеваемости и смертности среди госпитализированных пациентов, включая детей [5]. В последние годы отмечено, что госпитализация и тяжелое соматическое заболевание повышают риск венозных тромботических осложнений (ВТО) в педиатрии. Последствия ВТО подразделяются в зависимости от времени возникновения и локализации, включают в себя болевой синдром, поражение центральной нервной системы, вплоть до стойкого неврологического дефицита, гепато- и/или спленомегалию, компартмент-синдром, легочную гипертензию, атрофию почек и рецидивирующий тромбоз [6]. Помимо медико-социальной проблемы тромбозов, выделяют и экономический аспект. В одном из исследований, проведенном в США, было показано, что тромботические осложнения увеличивали длительность пребывания в стационаре в среднем на 8,1 дня, а также стоимость лечения в среднем до 7200 долларов [7].

Физиологические особенности гемостаза у детей зависят от возраста. В первые месяцы жизни отмечается сниженный уровень витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Их количество составляет примерно 50% концентрации от взрослых на фоне более низкого содержания ингибиторов свертывания крови. К моменту рождения концентрация антитромбина III (АТ III) достигает 55 - 60% от уровня взрослого и приближается к стандартным показателям лишь к 3 - 6 месяцам жизни. При снижении активности АТ III в плазме ниже 50% возрастает риск патологических тромбозов [1]. В первые месяцы жизни концентрация плазменного плазминогена составляет около половины по сравнению со взрослыми [2].

Терапия тромботических осложнений при отсутствии жизнеугрожающих тромбозов с критической ишемией проводится нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярным гепарином (НМГ) с подбором целевых

значений по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) и анти-Ха-активности. Метаанализ, опубликованный в 2021 году, продемонстрировал, что для контроля терапевтической концентрации НФГ антиХа не показал большей информативности, в сравнении с АЧТВ, а именно различий в исходах кровотечений (RR 1,03; 95% CI 0,8 - 1,22 I2 = 4%) или тромбозов (RR 0,99; 95% CI 0,76 - 1,30, I2 = 3%) [8]. При подборе доз НМГ рекомендуется контроль анти-Ха-активности через 4 ч (3 – 5 ч) от момента введения, целевые значения составляют 0,5 – 1,0 МЕ/мл. При наличии полиорганной недостаточности с высокими рисками кровотечения и при переходе на поддерживающий режим антикоагулянтной терапии целевой показатель составляет 0,2– 0,4 МЕ/мл анти-Ха-активности.

Недостаточная клиническая эффективность при терапии НФГ и НМГ, а также невозможность достижения целевых значений АЧТВ для НФГ и анти-Ха-активности для НМГ, может быть связана с исходно сниженным уровнем АТ III [2, 9].

По имеющимся в настоящее время данным отечественной и международной литературы, для большинства детей с тромбозами рекомендовано использовать НМГ. Это связано с тем, что НМГ обладает более предсказуемым антикоагулянтным действием, требует редкого контроля и корректировки дозы, а также может вводиться подкожно.

Решение о проведении тромболитической терапии (ТТ) у детей должно быть строго персонализировано и проводиться только при жизнеугрожающих тромбозах, включающих риски потери органа или конечности [10]. Длительность ишемии имеет первостепенное значение и, исходя из концепции «время – это ткань», необходимо как можно более раннее проведение реперфузионной терапии (введение тромболитиков)

Тромболитическая терапия может проводиться как системно, так и эндоваскулярно, включая катетеронаправленный или фармакомеханический тромболизис. В настоящее время отсутствуют большие рандомизированные исследования, сравнивающие методы проведения тромболизиса у детей, но в литературе можно встретить публикации о сериях клинических наблюдений, свидетельствующих, что локальный тромболизис может быть более безопасным и эффективным, чем системный [10]. Учитывая отсутствие убедительных данных о преимуществе местной тромболитической терапии перед системной у детей, существует мнение, что проведение локального катетерного тромболизиса с введением низких доз тромболитика непосредственно в тромб, уменьшает риск потенциальных осложнений [11].

Механизм действия тромболитических препаратов заключается в преобразовании эндогенного плазминогена в плазмин, который участвует в распаде фибрина. Препаратом выбора в педиатрии является тканевый активатор плазминогена (tPA), который обладает фибринспецифичностью и показывает относительно низкую иммуногенность (в сравнении со стрептокиназой и уро-

киназой). Благодаря короткому периоду полувыведения и, по-видимому, более высокой эффективности по сравнению с другими агентами, tPA стал наиболее часто используемым тромболитическим средством у детей [9]. При введении tPA исследования продемонстрировали полное разрешение тромботических масс у 55 – 65% и частичное разрешение у 5 – 20% педиатрических пациентов, получавших tPA, при артериальных и венозных тромбозах [12].

На сегодняшний день в мировой практике не существует утвержденных рекомендаций относительно доз тромболитического препарата у детей, оптимальные дозы по данным литературы варьируют, способ доставки и продолжительность терапии часто основаны на локальных рекомендациях [3]. Предлагаемая дозировка препарата такая же, как и для взрослых, хотя с учетом возрастных особенностей в фибринолитической системе у детей, имеющих более высокие уровни тканевого ингибитора плазминогена, чем у взрослых, предполагается, что детям показаны более высокие дозы tPA [13]. Назначаемые схемы терапии tPA включают в себя инфузию в низкой дозе (0,01 – 0,06 мг/кг/ч) в течение 6 – 72 ч или в высокой дозе (0,1 – 0,6 мг/кг/ч) в течение 2 – 6 ч [14, 15]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению тромбозов у детей от 2014 года (в РФ), tPA вводится из расчета 0,1 – 0,6 мг/кг/ч непрерывно до 6 ч. Тромболитическую терапию (ТТ) необходимо проводить параллельно с инфузией НФГ в дозе 10 Ед/кг/ч, а также с заместительной терапией свежезамороженной плазмы (СЗП как источник плазминогена, в дозе 10 – 20 мл/кг) [2].

Лабораторный мониторинг для оценки эффективности тромболитической реакции и риска кровотечения рекомендуется проводить каждый час после проведения ТТ. Он включает в себя: подсчет уровня тромбоцитов, показатели системы гемостаза — протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и D-димер [2, 14, 15]. Снижение уровня фибриногена показывает необходимость его коррекции и решение вопроса о введении криопреципитата или продолжение трансфузии СЗП [9]. При проведении тромболизиса уровень фибриногена необходимо поддерживать более 1,0 г/л, уровень тромбоцитов более 100 тыс. в мкл [2].

Почти 80% педиатрических пациентов, получивших системный тромболизис, достигают полного или частичного разрешения тромбоза, но любые геморрагические осложнения с падением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в течение 24 часов могут достигать до 40% случаев по отдельным наблюдениям, и 15% могут иметь серьезные кровотечения (жизнеугрожающее кровотечение, любое кровотечение, требующее хирургического вмешательства, и конкретные локализации: абдоминальное, легочное и внутричерепные) [11, 16]. Повышенный риск серьезных кровотечений у детей, получающих системный тромболизис, связан со снижением активности фибриногена сразу после завершения тромболизиса и более длительными инфузиями tPA [17].

ТТ при тромбозе глубоких вен

Ретроспективный анализ 183 пациентов показал, что ТТ при тромбозе глубоких вен у детей является эффективным и относительно безопасным методом лечения, снижающим частоту посттромботического синдрома и рецидива тромбоза. В представленном наблюдении результат был достигнут в 82% и был выше при регионарном, а не при системном тромболизисе (63% по сравнению с 91,7%; χ^2 23,2 и $p < 0,00001$). Также одно когортное исследование выявило значительную разницу в лизисе тромбов при контроле через один год между группами, получавшими тромболитики и антикоагулянты ($p = 0,01$). Частота осложнений при ТТ была низкой: массивные кровотечения, тромбоэмболии легочной артерии и другие состояния (кровоточивость со слизистых, из мест венопункций), составила 2,8%, 1,8% и 8,4% соответственно. Общая частота посттромботического синдрома зафиксирована на уровне 12,7%. Частота рецидивов тромбоза варьировала от 12,3% до 27% [18].

Тромболизис при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

ТЭЛА у детей является преимущественно внутригоспитальным осложнением, в отличие от взрослой популяции, и ее распространенность составляет от 5,12 до 9,22 случаев на 10000 госпитализаций, смертность может достигать от 8 до 26% [19]. Тяжелые формы ТЭЛА у детей, хотя и редки, однако повышают инвалидизацию и смертность. Острое лечение тяжелой ТЭЛА в педиатрии может включать системный тромболизис, хирургическую эмболектомию, катетерный тромболизис или только антикоагулянтную терапию, что зависит от конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента. Для ТЭЛА высокого риска у взрослых имеются данные, свидетельствующие о том, что системный тромболизис снижает риск ее рецидива и смертности. В детской популяции ТЭЛА высокого риска вызывает тяжелое нарушение деятельности сердечно-легочной системы, устойчивую гипотензию или нормотензию с признаками или симптомами шока, что требует проведения быстрой первичной реперфузии с помощью хирургической эмболектомии или системного тромболизиса [10, 20]. При ТЭЛА среднего риска современные рекомендации для взрослых рекомендуют не применять системный тромболизис из-за повышенного риска массивных кровотечений [21]. У детей с ТЭЛА среднего риска, а именно при отсутствии системной гипотензии или компенсированного шока, но с признаками деформации правого желудочка при визуализации, повышенным уровнем сердечного тропонина или при сочетании данных признаков, решение о проведении первичной реперфузии в группе среднего риска является дискуссионным. У этих пациентов может быть целесообразна только антикоагулянтная терапия, но если же принято решение о проведении ТТ, то более предпочтительным будет локальный тромболизис [20]. Данные о ТТ при ТЭЛА у педиатрических

пациентов ограничены, общепринятых подходов к выбору дозировок и способов проведения не существует, применяются локальные протоколы, основанные на собственном опыте и экстраполированные из взрослых рекомендаций. Однако использование тромболиза становится все более распространенным явлением в педиатрических стационарах третьего уровня [3, 22].

Терапия тромбозов церебральных венозных синусов

В настоящее время не проведено рандомизированных исследований по установлению стандарта лечения тромбозов церебральных венозных синусов (ТГВС). Наиболее часто применяются антикоагулянты, признанные безопасными и эффективными в педиатрии. Риски и преимущества различных антикоагулянтов должны рассматриваться индивидуально. Также могут быть использованы ТТ, эндоваскулярные и хирургические методы. Один из системных обзоров от 2021 г. показал, что для инфекционных ТГВС лечение включало антибиотики широкого спектра действия, хирургическое вмешательство и антикоагулянты; для лечения опухолевых и травматических ТГВС использовалась антикоагулянтная терапия. Лечение ТГВС, связанных с метаболическими нарушениями, сосредоточено на коррекции основных нарушений и использовании антикоагулянтов. Для терапии ТГВС при аутоиммунных и врожденных болезнях назначались антикоагулянты, также проводилось лечение основного заболевания. Наиболее часто использовались нефракционированный и низкомолекулярный гепарин, которые показали свою эффективность и безопасность. В редких случаях встречаются описания лечения ТГВС с применением эндоваскулярных вмешательств, включая венозную тромбэктомия и внутривенное введение тромболитических препаратов [23].

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте у детей

Острый ишемический инсульт является чрезвычайной ситуацией, относительно редко встречающейся у детей (частота случаев составляет 1/3500 живорождений у новорожденных и 1 - 2 на 100000 в год в детском возрасте с пиками заболеваемости в перинатальный период, в возрасте до 5 лет и в подростковом возрасте). Но, в последние годы выявляемость детского инсульта значительно возросла. По данным Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ (далее Центр), частота артериального ишемического инсульта (АИИ) в городе Москве нарастала с 2015 по 2020 годы, с 6,59/100000 до 10,95/100000. Всего с января 2018 по декабрь 2021 года прошло 178 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (менее 2 лет 23,6%, от 2 до 5 лет 26,3%, от 5 до 8 лет 20,5%, от 8 до 11 лет 20,5%, от 11 до 14 лет 14,8%, от 14 до 18 лет 2,9%).

Лечение АИИ в детском возрасте часто является сложной задачей из-за возрастных факторов риска и этиологии, высокой частоты малозаметных или атипичных клинических проявлений и отсутствия научно обоснованных дан-

ных о проведении тромболитической терапии у данной категории пациентов. В педиатрических центрах детского инсульта необходимо создание и внедрение протоколов для оптимизации диагностики и лечения АИИ в острейший и острый периоды. Использование стандартных протоколов по обследованию детей с ишемическим инсультом позволяет сократить сроки диагностики и отбора пациентов для ТТ, что улучшает отдаленные исходы АИИ.

Рандомизированных клинических исследований, оценивающих безопасность и эффективность тромболитической и/или эндоваскулярной терапии, не проводилось у детей. Исследование «Тромболитическая терапия при детском инсульте» (TIPS-Thrombolysis in pediatric stroke) было запланировано как 5-летнее проспективное многоцентровое исследование для изучения безопасности и фармакокинетического профиля внутривенного введения tPA у педиатрических пациентов с острым ишемическим инсультом, но было прекращено преждевременно из-за сложностей с набором пациентов, отвечающих жестким критериям включения. Однако в настоящее время в литературе встречается много публикаций, посвященных созданию локальных протоколов проведения тромболитической терапии у детей с ишемическим инсультом [24]. Это свидетельство того, что назрела необходимость создания универсального протокола тромболитической терапии при АИИ в педиатрии, основанного на многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Разные авторы указывали на низкий риск (2,1% случаев) внутричерепных кровоизлияний у детей, получавших тромболитическую терапию.

В опубликованных в международной литературе рекомендациях отмечается, что возможно применять tPA у детей в возрасте от 2 лет с тяжестью инсульта по PedNIHSS ≥ 6 баллов, с рентгенологически подтвержденной окклюзией крупных мозговых артерий в течение 4,5 часов от момента возникновения первых неврологических симптомов [13, 25].

В 2018 г. J.T. Pacheco и соавт. был проведен ретроспективный анализ 181 историй болезней детей, прошедших внутривенный тромболитический раствор. Риск любого внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) был повышен у детей, получавших тромболитическую терапию (отношение рисков = 3,48, 95% ДИ: 1,66 - 7,29; $p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой, без признаков гетерогенности ($I^2 = 0\%$). Ни в одном из включенных в исследование случаев не было представлено полных данных о симптоматическом ВЧК. Госпитальная смертность была одинаковой у детей с инсультом, получавших тромболитическую терапию, и в контрольной группе (отношение рисков = 1,44, 95% ДИ: 0,39 - 5,40; $p = 0,586$), с признаками гетерогенности ($I^2 = 62\%$) [24]. В другом ретроспективном исследовании в 16 центрах от 2020 года по ТТ у детей было показано, что общий риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния после введения tPA в течение 4,5 ч после появления симптомов был всего 2,1% (по сравнению с 6,4%, зарегистрированными для взрослых) [26, 27].

S. Child в 2020 г. предоставил анализ терапии ишемического инсульта с окклюзией крупных сосудов в разных центрах и показал, что неврологический исход был, в целом, положительным, независимо от выбора терапии - ТТ, тромбоэкстракция [28].

С 2018 года на основании накопленного опыта в Центре был создан и утвержден протокол ТТ для детей с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. ТТ проводится по жизненным показаниям при остро возникшем неврологическом дефиците и подтвержденной артериальной ишемии в первые 12 ч. Вводится tPA в нагрузочной дозе болюсно 0,1 – 0,2 мг/кг, далее 0,8 – 0,9 мг/кг в течение 1 часа, с параллельным введением НФГ 5 – 10 Ед/кг/ч. У детей 1-го года жизни проводится параллельное введение СЗП [4].

ТТ проводилась от 7,3 до 14,7% подтвержденных АИИ в год (рис. 1).

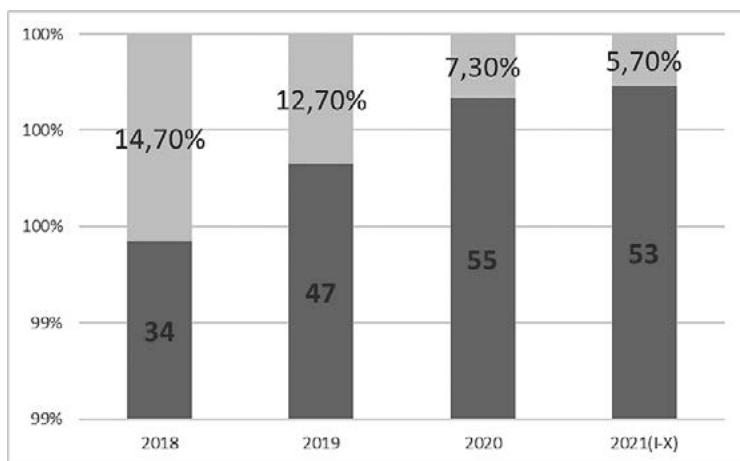


Рис. 1. Тромболитическая терапия у детей с острым артериальным ишемическим инсультом в Центре по годам (общее количество диагностированных АИИ в год и проведенные тромболитисы в процентах)

Принимая во внимание, что показанием для проведения тромболитиса при АИИ является непосредственная угроза жизни или последующая инвалидизация, любые противопоказания необходимо рассматривать как относительные. По нашим данным 171/183 детей - 93,4% (рис. 2) имели противопоказания к данной процедуре, согласно утвержденному протоколу. Решение о проведении ТТ должно неотложно приниматься мультидисциплинарной командой с позиции польза/риск, противопоказания, которые в отдельных случаях могут рассматриваться как относительные. Тяжесть АИИ по шкале PedNIHSS в группе пациентов, прошедших тромболитическую терапию, составила: 5,6% легкий (от 1 до 4 баллов); 72,2% (от 5 до 15 баллов) среднетяжелый; 22,2% умеренно тяжелый (от 16 до 20 баллов); пациенты с тяжелым АИИ (от 21 до 42 баллов) ТТ не получали. После

проведения ТТ отмечено значительное снижение тяжести неврологического дефицита по шкале PedNIHSS в динамике (рис. 3). Всего 18 пациентов с АИИ получили тромболитическую терапию, по этиологии распределены в порядке убывания: артериопатии (n = 3), тромбофилия, гипергомоцистеинемия (n = 3), инфекции (COVID-19, Epshtein - Barr) (n = 3), болезни сердца (n = 3), болезнь Kawasaki (n = 2), полиангиит (n = 1), антифосфолипидный синдром (n = 1), пароксизмальная ночная гемоглобинурия (n = 1), криптогенный (n = 1). Геморрагических осложнений в нашем наблюдении не отмечалось, однако у ряда пациентов не было получено эффекта или имел место слабый эффект (пациенты с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и артериопатия на фоне инфекции (n = 3)).

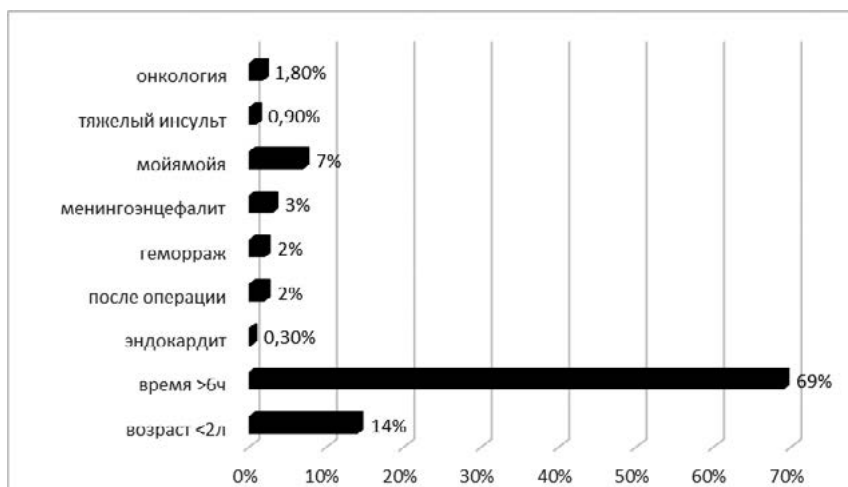


Рис. 2. Противопоказания к ТТ у пациентов с подтвержденным АИИ - 171 (из 183)

Заключение

Внедрение в педиатрическую практику тромболитической терапии при различных заболеваниях является актуальной проблемой. Учет возрастных особенностей гемостаза, невозможность экстраполирования взрослых протоколов у детей значительно усложняет задачу по созданию клинических рекомендаций в педиатрической практике. Но накапливаемый опыт по использованию тромболитика в детской популяции показывает его эффективность и относительную безопасность при учете всех рисков.

Проведенные исследования показывают необходимость проведения дальнейших мультицентровых исследований по данной проблеме.

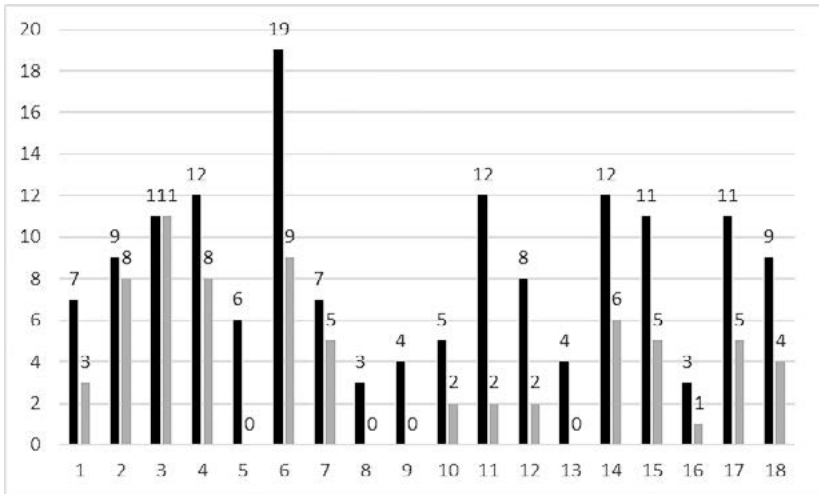


Рис. 3. Оценка тяжести неврологического дефицита у пациентов с АИИ по шкале RedNIHSS до тромболиза (черный) и после ТТ (серый) (N = 18)

Литература

1. Ромашевская И.П., Коваль С.Н., Великанова Т.Н. Гемостазиопатии у новорожденных/ Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2021. – 28 с.[Romashevskaya I.P., Koval' S.N., Velikanova T.N. Gemostaziopatii u novorozhdennyh/ – Gomeľ: GU «RNPCRMiECh», 2021. – 28 s. (InRuss)]
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М.: 2015. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zharkov P.A., Svirin P.V. Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. Moscow: 2015. (In Russ)]
3. Цыганков А.Е., Афукон И.И., Власова А.В., и др. Жизнеугрожающие тромботические осложнения у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. Детская хирургия. 2021; 25(6): 386-391. [Tsyganokov A.E., Afukov I.I., Vlasova A.V. et al. Life-threatening thrombotic complications in a pediatric in the intensive care unit. Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery) 2021; 25(6): 386-391. (In Russ)]DOI: 10.18821/1560-9510-2021-25-6-386-391
4. Щедеркина И.О., Ларина Л.Е., Власова А.В. и др. Возможности реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в педиатрии: протокол тромболитика у детей в первичном центре детского инсульта. Московская медицина. 2020;3(37): 35Z. [Schederkina I.O., Larina L.E., Vlasova A.V. et al. Reperfusion Therapy Potential for Curing an Ischemic Stroke in Pediatrics: a Thrombolysis Protocol in a Primary Pediatric Stroke Center. Moscow Medicine. 2020; 3(37): 35Z. (In Russ)]
5. Sochet AA, Kiskaddon A, Betensky M, Goldenberg N. Venous Thromboembolism among Critically Ill Children: A Narrative Review. Semin Thromb Hemost. 2021;47(6):631-642. doi: 10.1055/s-0041-1722847.
6. N.A. Goldenberg, Long-term outcomes of venous thrombosis in children., Curr. Opin. Hematol. 12 (2005) 370–376.
7. Goudie A, Dynan L, Brady PW, et al. Costs of Venous Thromboembolism, Catheter-Associated Urinary Tract Infection, and Pressure Ulcer. Pediatrics. 2015;136(3):432-9. doi: 10.1542/peds.2015-1386
8. Swayngim R, et al. Comparison of clinical outcomes using activated partial thromboplastin time versus antifactor-Xa for monitoring therapeutic unfractionated heparin: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2021;208:18-25. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.10.010.
9. P. Monagle, A.K. Chan, N.A. Goldenberg, R.N. et al. American College of Chest, Anti-thrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest

- Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: e737S–801S. DOI: 10.1378/chest.11-2308
10. Monagle P, Cuello C.A., Augustine C., et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27; 2(22): 3292–316. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024786
 11. Williams M.D. Thrombolysis in children. *Br J Haematol*. 2010; 148: 26–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07914.x
 12. Patocka C., Nemeth J. Pulmonary embolism in pediatrics. *J Emerg Med*. 2012; 42: 105–16. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.03.006
 13. Ferriero HJ, Fullerton et al (2019) Management of stroke in neonates and children a scientific statement from the American Heart Association/ American Stroke Association. on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. *Stroke* 50:e00–e00
 14. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric thrombolysis: a practical approach. *FrontPediatr*. (2017) 5:260. DOI: 10.3389/fped.2017.00260
 15. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*. (2020) 135:335–43. DOI: 10.1182/blood.2019001847
 16. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res*. (2006) 118:95–105. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.12.018
 17. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. *J Pediatr Hematol Oncol*. (2007) 29:269–73. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318047b78b
 18. Taha MA, Busuttill A, Bootun R, Davies AH. A systematic review of paediatric deep venous thrombolysis. *Phlebology*. 2019;34(3):179-190. DOI:10.1177/0268355518778660.
 19. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, Martinez D, Williams S, Van Ommen CH, Goldenberg NA. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1199-1207. DOI: 10.1160/TH16-07-0529.
 20. Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC, et al. Acute Management of High-Risk and Intermediate-Risk Pulmonary Embolism in Children: A Review. *Chest*. 2022 Mar;161(3):791-802. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.019.
 21. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. (2020) 4:4693–738. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001830
 22. Woods GM, Kim DW, Paden ML, Viamonte HK. Thrombolysis in Children:

- A Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr.*2022;9:814033. DOI:10.3389/fped.2021.814033.
23. Shlobin NA, LoPresti MA, Beestrum M, Lam S. Treatment of pediatric cerebral venous sinus thromboses: the role of anticoagulation. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(11):2621-2633. DOI: 10.1007/s00381-020-04829-7.
 24. Chan AK, Hovinga CA, Gill JC et al (2015) Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke* 46(3):880–885
 25. Pacheco JT, Siepmann T, Barlind J, et al. Safety and efficacy of recanalization therapy in pediatric stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):1035-1041. DOI:10.1016/j.ejpn.2018.07.013.
 26. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A et al (2020) Risk of intracranial hemorrhage following intravenous tPA (tissue-type plasminogen activator) for acute stroke is low in children. *Stroke* 51(2):542–548
 27. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 333:1581–1587.
 28. Sporns PB, Straeter R, Minnerup J et al (2020) Does device selection impact recanalization rate and neurological outcome? An analysis of the Save ChildS Study. *Stroke* 51(4):1182–1189

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

И. О. Щедеркина^{1, 2}, Н. В. Бронина¹, А. А. Кузнецова^{1, 3}, М. И. Лившиц^{1, 4}

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

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

³ — ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

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

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Лечение детских опухолевых заболеваний часто мультимодальное и включает разнообразные процедуры: краниальное облучение, химиотерапию, трансплантацию костного мозга и иммунотерапию, каждая из которых связана с определенными неврологическими рисками, включающими и цереброваскулярные осложнения (ишемический и геморрагический инсульт, церебральный синус тромбоз).

По данным Национального Института Рака в последние десятилетия 5-летняя выживаемость у онкологических пациентов резко возросла до более чем 80% [11]. В результате этого специалисты помимо снижения смертности стали больше внимания уделять уменьшению заболеваемости выживших и улучшению качества их жизни.

Недавние исследования, проведенные группой изучения больных, выживших после лечения злокачественных новообразований (ЗНО), показали, что пациенты, перенесшие онкологическое заболевание в детстве в течение длительного времени имеют риск цереброваскулярных заболеваний в 10 раз выше, чем их братья и сестры [4].

Ноје и соавт. [17] представили наблюдение, включавшее 1411 детей с впервые диагностированным ЗНО, со средним периодом наблюдения 47 месяцев (от 14 до 76 мес).

Из 1411 пациентов у 190 был диагностирован острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 90 — острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), у 122 — лимфома, у 389 — опухоли головного мозга, остальным 620 был выставлен диагноз других онкологических заболеваний. В результате проведенного анализа было отмечено, что 1,1% детей с впервые выявленным ЗНО имели инсульт, при этом у семерых детей развилось внутрочерепное кровоизлияние (ВЧК), у 4 — ишемический инсульт (ИИ), у одного — ишемический инсульт через 5 мес после ВЧК, а у троих диагностирован церебральный синус-тромбоз. Дети с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в 10 случаях имели онкогематологические заболевания и в 5 — опухоли головного мозга.

Распространенность нарушений мозгового кровообращения у пациентов с опухолью головного мозга составила в данном наблюдении 1,3% (95% ДИ: 0,4–3%); у детей с лимфомой — 1,6% (95% ДИ: 0,2–5,8%), а с лейкозом — 2,9% (95% ДИ: 1,2–5,6%).

Специалисты, изучающие проблему цереброваскулярных заболеваний у онкологических педиатрических пациентов, отметили, что чаще всего данные осложнения встречались у пациентов с лимфомой Ходжкина и острым лимфобластным лейкозом, которые получали лучевую терапию головы и шеи [16].

Однако до настоящего времени информации об инсультах в течение первых 5 лет после постановки диагноза ЗНО в детском возрасте недостаточно. Parker и соавт. ретроспективно проанализировали истории болезни 700 детей с впервые диагностированным онкологическим процессом за период 1979–1983 гг. и обнаружили, что 26 детей (4%) имели ОНМК, при этом пациенты с первичными внутричерепными новообразованиями были исключены [20].

В более позднем 15-летнем наблюдении (Bowers D. C. и др., 2002) представлен ретроспективный обзор историй болезней 807 детей с опухолями ЦНС. 13 детей (1,6%) перенесли внеоперационный инсульт, определяемый как новая ишемия головного мозга [3].

К сожалению, по данным Noje и соавт. [17] многие инсульты произошли во время поступления в стационар из-за масс-эффекта опухоли, или как осложнение агрессивного течения онкологического заболевания у детей в критическом состоянии. Также было отмечено, что большинство ОНМК произошло в начале курса лечения ЗНО со средним временем до начала инсульта 5 месяцев после диагностики онкологического заболевания, хотя временной диапазон был широк [17]. В изученной популяции пациентов с ЗНО было выявлено несколько факторов риска инсульта: лейкостаз, приводящий к повышению вязкости крови, тромбоцитопения и ДВС-синдром, лучевая и химиотерапия (L-аспарагиназа является известным фактором риска синус-тромбоза), но ни один из них не был статистически значимым. Крайне важным является профилактика и выявление модифицируемых факторов риска инсульта у детей с ЗНО. К сожалению, явных факторов риска в данном исследовании не было выявлено. Например, из четырех детей с гиперлейкоцитозом $\geq 48000/\text{мм}^3$ все имели геморрагические инсульты, а у двоих с ВЧК отмечено низкое количество тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$. Кроме того, у всех семи детей с ВЧК тромбоциты были $< 100000/\text{мм}^3$ ($p = 0,01$), а у пяти из этих семи тромбоциты были $< 50000/\text{мм}^3$ (статистически незначимо). Пока количество тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$ традиционно считается фактором риска для внутримозговых кровоизлияний, но стратегии трансфузии сильно различаются среди детских онкологов и многим детям с ЗНО не переливают кровь до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет менее $20000/\text{мм}^3$. Нельзя исключить, что эти пациенты, вероятно, имели значительную дисфункцию тромбоцитов, помимо тромбоцитопении, и другие факторы нарушения коагуляции.

Суммарно причины и механизмы различных типов инсульта при ЗНО у детей представлены в таблице 1.

Таблица 1. Цереброваскулярная патология и опухоли у детей [27]

Тип инсульта	Причина	Механизм
Ишемический	Прямое опухолевое воздействие	Компрессия сосудов Сосудистая инфильтрация Опухолевая эмболия
	Системные эффекты опухоли	Гиперкоагуляция. ДВС Небактериальный тромботический эндокардит
	Осложнения терапии	Лучевая терапия. Химиотерапия Хирургическое лечение. Иммунная терапия Трансплантация костного мозга Инфекционные осложнения (септическая эмболия, инфекционный васкулит)
Геморрагический	Прямое опухолевое воздействие	Кровоизлияние в опухоль Повреждение сосудистой стенки
	Системные эффекты опухоли	Коагулопатия. ДВС Тромбоцитопения. Опухолевая аневризма
	Осложнения терапии	Лучевая терапия (в т.ч. вторичные сосудистые мальформации) Химиотерапия (коагулопатия)
Синус-тромбоз	Прямое опухолевое воздействие	Компрессия венозных синусов
	Системные эффекты опухоли	Гиперкоагуляция
	Осложнения терапии	Химиотерапия (дефицит антикоагулянтов) Гормональная терапия

Опухоли могут компримировать сосуды головного мозга непосредственно, или вызывать стеноз ввиду инфильтрации периваскулярных пространств мелких церебральных сосудов (рис. 1). Опухолевая эмболия является редким осложнением ЗНО и характерна преимущественно для новообразований с внутрисердечной локализацией, однако описывается и при других видах неоплазм [13]. Кардиоэмболический ишемический инсульт может развиваться вследствие вторичной кардиомиопатии у больных на фоне терапии препаратами группы антрациклинов. Так, гиперлейкоцитоз у пациентов с лейкозом в остром периоде является значимым фактором риска ИИ ввиду как возможной механической окклюзии сосудов, так и вторичной гиперкоагуляции [12]. Проводимая парентеральная химиотерапия препаратами аспарагиназы и антрациклинами, а также

гормональная терапия, могут также явиться причиной развития гиперкоагуляции, что значительно увеличивает риски как артериального ишемического инсульта, так и тромбоза венозных синусов [5]. Интракратальное введение химиопрепаратов может приводить к ИИ как вследствие развития церебрального вазоспазма, так и ввиду прямого нейротоксического действия на стенку сосуда, приводя к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [26].

Zadeh и соавт. проанализировали частоту цереброваскулярных осложнений в детском онкологическом центре Ливана. В исследование были включены случаи ИИ, ВЧК и церебральные синус-тромбозы, развившиеся у детей с ЗНО за период с 2008 по 2017 г. Авторы установили, что цереброваскулярная патология у больных с онкологическими заболеваниями в их наблюдении составила 2,9% от всех пациентов с ЗНО, проходивших лечение в центре. Наиболее частым осложнением со стороны церебральных сосудов оказался церебральный синус-тромбоз, который встречался в 60% случаев, ИИ — в 22% и внутричерепное кровоизлияние — 18% случаев [28].

Также в литературе можно встретить статьи, посвященные частоте развития цереброваскулярных осложнений при различных онкологических заболеваниях, где отдельно выделяются риски ишемических и геморрагических инсультов. Один из таких обширных обзоров был опубликован в 2019 г. и включал анализ статей, посвященных нарушению мозгового кровообращения при различных анатомических локализациях ЗНО [7]. В таблице 2 представлена вероятность развития ишемического/геморрагического инсульта у пациентов в ЗНО различных органов и систем.

Таблица 2. Ассоциация локализации онкологического процесса и типа инсульта [7]

Тип онкологии	ИИ*	ГИ*	Автор, дата
Легкие	+	-	Navi, 2015a; Selvik, 2015; Aarnio, 2015; Zoller, 2012
Колоректальный	-	+	Stefan, 2009; Navi, 2015; Selvik, 2015; Zoller, 2012
Грудь	+	-	Stefan, 2009; Navi, 2015
Простата	+	-	Navi, 2015; Selvik, 2015
Поджелудочная	+	-	Navi, 2015; Zoller, 2012
Урогенитальный	+	-	Stefan, 2009
Нервная система	+	+	Zoller, 2012; Donato, 2015b; Dearborn, 2014
Лейкозы	+	+	Zoller, 2012

Неходжскинаялимфома	+	+	Zoller,2012
Миелома	-	+	Zoller, 2012
Хориокарцинома	+	+	Dearbornet, 2014
Эндокринные железы	+	+	Zoller, 2012
Печень	-	+	Zoller, 2012
Почки	-	+	Zoller, 2012; Donato, 2015b; Dearborn, 2014

* — ИИ — ишемический инсульт, ГИ — геморрагический инсульт

В последние годы этиологии детского инсульта уделяется много внимания, и Международная организация детского инсульта (International Pediatric Stroke Organisation — IPSO) создала отдельную группу по изучению связи инсульта у детей с опухолями и ЗНО, так как до настоящего времени частота развития инсультов у детей с ЗНО остается мало изученной. Результаты данной работы были опубликованы в 2020 г. [22], с описанием анализа историй болезней детей с ишемическим инсультом и церебральным синус-тромбозом, вошедших в Международное исследование детского инсульта (International Pediatric Stroke Study) за период с января 2003 г. по январь 2019 г. Опухоль в анамнезе или активный онкологический процесс был выявлен у 99 из 2968 детей (3,3%) с ишемическим инсультом и у 64 из 596 детей (10,7%) с церебральным синус-тромбозом. Среди педиатрических пациентов, у которых был идентифицирован тип ЗНО, 42 из 88 (48%) с ИИ имели опухоли головного мозга, 35 (40%) — онкогематологические заболевания; у 45 из 58 (78%) детей с церебральными синус-тромбозами диагностированы гемобластозы и у 8 (14%) — опухоли головного мозга. В 54 случаях ИИ, ассоциированного с ЗНО, была установлена причина: 34 (63%) были связаны с артериопатией (рис. 2), а 9 (17%) — с кардиоэмболией. В 46 случаев церебральных синус-тромбозов, ассоциированных с ЗНО, идентифицирована этиология: 41 (89%) были связаны с индуцированными химиотерапией или другими протромботическими состояниями. В исследовании было показано, что пациенты с ишемическим инсультом и церебральным синус-тромбозом были моложе, чем дети с ИИ и синус-тромбозом и с ЗНО: при ИИ 5,8 лет против 9,5 лет ($p < 0,001$), при тромбозе 6,3 против 8,2 лет ($p < 0,01$). Дети с ЗНО / опухолями реже получали антитромботическую терапию по поводу ИИ (58% против 80%, $p = 0,007$) и антикоагулянты при синус-тромбозе (71% против 87%, $p = 0,046$) по сравнению с детьми без ЗНО / опухолей. Рецидивирующий ишемический инсульт (5% против 2%, $p = 0,04$) и церебральный синус-тромбоз (5% против 1%, $p = 0,006$) чаще встречались у детей с онкологическими заболеваниями. По результатам проведенного анализа авторы делают вывод, что онкологические

заболевания являются значимыми факторами риска развития ишемического инсульта и церебрального синус-тромбоза, а также его рецидива. Это совпадает с ранее опубликованными данными по изучению этиологии детского инсульта, где было показано, что именно артериопатии являются ведущим фактором повторного ИИ [8].

Исходы у пациентов с ЗНО и цереброваскулярной патологией хуже, чем у пациентов с инсультом и без онкологических заболеваний [18].

К развитию внутримозговых кровоизлияний у пациентов с гемобластомами как в дебюте заболевания, так и на фоне интенсивной терапии, может привести развившаяся коагулопатия и тромбоцитопения. Помимо этого, возможна геморрагическая трансформация ИИ, особенно при обширных ишемических инсультах. Согласно данным Threlkeld и Scott, при аутопсии у 22% пациентов с миелоидным лейкозом (рис. 3) обнаружены ВЧК [25].

Особое место при изучении цереброваскулярных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями занимает проблема лучевой терапии [21]. В 2019 г. китайские ученые опубликовали системный метаанализ, посвященный облучению у пациентов с онкологическими заболеваниями и связанному с ним риском развития инсульта. В анализ вошло 12 ретроспективных исследований, включивших 57881 пациента. Проведенный метаанализ выявил более высокий общий риск последующего инсульта у выживших после ЗНО и получавших лучевую терапию, по сравнению с теми, кто не получал интракраниальное облучение (RR: 2,09, 95% ДИ: 1,45, 3,16). У пациентов, которым не проводилась лучевая терапия, более значимо был повышен риск инсульта после лучевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина (RR: 2,81, 95% ДИ: 0,69, 4,93) или с ЗНО головы / шеи / мозга / носоглотки (RR: 2,16, 95% ДИ: 1,16, 3,16) [21]. Также на взрослой популяции было показано, что риск инсульта повышался на фоне терапии у пациентов моложе 40 лет, а у больных в возрасте 40–49 лет он был выше после лечения, также отмечены различия в зависимости от региона, где проводилась лучевая терапия. В заключении авторы делают вывод, что не выявлено четких факторов риска инсульта на фоне ЗНО и лучевой терапии. Не исключено, что это связано с выборкой пациентов, вошедших в исследования (тип онкологического заболевания, возраст, протокол терапии, страна и сроки проведения лечения и т.п.).

Отдаленные эффекты краниального облучения на сосуды головного мозга включают инсульт, лакунарные поражения, синдром мойя-мойя, каверномы, телеангиэктазии, аневризмы, кровоизлияния и некрозы [6]. Одним из механизмов радиационного поражения является избыточная экспрессия генов, регулирующих апоптоз, воспаление и окислительный стресс, который приводит к раннему апоптозу эндотелиальных клеток с последующим отеком, тромбозом и образованием атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах. В одном из исследований, включавшего 1876 детей, с 5-летним анамнезом после опухо-

лей ЦНС, частота инсульта у пациентов, получивших краниальную лучевую терапию в дозе 50 Гр через 10 лет после постановки диагноза, составила 1,3% [15]. Обращает на себя внимание, что постлучевая артериопатия (ПА) и рецидив опухоли мозга могут иметь сходную картину на МРТ при стандартном исследовании: в обоих случаях отмечается масс-эффект, накопление контраста и отек. При диффузно-взвешенных изображениях на МРТ при рецидиве опухоли чаще отмечается более высокий кровоток в зоне поражения и меньший процент восстановления сигнала по сравнению с артериопатией. При проведении МР-спектроскопии повышение уровня липидов и лактата может отмечаться как при рецидиве опухоли, так и при ПА, но увеличение пропорций холин / креатинин и холин / N-ацетиласпартат более характерно для рецидива онкологического процесса. Эти особенности подчеркивают необходимость исключения ПА при вновь выявленных изменениях на МРТ у онкологических пациентов при катамнестическом наблюдении.

Через несколько лет после проведенной лучевой терапии у пациентов возможно развитие одного из типов артериопатии — синдрома мойя-мойя, прогрессирующего стенооклюзионного процесса церебральных сосудов, который значительно увеличивает риск развития транзиторных ишемических атак и ИИ [23]. К сожалению, исследование церебральных сосудов не входит в рутинные протоколы наблюдения детей с опухолями / ЗНО как на стадии лечения, так и в отдаленных периодах, поэтому сроки возникновения поражения церебральных сосудов, их прогрессирование и связь с развитием инсульта на определенном этапе наблюдения остается неизвестной. Многие авторы, занимающиеся проблемой инсульта у пациентов с онкологическими заболеваниями, отмечают необходимость проведения МРТ у данной когорты пациентов, с обязательным включением исследования сосудистой стенки (WVI — vessel wall imaging) [19].

Одним из синдромов, встречающихся у онкологических пациентов, перенесших краниальное облучение и требующих проведения дифференциальной диагностики между инсультом, транзиторной ишемической атакой и мигренью, является SMART-синдром (Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy — инсультоподобные мигренозные атаки после лучевой терапии) [1]. Данный синдром представляет собой отсроченное осложнение как облучения головного мозга, так и селективной радиохирургии. Начало заболевания значительно варьирует от 1 до 37 лет после первоначальной лучевой терапии (в среднем 9,5 лет). Синдром SMART описан как у детей, так и у взрослых и, как правило, связан с дозой облучения 50 Гр и более, хотя описывается его возникновение и при более низких дозах. Острые симптомы SMART-синдрома представлены головной болью, часто с мигреноподобной аурой. В последующем у больных может развиваться спутанность сознания, судороги и инсультоподобные симптомы, включающие двигательный дефицит, парестезии, афазию и зрительные нарушения, длящиеся от нескольких часов до нескольких недель. У одних пациентов отмечается пол-

ное восстановление, у других повторяются транзиторные ишемические атаки, у некоторых сохраняется остаточный неврологический дефицит.

Диагностические критерии Бартлесона (Bartleson) для SMART-синдрома [2] включают: отдаленный анамнез лучевого облучения головного мозга без резидуального или рецидивирующего заболевания; симптомы поражения коры в виде гемисенсорных дефектов, гемипарезов, афазии, судорог, головной боли и спутанности сознания; на МРТ — диффузное преходящее корковое усиление, которое часто не затрагивает белое вещество и не может быть связано с другим заболеванием.

Патофизиология SMART-синдрома не совсем ясна. Нарушение тригемино-васкулярной системы и ионных каналов приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и последующему снижению порога распространения корковой депрессии — процесса, вовлеченного в патофизиологию мигрени. Некоторые авторы предположили, что эндотелиальная дисфункция также может приводить к нарушению ГЭБ. Сопутствующие гистопатологические находки включают глиоз, инфильтраты периваскулярных клеток и воспаление. Эндотелиальное повреждение клеток сосудистой стенки и активация сосудистого эндотелиального фактора роста могут быть связаны с пролиферацией гладкой мускулатуры и фибриноидным некрозом стенки церебральных сосудов.

В литературе также встречаются описания формирования кавернозных сосудистых мальформаций головного мозга после курсов краниального облучения. Через 10 лет после лучевой терапии кумулятивная частота таких случаев составляет 3–4% по данным ретроспективных исследований [10]. Реже описываются субарахноидальные кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы головного мозга (средний латентный период около 10,6 лет) [24].

Спектр заболеваний, с которыми проводится дифференциальная диагностика ишемического инсульта у пациентов с опухолями и ЗНО, широк и включает: синдром цитотоксического отека мозолистого тела (CLOCCs) (рис. 4), метаболическая энцефалопатия (гипогликемическая, понтинный / экстрапонтинный миелинолиз), задняя обратимая энцефалопатия (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome — PRES синдром) (рис. 5), лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением (рис. 6), прогрессия основного заболевания с вовлечением ЦНС (метастатическое поражение ЦНС, нейролейкоз, лейкостазы).

В Москве с 2014 г. на базе многопрофильного стационара ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница ДЗМ» функционирует Центр по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков, ведущий городской регистр детского инсульта. Функционирующие в стационаре отделения онкогематологии, онкологии, нейрохирургии и трансплантации костного мозга, позволяют провести анализ частоты встречаемости нарушений мозгового кровообращения у детей с опухолями и ЗНО.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни детей, внесенные в регистр детского инсульта с подтвержденным ишемическим/геморрагическим инсультом и синус-тромбозом за период с января 2018 г. по декабрь 2021 г., у которых были диагностированы опухоли различной локализации, гемобласты (различные типы лейкозов) и ЗНО. У всех детей диагнозы были подтверждены после неврологического обследования, включавшего оценку неврологического дефицита, КТ/МРТ головного мозга, МР-ангиографию, при необходимости с проведением прямой церебральной ангиографии, лабораторное исследование, а также онкологическим обследованием по соответствующим протоколам.

Результаты

Всего в регистр за данный период было включено 502 ребенка в возрасте от 1 мес до 18 лет с острыми артериальными ишемическими и геморрагическими инсультами, церебральным синус-тромбозом. Из них 64 ребенка имели ЗНО: в 2018 г. — 11,6%, в 2019 г. — 16,4%, в 2020 г. — 9,28%, в 2021 г. — 13,7% от общего числа новых случаев инсульта в год. Средний возраст этих детей составил 7,5 лет, из них мальчики — 51,2%.

Артериальный ИИ за данный период диагностирован у 177 детей, при этом 21 (в среднем 11,86% в год) ребенок имели онкологические заболевания: опухоли мозга — 8, гемобласты — 5, экстракраниальные опухоли — 9. Внутричерепные кровоизлияния развились у 249 пациента, из них у 29 (в среднем 11,64% в год) диагностированы онкологические заболевания: опухоли мозга — 12, гемобласты — 11, экстракраниальные опухоли — 6. Церебральные синус-тромбозы были зафиксированы у 77 детей, из которых 14 (в среднем 18,18% в год) имели ЗНО: опухоли мозга — 10, гемобласты — 1, экстракраниальные опухоли — 3. Летальный исход был у 8 пациентов, среди всех смертей вследствие цереброваскулярного заболевания — 22,8% (44% из которых имели внутричерепные кровоизлияния).

Данные по частоте развития цереброваскулярных заболеваний у детей с онкологическими заболеваниями, типами ЗНО по годам представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота развития нарушений мозгового кровообращения у детей с онкологическими заболеваниями по данным регистра детского инсульта г. Москвы (2018–2021 гг.)

	2018			2019			2020			2021		
всего	103	12**	11,6%	128	21**	16,4%	140	13**	9,28%	131	18**	13,7%
АИИ*	33	4	12,1%	47	7	14,89%	55	4	7,2%	42	6	14,2%
Тип ЗНО	опухоль мозга — 2, опухоль вне ЦНС — 2			опухоль мозга — 3, опухоль вне ЦНС — 4			опухоль мозга — 1, опухоль вне ЦНС — 2, гемобластозы — 1			опухоль мозга — 2 гемобластозы — 4		
ГИ*	56	5**	8,9%	51	8**	15,6%	72	9**	12,5%	70	7**	10,0%
Тип ЗНО	опухоль мозга — 2, опухоль вне ЦНС — 1 гемобластозы — 2			опухоль мозга — 3 опухоль вне ЦНС — 1 гемобластозы — 4			опухоль мозга — 3 опухоль вне ЦНС — 3 гемобластозы — 3			опухоль мозга — 4 опухоль вне ЦНС — 1 гемобластозы — 2		
СТ*	15	3**	20,0%	30	6**	20%	13	0**	0	19	5**	26,3%
Тип ЗНО	опухоль мозга — 2 гемобластозы — 1			опухоль мозга — 4, опухоль вне ЦНС — 2						опухоль мозга — 4 опухоль вне ЦНС — 1		

*- АИИ — артериальный ишемический инсульт, ГИ — геморрагический инсульт, СТ — синус-тромбоз

** — Количество пациентов с онкологическими заболеваниями и %.

При анализе распространенности различных типов ОНМК в зависимости от типа ЗНО было отмечено, что у пациентов с опухолями головного мозга АИИ развился в 38% случаев, ГИ диагностированы у 41,3%, а синус-тромбоз — 71,4%.

Среди детей с гемобластозами (различными формами лейкоза) развился: АИИ — 23,8%, ГИ — 37,9%, синус-тромбоз — 7,14%. При экстракраниальных опухолях зафиксированы: АИИ — 42,8%, ГИ — 20,68%, синус-тромбоз — 21,42%.

Обсуждение

В нашем наблюдении артериальный ИИ чаще встречался при опухолях головного мозга и экстракраниальных опухолях, ГИ преобладал у пациентов с гемобластозами, а церебральный синус-тромбоз чаще встречался при опухолях головного мозга. Наши данные относительно частоты развития ИИ при опухолях головного мозга совпадают с результатами проведенного Международного исследования детского инсульта [22] у больных с ЗНО, но количество церебральных синус-тромбозов в нашем наблюдении было выше при опухолях головного мозга и экстракраниальных опухолях. У наших пациентов с гемобластозами чаще диагностировался ИИ и ГИ. При сравнении наших результатов с данны-

ми Zadeh [27] можно отметить, что в общем количестве цереброваскулярных осложнений преобладает церебральный синус-тромбоз, а ИИ и ГИ встречаются приблизительно с одинаковой частотой (таб. 3). Подобные различия могут быть связаны с особенностями выборки пациентов, стадией онкологического процесса, этапом проводимой терапии, возрастом, протоколом терапии и множеством других факторов. Все это говорит о необходимости унификации к подходу анализа данной группы пациентов с инсультом.

Говоря о цереброваскулярной патологии и онкологических заболеваниях, нельзя не отметить, что по литературным данным при вскрытии пациентов с известным ЗНО на момент смерти у 15% больных диагностирован инсульт по патоморфологическим данным [9], при этом только у половины больных ОНМК определили при жизни.

К сожалению, до настоящего времени изучение значимых факторов риска развития ОНМК у онкологических пациентов продолжается. В некоторых случаях неврологический дефицит своевременно не выявляется, что может быть связано с тяжестью состояния по основному заболеванию, наличием нежелательных эффектов со стороны других органов и систем на фоне проводимой мультимодальной терапии. Недооценка тяжести неврологического статуса или наличие противопоказаний для проведения МРТ по тяжести состояния приводит к запоздалому диагнозу инсульта. Также до настоящего времени отсутствуют рекомендации по проведению МРТ головного мозга и МР-ангиографии до начала терапии ЗНО и кратности последующих исследований в зависимости от наличия возможных факторов риска.

С другой стороны, для неврологов значительную проблему представляет криптогенный инсульт, частота которого оценивается до 26–40% пациентов [14]. Классификация «криптогенный» инсульт означает, что причина не была идентифицирована, несмотря на детальное расследование. В настоящее время в литературе обсуждается связь между злокачественными новообразованиями и неизвестными механизмами, ведущими к инсульту. Данные свидетельствуют о том, что рак прямо или косвенно ответственен за инсульт у определенной подгруппы пациентов (в отличие от просто сосуществующих с сосудистыми факторами риска). Клиницисты должны рассмотреть возможность скрининга скрытого ЗНО в подгруппе криптогенного инсульта у пациентов отдельных подгрупп. Подход должен отличаться в зависимости от возраста, клинической презентации и связанной с ней факторами риска. Для каждого клинициста существуют так называемые «красные флаги» при клинических проявлениях ОНМК, которые требуют расширенного диагностического поиска, включая онкологический.

Заключение

Изучение проблемы поражения церебральных сосудов при опухолях / ЗНО у детей и подростков в Центре только началось. Но из полученных первоначальных результатов видно, что нарушения мозгового кровообращения у онкологических пациентов не редкость и требуют особой осторожности врачей для своевременной диагностики, выявления факторов риска и, по возможности, проведения вторичной профилактики, как на этапе активного лечения, так и в отдаленном периоде.

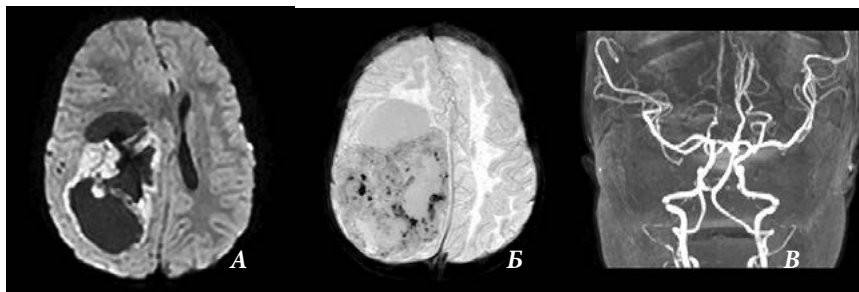


Рис. 1. Пациентка 1 года с анапластической эпендимомой правого полушария мозга. МРТ головного мозга задних отделах правого большого полушария мозга, определяется массивное новообразование кистозно-солидного строения (А). Размер — 61 x 79 x 65 мм. В структуре солидного компонента дифференцируются множественные патологические сосудистые сплетения, анастомозирующие с оболочечными венами (В), и ветвями пСМА, а также отложения гемосидерина (Б). Накопление контраста в солидном компоненте интенсивное, неравномерное. МРТ головного мозга: А — DWI, Б — SWI, В — 3DTOF

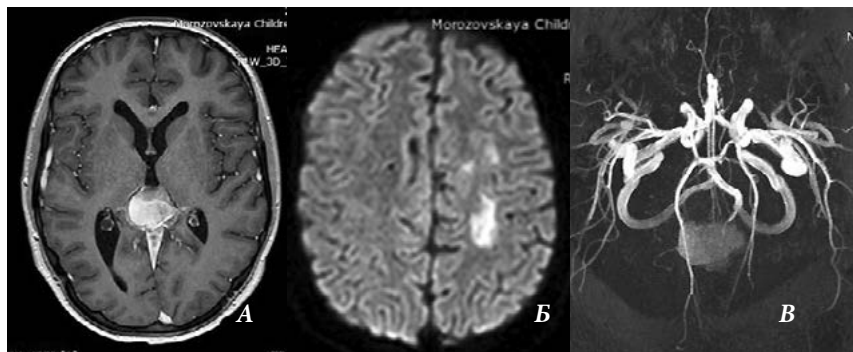


Рис. 2. Артериальный ишемический инсульт у ребенка с пинеобластомой на фоне терапии. Остро возникший правосторонний гемипарез. МРТ картина — зона цитотоксического отека соответствующая бассейну левой средней мозговой артерии. МРТ головного мозга: А — T2FLAIR, Б — DWI, В — 3DТOF



Рис. 3. Пациент 5 месяцев. Миелоидная саркома, эритробластический вариант с множественным поражением костей черепа, интракраниальным и экстракраниальным распространением. КТ головного мозга (А, Б, В) — массивное субарахноидальное кровоизлияние с геморрагическим пропитыванием кортикальных и субкортикальных отделов теменных и затылочных долей с обширной зоной перифокального отека; признаки отека вещества мозга, геморрагического очага на уровне правой лобной доли, признаки поперечной дислокации структур мозга. На уровне левой теменной кости и левой половины затылочной кости появились деструктивные изменения с периостальной реакцией

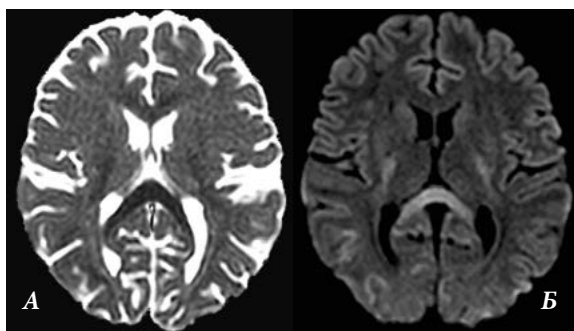


Рис. 4. Пациент 10 лет с острым миелоидным лейкозом и синдромом цитотоксического отека мозолистого тела. МРТ головного мозга: МР-признаки цитотоксического отека в мозолистом теле («знак бумеранга») МРТ головного мозга: А — АСD, Б — DWI

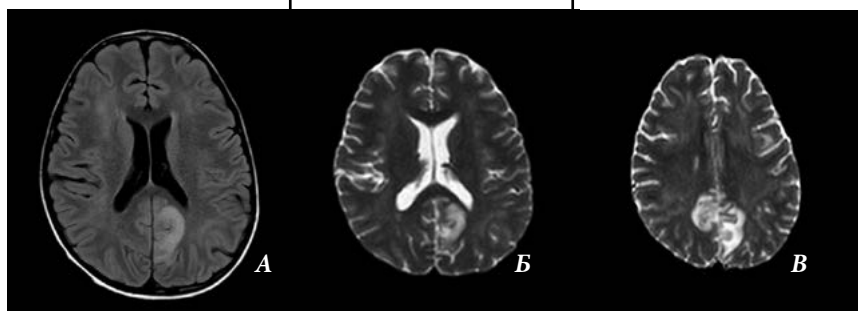


Рис. 5. Пациент 8 лет с острым лимфобластным лейкозом. Острый гемиклонический судорожный приступ. Задняя обратимая энцефалопатия (PRES синдром). А — DWI, Б — FLAIR, В — DWI

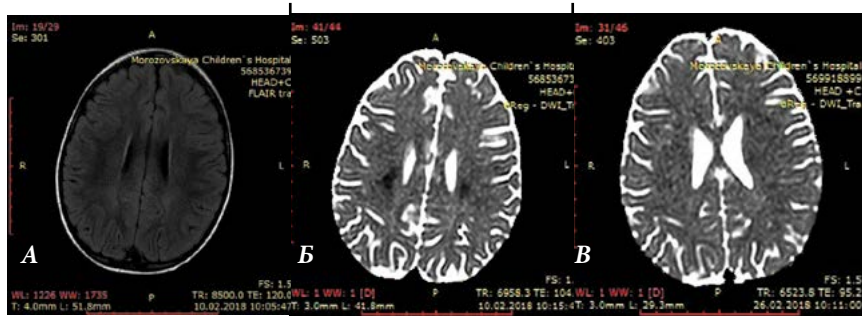


Рис. 6. Пациентка 4 лет с острым лимфобластным лейкозом. Повторные пароксизмы мигреноподобной головной боли, онемения и слабости руки, со сменой сторон. Лейкоэнцефалопатия с инсультоподобным течением. МРТ головного мозга: А — FLAIR, Б — DWI, В — DWI через 16 дней от последнего пароксизма

Литература

1. AprilD, Lall N, Steven A. Stroke-Like Migraine Attacks After Radiation Therapy Syndrome. *Ochsner Journal* 20:6–9, 2020
2. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1137–1142. doi: 10.1111/j.1468–2982.2006.01184.x
3. Bowers DC, Mulne AF, Reisch JS, et al. Nonperioperative strokes in children with central nervous system tumors. *Cancer*. 2002; 94(4):1094–1101. [PubMed: 11920480]
4. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J ClinOncol*. 2006; 24:5277e5282. 5. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Heal
5. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216–2222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804111>. doi: 10.1182/blood-2006-04-015511.
6. Chau LQ, LevyML, Crawford JR. Delayed Radiation-Induced Stroke Mimics Recurrent Tumor in an Adolescent With Remote History of Low-Grade Brainstem Glioma *Pediatric Neurology* 98 (2019) 87e88
7. Dardiotis E, Aloizou A-M, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis AP, Brotis AG, Aschner M, GozesI, Bogdanos DP, Spandidos DA, Mitsias PD, Tsatsakis A. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (review). *International journal of oncology* 54: 779–796, 2019
8. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, Dowling MM, Tan M, Rafay MF, et al. Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood. *Stroke*. 2016;47. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011173
9. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64:16–35. [PubMed: 3965856]
10. Gastelum, E., Sear, K., Hills, N., Roddy, E., Randazzo, D., Chettout, N., Hess, C., Cotter, J., Haas-Kogan, D. A., Fullerton, H., & Mueller, S. (2015). Rates and characteristics of radiographically detected intracerebral cavernous malformations after cranial radiation therapy in pediatric cancer patients. *J Child Neurol*, 30(7), 842–849. <https://doi.org/10.1177/08833073814544364>
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER cancer statistics review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 3. Available from: <http://seer.cancer.gov/csr/1975–2010/>

12. Hashem H, Muhsen BA. Hyperleukocytosis-induced stroke and tonsillar herniation: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Sep3;70:102776. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102776. PMID: 34540210; PMCID: PMC8441068.
13. Katz JM, Segal AZ. Incidence and etiology of cerebrovascular disease in patients with malignancy. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(4):280–8.
14. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001; 32:2735–2740. [PubMed: 11739965]
15. Mueller S, Fullerton HJ, Stratton K, Leisenring W, Werthers WE, Stovall M, Armstrong ET, Goldsby RE, Packer RJ, SklarCh.A, Bowers DC, Robinson LL, Krull KP. Radiation, Atherosclerotic Risk Factors, and Stroke Risk in Survivors of Pediatric Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, Volume 86, Issue 4, 15 July 2013, Pages 643–648
16. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A children's oncology group report. *Neurology*. 2009; 73(22):1906–1913. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c17ea8. [PubMed: 19812380]
17. Noje C, Cohen R, Jordan LC. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. *Pediatr Neurol*. 2013 October; 49(4): 237–242. doi10.1016/j.pediatrneurol.2013.04.009
18. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology* 2010;74(6):494–501.
19. Nordstrom M, Feltonb E, Sear K, Tamrazi B, Torkildson J, Gauvain K, Haas-Kogan DA, Chen J, Del Buonob B, Banerjee A, SamuelD, Saloner D, Bing Tian, Roddy E, HessCh, Fullerton H, Mueller S. Large vessel arteriopathy after cranial radiation therapy in pediatric brain tumor survivors] *Child Neurol*. 2018 April; 33(5): 359–366. doi:10.1177/0883073818756729.
20. Packer RJ, Rorke LB, Lange BJ, Siegel KR, Evans AE. Cerebrovascular accidents in children with cancer. *Pediatrics*. 1985; 76(2):194–201. [PubMed: 3860796]
21. Ruixue Huang, Yao Zhou, Sai Hu, Guofeng Ren, Fengmei Cui, Ping-Kun Zhou. Radiotherapy Exposure in Cancer Patients and Subsequent Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. published: 15 March 2019 doi: 10.3389/fneur.2019.00233
22. Sun L, Linds A, Sharma M, Rafay M, Vadivelu S, Lee S, Brandão LR, Appavu B, Estep JH, Hukin J, Hassanein SMA, Chan A, Beslow LA, the International Pediatric Stroke Study Group Cancer and Tumor-Associated Childhood Stroke: Results From the International Pediatric Stroke Study *Pediatr Neurol* 2020 Oct;111:59–65. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.06.002. Epub 2020 Jun 10.
23. Sun L.R. & Cooper S. (2018). Neurological complications of the treatment of

- pediatric neoplastic disorders. *Pediatr Neurol*, 85, 33–42. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.05.011.
24. Sciubba D. M., Gallia G. L., Recinos P, Garonzik I. M. & Clatterbuck R. E. (2006). Intracranial aneurysm following radiation therapy during childhood for a brain tumor: case report and review of the literature. *J Neurosurg*, 105(2), 134–139. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.105.2.134>
 25. Threlkeld ZD, Scott BJ. Neuro-Oncologic Emergencies. *Neurol Clin*. 2021 May;39(2):545–563. doi: 10.1016/j.ncl.2021.01.012. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33896532.
 26. Tibusek D, Natesirinilkul R, Sun LR, Wasserman BA, Brandão LR, deVeber G. Severe cerebral vasospasm and childhood arterial ischemic stroke after intrathecal cytarabine. *Pediatrics*. 2016;137(2): e20152143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787046>. doi: 10.1542/peds.2015–2143.
 27. Zadeh C, AlArab N, Muwakkit S, Atweh LA, Tamim H, Makki M, Salhab HA, Hourani R. Stroke in Middle Eastern children with cancer: prevalence and risk factors. *BMC Neurol*. 2022 Jan 18;22(1):31. doi: 10.1186/s12883–022–02556-x. PMID: 35042459; PMCID: PMC8764852.

ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЗАДЕРЖЕК ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Л. Г. Хачатрян, Д. Е. Вадиян

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Известно, что в настоящее время в Российской Федерации насчитывается около 2 млн детей с ограниченными возможностями, из них 700 тыс. детей (2%) имеют оформленную инвалидность. Лидирующие позиции в течение последних 10 лет удерживают психическая или неврологическая инвалидность (более 25%) [1, 3, 5]. В структуре неврологических патологий значимое место занимают последствия перинатального поражения ЦНС. Успехи перинатальной реанимации, широкое внедрение экстракорпорального оплодотворения, а также расширение границ перинатального периода с 22-й недели гестации до 7 дня жизни ребенка, привели к увеличению детей с различными видами задержек моторного и психоречевого развития. По данным лонгитюдных зарубежных и отечественных исследований показана высокая частота формирования тяжелых дефицитов неврологического и соматического статуса и необходимость ранней и комплексной абилитации этой когорты детей [13, 17, 18, 21]. Патогенез гипоксически-ишемического воздействия связывают с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушением метаболизма глюкозы и аминокислот (накопление глутамата), а также инициацией перекисного окисления липидов, приводящего к накоплению молочной кислоты (ацидоз) и образованию супероксид-анион радикала, ведущего к гибели нейронов (отек, взбухание, вакуолизация, лизис и некроз). В последние годы также большое внимание уделяется механизму патологического апоптоза, т.е. гибели нейронов, запрограммированной суицидальными генами, реализующимися через внутриклеточные белки p53, p54 (танатины) [17, 18, 21].

По результатам диффузионно-взвешенного МРТ паттерн повреждения мозга у доношенных и недоношенных детей разный. У доношенных больше страдают структуры головного мозга, имеющие высокий уровень метаболизма: кортикальные нейроны и нейроны базальных ядер, таламус, субкортикальное белое вещество, гиппокамп и зоны, прилегающие к кортикоспинальному тракту. У недоношенных в острой стадии в перивентрикулярном пространстве определяются очаговые или многоочаговые поражения со сниженной плотностью, внутрижелудочковые кровоизлияния, в подострой стадии — перивентрикулярные кисты, в поздней стадии — расширение боковых желудочков (викарная постатрофическая гидроцефалия) [5, 10, 11, 17].

Для клинической оценки последствий перинатального поражения применяют функциональную шкалу, которая позволяет оценить уровень крупной и мелкой моторики, когнитивную сферу и эмоционально-поведенческие нарушения.

Важное значение имеет применение маркеров клинично-параклинической оценки тяжести поражения нервной системы, которые включают в себя, помимо оценки психомоторного развития, определение нейроиммунологических показателей: антител к фактору роста нерва и лейкоцитарной эластазы нейтрофилов, проведение электронейромиографического исследования и осмотра нейроофтальмолога. Комплексная диагностика с применением критериев органического поражения нервной системы позволяет своевременно выделить когорту детей, находящихся в зоне риска по формированию психоневрологической инвалидности. К этим критериям относятся:

- инфекционный генез перинатального поражения нервной системы (ППНС);
- мышечная гипотония;
- высокий уровень лейкоцитарной эластазы с инкрементами антител к фактору роста нерва;
- нейроморфологические: расширение межполушарной щели больше 9 мм, вентрикуломегалия более 20 мм; субатрофия и кавитация мозгового вещества;
- надсегментарное и невральное (задержка миелинизации) нарушение моторной интеграции;
- спазм артерий на глазном дне, анизокория и расходящееся косоглазие, субатрофия зрительных нервов [9].

Применение нейроиммунологических маркеров также позволяет выделить детей с врожденной генетической патологией, так называемых «масок перинатальной патологии»: псевдо-TORCH синдром Айкарди — Гутьереса, синдром Вильямса, различные хромосомные нарушения. Исходы ППНС делятся на две большие группы: функциональные (задержки психоречевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, невротические нарушения, когнитивные дисфункции) и органические (детский церебральный паралич, структурная эпилепсия, умственная отсталость) [2, 14, 15, 19, 22, 23].

Наиболее сложным и важным вопросом является коррекция перинатальных нарушений. Многие препараты, применяемые при лечении этих расстройств, используются off label, только при наличии подписанного информированного согласия родителей. Многолетний опыт использования этих лекарственных средств показал их высокую активность и безопасность.

Препараты можно условно разделить на несколько групп:

- антиоксиданты: этилметилгидроксипиридина сукцинат, убихинон композитум, коэнзим композитум;
- сосудистые препараты: винпоцетин, танакан, никотинол гамма-аминобутиридаатид (пикамилон), циннаризин, дигидроэргокриптин + кофеин;
- противовоспалительные препараты: траумель;
- метаболические и ноотропные препараты: актовегин, мильгамма, нейромультивит, аскорутин, ацетиламиносукцинатаатид, левокарнитин, церебрум композитум Н, гопантнатаатид, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-

пролил-глицил-пролин, аминокенилбутирикацид, оксопирролидинацетамид [2, 4, 6, 7, 8, 12, 18].

Препаратами первого ряда являются траумель и убихинон композитум, который чередуют с церебрум композитум Н и коэнзим композитум в возрастных дозировках до 15–20 инъекций. Это сочетание позволяет нивелировать последствия метаболической катастрофы в нейроне и повысить репаративную активность и спраутинг нервной ткани [12].

Помимо медикаментозной терапии также применяют методы физической абилитации и аппаратное лечение: метод Томатиса, биоакустическая коррекция (БАК), микрополяризация головного мозга, занятия на платформе Галилео. Метод Томатиса — это нейросенсорная звуковая стимуляция, т.е. система тренировки, созданная для повышения качества слухового восприятия. Основной принцип работы метода Томатиса заключается в сенсорно-звуковом стимулировании. Биоакустическая коррекция (БАК) — это метод аппаратно-программной диагностики и лечения, представляющий собой акустическую стимуляцию звуками, частотно-временная структура которых сформирована на основании собственной активности мозга. Микрополяризация — представляет собой воздействие на клетки головного мозга посредством малого постоянного тока не более 1 мА [7].

Комплексный подход с применением лекарственной, физической и аппаратной терапии позволяет значительно сократить сроки лечения, улучшить прогноз этих пациентов, а также предотвратить формирования психоневрологической инвалидности.

Литература

1. Батышева Т.Т. Методические рекомендации. № 26 (2015г).— Москва, 62 стр.
2. Борисова М.Н., Пантелеева М.Н., Лобов М.А., Осипова О.В., Мятчин П.С. Психовегетативные синдромы с преобладанием расстройств астенического круга у детей: эффективность монотерапии препаратом «Когитум». МОНИКИ, 2009.
3. Гузева В.И. Детская неврология. Клинические рекомендации, выпуск 3. Москва, Специальное издательство медицинских книг, 2015–332
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель®С раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический РУ П N011686/04 от 16.07.2010
5. Мелашенко Т.В., Поздняков А.В. Нейровизуализация головного мозга у доношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Клинический случай. — — 2016. — с 157–161. -Санкт-Петербург
6. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. О применении ацетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии. Научный центр здоровья детей РАМН, Москва // Вопросы современной педиатрии 2008. Т. 7. № 3
7. Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В., Каминский И.В., Вадьян Ф.В. Задержки психоречевого развития у детей: современные представления проблемы и ее коррекция. Детская и подростковая реабилитация. 2021. № 2 (45). С. 27–35
8. Трепилец В.М., Быкова О.В., Хачатрян Л.Г. Применение препарата когитум у детей с детским церебральным параличом и нарушением речи. Нервные болезни.— 2021. № 1. С. 39–45
9. Хачатрян Л.Г., Ключник Т.П., Касанабе Е.В., Максимова М.С. Клинико-параклинические маркеры тяжести поражения нервной системы перинатального генеза у детей. Давиденковские чтения. 2018. Под редакцией проф. С.В. Лобзина. -с 421–422.
10. Шимченко Е.В, Клещенко Е.И. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозировании исхода перинатального гипоксического поражения мозга у детей.— Педиатрия — 2020. Т. 99.— № 1
11. BartoszKossowski, Katarzyna Chyl, Agnieszka Kacprzak, Piotr Bogorodzki & Katarzyna Jednoróg. Dyslexia and age related effects in the neurometabolites concentration in the visual and temporo-parietal cortex // Scientific
12. Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel®S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis, J Musculoskelet Res 2004;8(2–3):119–128.

13. Corisola et al. Mechanisms of Brain Injury of the Premature Baby. *Medicina*.2019.— 10–14. Vol.3
14. Elysee T.M. Hile et all. Functional Outcomes and Participation in Young Adulthood for Very Preterm and Very Low Birth Weight Infants: The Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 Years of Age.— *Pediatrics*. 2009.— 120 (3) p.587–95
15. Elysee et all. Prevalence and Independent Risk Factors for Hearing Loss in NICU Infants.— *Acta Paediatrica*.— 2007.— 96 (8)- p. 8–115
16. Disdier C, Stonestreet BS. *J Neurosci Res*. 2020 Feb 14. doi: 10.1002/jnr.24590. [Epub ahead of print] Review
17. Hiroyuki Kidokoro et al. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis *Paediatrics*.—34 (2), e444–53.— Aug 2014
18. J. B. de Vis et al. Magnetic Resonance Imaging Based Noninvasive Measurements of Brain Hemodynamics in Neonates: A Review.— *Pediatrics Res*.—80(5), 641–650.— 2016
19. F. Groenedal. L.S. Vries. Fifty Years of Brain Imaging in Neonatal Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia.— *Pediat.Res*.— 81(1–2).150–155.— 2017
20. doi: 10.1016/j.redox.2017.03.011Torres-Cuevas I, et al. Hypoxic-ischemic-related cerebrovascular changes and potential therapeutic strategies in the neonatal brain. Epub 2017 Mar 12.
21. *Redox Biol*. 2 Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. Aug;12:674–681p.
22. *Reports*. 2019. 9:5096. | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41473-x>
23. Van der Schaaf M.E.et al. Prefrontal Structure Varies as a Function of Pain Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome // *Biol Psychiatry*. 2017 (Feb 15). Vol. 81. N. 4. P. 358–365.

Траумель® С – биорегуляционный препарат многоцелевого действия с доказанной эффективностью для разрешения воспаления^{1,2}



Reg. Номера: П N011686/01, П N011686/04, П N011686/03, П N011686/02.

1. Porozov S, et al. Clin Dev Immunol 2004;11(2):143–49. Wolfarth B, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29(suppl 2):1–2.
2. Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Журавлева М.В., Зоткин Е.Г. От эмпирических результатов клинической эффективности к доказательствам противовоспалительного действия Траумель® С in vitro и in vivo //Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 14–18.

ООО «Хеель РУС» 125040, г. Москва,
Ленинградский проспект, дом 15, стр.12,
этаж 3, помещение IV, комнаты №№2-4.
www.traumeel.ru

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИЕЙ: СВЯЗЬ С СУИЦИДАЛЬНОСТЬЮ

Н. И. Войнова¹, М. С. Зинчук¹, Г. В. Кустов¹, С. Б. Попова¹, Р. Г. Акжигитов¹,
А. С. Аведисова²

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

² — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Депрессия — это распространённое психическое расстройство с высоким риском рецидивирующего течения, которое ассоциировано со снижением качества жизни, меньшими академическими и профессиональными достижениями, а также сниженной, по сравнению с популяционными показателями, продолжительностью жизни (Üstün et al., 2004; Зинчук и др., 2016). Согласно данным консорциума Global Burden of Disease, депрессия является одной из ведущих причиной нетрудоспособности в мире (Murray, Lopez, 1996). По данным ряда исследований депрессивное расстройство является источником большего бремени для системы здравоохранения, чем такие болезни как ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит и сахарный диабет (Egede, 2008). По данным Institute of Health Metrics and Evaluation около 280 миллионов человек в мире страдает депрессией (составляет приблизительно 3,8% населения планеты) (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2019). При этом число зарегистрированных случаев депрессии может существенно отличаться между странами, варьируя в диапазоне от 2 до 21% (на протяжении жизни) (Gutiérrez-Rojas et al., 2020).

Депрессия относится к числу психических расстройств с наивысшим риском развития суицидального поведения. Ежегодно более 700000 человек умирают в результате самоубийства, что составляет 1,4% преждевременных смертей в мире (Bachmann, 2018). Глобально самоубийство является четвертой причиной смерти в группе молодых взрослых (15–29 лет) (World Health Organization, 2021). По данным исследований, более 50% лиц, совершающих самоубийство, имеют первичный диагноз депрессии, при этом количество недиагностированных случаев депрессии среди совершающих самоубийство может достигать трети случаев (Bachmann, 2018; Reddy, 2010). Даже среди пациентов, проходивших стационарное лечение депрессии, около 4% пациентов в дальнейшем совершают самоубийство (U. S. Department of Health and Human Services, 2014).

Риск совершения самоубийства неодинаков у пациентов с депрессией. Он выше среди мужчин и лиц старшей возрастной группы, а также при некоторых коморбидных соматических и психических расстройствах (Bachmann, 2018; Hirschfeld, Russell, 1997). Многими исследованиями подтвержден высокий

суицидальный риск у пациентов с депрессией, страдающих зависимостью от психоактивных веществ (Madrigal de León et al., 2019) и расстройствами личности, в особенности пограничного типа (Kulacaoglu, Kose, 2018). В то же время, влияние некоторых коморбидных психических расстройств на риск развития суицидального поведения у больных с депрессией в настоящее время изучено недостаточно.

Известно, что расстройства пищевого поведения часто сопровождаются нарушениями настроения. По данным National Institute of Mental Health от 50% до 75% людей, страдающих РПП, испытывают симптомы депрессии. Так, по данным исследований, большое депрессивное расстройство (БДР) встречается в 42% случаев нервной анорексии, 70,7% — булимии и 46,6% — компульсивного переедания (National Institute of Mental Health, 2021). Некоторые исследования показали, что расстройства приема пищи ассоциированы с повышенным суицидальным риском (Fennig, Hadas, 2010). Так, суицид является второй по распространенности причиной смерти среди людей, страдающих от нервной анорексии, а распространенность суицидальных мыслей и попыток в целом значимо выше, чем в популяции (Pompili et al., 2004; Smith et al., 2018; Войнова и др., 2021). Также на выборке пациентов с непсихотическими психическими расстройствами была показана связь между наличием РПП и формированием несуйцидального самоповреждающего поведения (НССП) (одного из наиболее значимых факторов перехода от суицидальной идеации к совершению попытки) (Zinchuk et al., 2020; Zinchuk et al., 2020b; Зинчук и др., 2019). При этом недостаточно изученным остаётся вопрос влияния РПП на суицидальность именно у пациентов с БДР. Кроме того, большинство исследований в данной области были проведены на Североамериканской и Европейских выборках, имеющих существенные этнокультуральные отличия от Российской популяции.

Целью настоящего исследования является оценка влияния коморбидного расстройства пищевого поведения на суицидальность пациентов с униполярной депрессией.

Пациенты и методы

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ с 29.12.2020 по 29.12.2021. В качестве психометрических методов оценки использовались следующие инструменты: русскоязычные версии Международного нейропсихиатрического интервью MINI (The Mini International Neuropsychiatric Interview — MINI (v 7.0.2)) (Sheehan et al., 1998), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory — BDI) (Beck et al., 1961), шкала ситуативной и личностной тревоги Спилбергепа (State and Trait Anxiety Inventory — STAI) (Spielberger et al., 1968), краткая шкала оценки психического статуса (The Mini-Mental State Examination — MMSE) (Folstein et al., 1975).

Критериями включения в исследования были: депрессивный эпизод по MINI (версия 7.0.2), достаточная лингвокультуральная компетентность для заполнения опросников и прохождения интервью, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения были: гипоманиакальный, маниакальный или смешанный эпизод на протяжении жизни по результатам интервью MINI, неаффективные психотические расстройства в анамнезе, текущее психотическое расстройство, когнитивный уровень ниже 24 по MMSE.

Континуальные переменные сравнивались с помощью теста Манна — Уитни, а категориальные с использованием теста Хи-квадрат Пирсона.

При разработке дизайна исследования авторы придерживались этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (World Medical Association, 2013). Дизайн исследования был одобрен локальным комитетом по научной этике ГБУЗ НППЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 1605 пациентов с БДР в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст $46,9 \pm 15,1$ лет). Большая часть пациентов имела женский пол при рождении (78,26%). По семейному статусу распределение оказалось следующим — в браке состояла большая часть пациентов (39,13%), не состояли в отношениях 22,37%, доля находившихся в разводе — 21,31%, вдовствующих — 10,84%, 6,36% пациентов сообщили, что состоят на момент осмотра в незарегистрированных отношениях. Большинство пациентов, принявших участие в исследовании, имели высшее образование 50,09%, среднее специальное образование имели 29,28%, 10,4% — неоконченное высшее образование, 8,91% получили полное школьное образование, 1,31% пациентов не окончили школу.

В отношении трудовой занятости в исследуемой группе пациенты распределились следующим образом: работающие — 33,02%, без определенных занятий — 31,9%, на пенсии — 30,72%, учащиеся — 4,36%.

Среди пациентов с БДР, РПП были выявлены у 80 человек (4,98%, 95% CI 4,02–6,16). При этом распространённость нервной анорексии составляла 0,37% (95% CI 0,17–0,81), булимии — 1,18% (95% CI 0,76–1,84) и компульсивного переедания 3,86% (95% CI 3,03–4,92).

Пациентов с БДР и РПП отличал более молодой возраст (средний возраст $32,6 \pm 13,81$ vs $47,66 \pm 14,81$ ($p \leq 0,001$)). Участники также различались по полу: среди пациентов с РПП женщин оказалось значимо больше, чем мужчин (78,26% vs 21,74% ($p \leq 0,001$)). Кроме того, пациенты с БДР и РПП значимо реже состояли в официальном браке, а их уровень образования был выше ($p < 0,001$).

У пациентов с БДР и РПП значимо чаще выявлялись такие коморбидные психические расстройства как агорафобия (18,75% vs 10,56% ($p = 0,022$)), социальная фобия (16,25% vs 7,93% ($p = 0,009$)), обсессивно-компульсивное расстройство

(15% vs 8,07% ($p = 0,029$)), посттравматическое стрессовое расстройство (10% vs 4,72% ($p = 0,034$)) и диссоциальное расстройство личности (28,75% vs 7,34% ($p \leq 0,001$)).

Пациентов с РПП отличали более высокие баллы по шкале депрессии Бека ($30,85 \pm 6,76$ vs $27,61 \pm 7,98$ ($p \leq 0,001$)) и шкале оценки личностной тревоги Спилбергера ($63,03 \pm 9,78$ vs $58,66 \pm 9,28$ ($p \leq 0,001$)), при этом значимых отличий между группами по шкале ситуативной тревоги выявлено не было ($60,3 \pm 10,1$ vs $59,9 \pm 9,8$ ($p = 0,653$)).

Среди пациентов, имевших РПП, значимо большее количество лиц практиковало НССП в предшествующие 12 (28,75% vs 7,34%, $p \leq 0,001$). При оценке суицидального риска по модулю «Суицидальность» MINI было выявлено, что пациенты с БДР и РПП значимо чаще на момент осмотра имели средний (10% vs 4,85% ($p \leq 0,001$)) и высокий (30% vs 11,74% ($p \leq 0,001$)) риск совершения самоубийства.

Выводы

Пациенты с БДР и коморбидными РПП имеют существенные отличия в социодемографическом и клиническом профилях. Данных пациентов отличают более высокие уровни личностной тревоги и депрессии. Наличие РПП при БДР ассоциировано с текущим НССП и более высоким суицидальным риском.

Литература

1. Войнова Н.И., Зинчук М.С., Кустов Г.В., Акжигитов Р.Г., Аведисова А.С. (2021). Самоповреждающее поведение у пациенток с различным возрастом дебюта расстройств пищевого поведения. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста (pp. 153–157).
2. Зинчук М.С., Аведисова А.С., Гехт А.Б. (2019). Несуицидальное самоповреждающее поведение при психических расстройствах непсихотического уровня: эпидемиология, социальные и клинические факторы риска. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 119(3), 108. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119031108>
3. Зинчук М.С., Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Аведисова А.С., Акжигитов Р.Г., Гришкина М.Н. (2016). Биологические основы суицидального поведения. Журнал Неврологии и психиатрии Им. СС. Корсакова, 116(8), 94. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168194-101>
4. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry 2004; 184: 386–392.
5. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy — lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 1996; 274: 740–743.
6. Egede LE. Depression: greater effect on overall health than angina, arthritis, asthma or diabetes. Evid Based Ment Health 2008; 11: 57.
7. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (2019).
8. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. Brazilian J Psychiatry 2020; 42: 657–672.
9. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 1425.
10. World Health Organization. Depression, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (2021, accessed 9 August 2022).
11. Reddy MS. Depression: The Disorder and the Burden. Indian J Psychol Med 2010; 32: 1–2.
12. U.S. Department of Health & Human Services. Does depression increase the risk for suicide?, <https://www.hhs.gov/answers/mental-health-and-substance-abuse/does-depression-increase-risk-of-suicide/index.html> (2014, accessed 9 August 2022).
13. Hirschfeld RMA, Russell JM. Assessment and Treatment of Suicidal Patients. N Engl J Med 1997; 337: 910–915.
14. Madrigal de León EA, Astudillo-García CI, Durand-Arias S. Depression,

- Substance Abuse, and Suicide Risk: A Rising Problem. *Addict Disord Their Treat* 2019; 18: 99–104.
15. Kulacaoglu F, Kose S. Borderline Personality Disorder (BPD): In the Midst of Vulnerability, Chaos, and Awe. *Brain Sci* 2018; 8: 201.
 16. National Institute of Mental Health. Eating Disorders, <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/eating-disorders> (2021, accessed 9 August 2022).
 17. Fennig S, Hadas A. Suicidal behavior and depression in adolescents with eating disorders. *Nord J Psychiatry* 2010; 64: 32–39.
 18. Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol* 2018; 22: 63–67.
 19. Pompili M, Mancinelli I, Girardi P, et al. Suicide in anorexia nervosa: A meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2004; 36: 99–103.
 20. Zinchuk M, Beghi M, Beghi E, et al. Non-Suicidal Self-Injury in Russian Patients with Suicidal Ideation. *Arch Suicide Res* 2020; 1–25.
 21. Zinchuk M, Lavrisheva A, Avedisova A, et al. Factors associated with eating disorders in nonpsychotic patients with suicidal ideation. *Eur Psychiatry* 2020; 63: S128.
 22. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998, pp. 22–33.
 23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
 24. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, et al. State-trait-anxiety-inventory for adults self-evaluation questionnaire STAI form Y-1 nad form Y-2. 1968; 5.
 25. 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; 12: 189–198.
 26. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA* 2013; 310: 2191.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС

ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ БЕЗ ГРАНИЦ

- **Эффективность короткого курса: 75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет^{1,2}**
- **Восстановление числа лимфоцитов после завершения приема^{1,3}**
- **Легкий мониторинг и удобство пероральной формы⁴⁻¹¹**

СИЛЬНЫЙ. НАДЕЖНЫЙ. УДОБНЫЙ**

1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168–174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594–1604. 3. Giovannoni G et al. N Engl J Med. 2010;362(5):416–426 [and suppl]. 4. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157–167. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Мавенкклад®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Теквифер®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиланья®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Тазисор®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Оубавес®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Абджио®. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрадо®.

ПРИМЕЧАНИЯ: * МАВЕНКЛАД® (кларидин) в таблетках предназначен для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным клиническими и радиологическими исследованиями.

** Максимальная длительность курса лечения – 20 дней пероральной приема в первые два года, без необходимости приема препарата в последующие два года. Под «легким мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на декабрь 2021 года.

Сокращённая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенкклад®

МАВЕНКЛАД® (кларидин). Регистрационный номер: ПП-006577. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларидину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кларидином и иммунокомпримитированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; идиосинкрзия; беременность; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе отививированными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторы транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. **Способ применения и дозы.*** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая суммарная доза** препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 175 мг/кг в 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® – $\geq 0,8 \times 10^9$ /л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. **Особые группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие*, опоясывающая герпетическая сыпь, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алоpecia, лимфоцитоз, реакция гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфоцитозии, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кларидином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кларидином (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Гематологический мониторинг.** Число лимфоцитов должно определяться перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9$ /л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. **Опоясывающая герпетическая сыпь.** Сeroантитела к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кларидином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнито-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендуется пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни трансаминаз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникли клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует немедленно полностью прекратить прием препарата и сообщить билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контроль зрения у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переливание крови. Рекомендуется консультация специлиста-гематолога. Смена терапии, переход с других препаратов на кларидин и с кларидина на другие препараты. У пациентов, получающих ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний приведен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пакет картонный). Крайняя в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Ваволова, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. * Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 03 июня 2021. Соответствует CCDS guideline в 11.1. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

**ГЛАВА III.
ВОПРОСЫ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ**

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ РАЗВИТИЯ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ СО СПАЙК-ВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИЕЙ ВО СНЕ (DEE-SWAS) И ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ СО СПАЙК- ВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИЕЙ ВО СНЕ (EE-SWAS)

Е. Д. Белоусова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
им. акад. Ю. Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Влияние эпилептиформных (синоним межприступных) разрядов на когнитивные функции в детском возрасте обсуждается давно, но полной ясности и однозначных решений в этой проблеме нет. Практически каждый детский невролог в своей практике сталкивается с необходимостью определения значимости эпилептиформной (синоним — межприступной) активности на электроэнцефалограмме у ребенка с нарушением когнитивных функций. Если данная эпилептиформная активность (как правило, она «массивная», то есть, разряды очень частые) является причиной когнитивных нарушений, то неизбежно встает вопрос о ее подавлении. Учитывая тот факт, что разряды на ЭЭГ менее чувствительны к антиэпилептическим препаратам (АЭП), чем эпилептические приступы, то попытки подавления эпилептиформной активности, носят, как правило, достаточно агрессивный характер: применяются варианты политерапии, в терапию включаются бензодиазепины и гормоны. Характер «массивной» эпилептиформной активности, приводящей к регрессу развития ребенка, зависит от возраста. В первые 2 года жизни — это варианты классической и модифицированной гипсаритмии, позже — паттерн диффузных медленных комплексов острая-медленная волна, характерных для синдрома Леннокса — Гасто и продолженная спайк-волновая активность сна. Изучение влияния эпилептиформной активности на когнитивные функции у детей привело к формированию концепции эпилептических энцефалопатий — состояний, при которых не только эпилептические приступы, но и эпилептиформные разряды способствуют развитию когнитивных и поведенческих расстройств. Концепция чрезвычайно важна в выборе тактики терапии и в соблюдении сроков ее назначения («чем раньше, тем лучше»).

История описания и эволюция терминологии

Если синдром Веста (современное название синдром инфантильных спазмов) и синдром Леннокса — Гасто как эпилептические энцефалопатии известны достаточно давно и хорошо изучены, то эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне в мире стали заниматься сравнительно недавно. Ассоциация между «биоэлектрическим статусом» сна

и прогрессирующим когнитивным и речевым дефицитом была впервые описана в 1942 году (Kennedy A. et al., 1942). В 1957 году W.M. Landau и F.R. Kleffner описали синдром приобретенной афазии, ассоциированный с эпилептическими приступами (Landau W.M. et al., 1957). I. Rapin и соавт. в 1977 году добавили в описание такой важный симптом как вербальную слуховую агнозию (Rapin I. et al., 1977). Энцефалографический паттерн со значительной активацией разрядов во сне был назван «электрическим эпилептическим статусом сна» (английское сокращение ESES), и его ассоциация с когнитивным и речевым регрессом впервые была описана G. Patry, S. Lyagoubi и С. А. Tassinari в 1971 году (Patry G. et al., 1977).

Исторически ESES определялся как практически постоянная эпилептиформная активность, которая занимает более 85% медленноволнового сна, но стало ясно, что меньший процент активности также может быть ассоциирован со значительным регрессом когнитивных или поведенческих функций (Berg A. T. et al., 2010). Поэтому получил распространение термин «продолженная спайк-волновая активность», которая определялась при наличии спайк-волнового индекса в медленном сне как 50% и больше. Причем указывалось, что она может быть не только диффузной, но и региональной и, даже, фокальной (Scheltens-de Boer M., 2010). В литературе термины CSWS и ESES стали взаимозаменяемыми, и этот электрографический феномен часто упоминался как CSWS/ESES. I. S. Fernández и соавт. сравнили обсуждение в литературе концепции ESES/CSWS с вавилонской башней, ссылаясь на отсутствие четких критериев, различия терминологии и смыслов (Fernández I. S. et al., 2013). В 2022 году опять произошло изменение терминологии. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) предлагает заменить эти два термина «значительной активацией разрядов во сне» (в англ. языке — «spike and wave activation in sleep», сокращенно SWAS) (Specchio N. et al., 2022). Далее, чтобы не путать наших читателей, мы будем использовать именно этот термин, даже описывая те статьи, где в оригинале применялся термин CSWS или ESES. Подразумевается, что термин SWAS как электрофизиологический феномен должен постепенно заменить термины CSWS и ESES. Но понятно, что какое-то время все три термина могут использоваться в международной литературе одновременно, обозначая один и тот же нейрофизиологический феномен. Возможно, что введение более обтекаемого термина SWAS упростит явную путаницу с терминологией.

Вопросы терминологии всегда вызывают бурные дискуссии и бывают очень непростыми, особенно в тех ситуациях, когда много литературных источников с разными точками зрения, и большинство из них на английском языке. Терминология меняется очень быстро, иногда бывают расхождения в терминологии между нейрофизиологами и клиницистами; кроме того, существуют расхождения в переводе на русский язык. Так, D. V. Blinov (2022) в своем очень качественном и трудоемком переводе современной классификации эпилептических синдромов переводит «developmental encephalopathy» как «эволюционную

энцефалопатию» (Блинов Д. В., 2022). Нам же кажется более правильным термин «энцефалопатия развития». Безусловно вопросы терминологии требуют обсуждения и достижения некоего консенсуса. Быстрое изменение терминологии привело к тому, что в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у детей и взрослых» в описании нейрофизиологического феномена еще используются сокращения CSWS и ESES, а соответствующая энцефалопатия описывается как «эпилептическая энцефалопатия с CSWS» (рекомендации создавались раньше, чем были опубликованы соответствующие документы ILAE) (https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1).

К сожалению, следует отметить, что в окончательном документе ILAE, опубликованном в 2022 году в журнале «Эпилепсия», утрачена количественная характеристика пограничного спайк-волнового индекса равная 50%, что значительно затрудняет диагностику ниже описываемых эпилептических энцефалопатий (Specchio N. et al., 2022).

Энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (DEE-SWAS) и эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне (EE-SWAS)

Вместо существовавшего ранее эпилептического синдрома «Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне» ILAE предлагает нам диагностировать два синдрома: «Энцефалопатию развития и эпилептическую со спайк-волновой активацией во сне» (сокращ. DEE-SWAS от англ. Developmental and epileptic encephalopathy with SWAS) и «Эпилептическую энцефалопатию со спайк-волновой активацией во сне (сокращ. EE-SWAS от англ. «Epileptic encephalopathy with SWAS)» (Specchio N. et al., 2022). Оба этих синдрома представляют собой спектр состояний, для которых характерны различные комбинации когнитивного, речевого, поведенческого и двигательного регресса, ассоциированного со значительной активацией спайк-волновых разрядов во сне. DEE-SWAS и EE-SWAS имеют схожие клинические проявления и рекомендации по лечению. Необходимо уточнять наличие у ребенка специфических клинических проявлений, таких как слуховая агнозия, глобальный регресс поведения и моторных функций и негативный миоклонус. Это синдром должен заменить не только энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне, но и атипичную доброкачественную парциальную эпилепсию (синдром псевдо-Леннокса). Позиционируется, что синдром Ландау — Клеффнера является специфическим подтипом EE-SWAS, при котором регресс касается преимущественно речевого развития с приобретенной слуховой агнозией, и этот эпоним в описании этого состояния должен быть сохранен. Понятно, что для установления диагноза этих синдромов необходима ЭЭГ сна. EE-SWAS ставится пациентам с нормальным развитием до активации медленных (1,5–2 Hz) спайк-волновых разрядов в non-REM сон. DEE-SWAS развивается у пациентов с предшествующими нарушениям развития и определяется на

основе документированного ухудшения когнитивных, речевых, поведенческих и в двигательных функций в различных комбинациях (Specchio N. et al., 2022; Блинов Д. В., 2022).

Эпидемиология

Данные по распространенности и заболеваемости DEE-SWAS и EE-SWAS пока отсутствуют. Известно, что синдромы редкие и составляют около 0,5–0,6% всех эпилепсий в педиатрических территориальных центрах, и они одинаково часто наблюдаются у мальчиков и девочек (Eksioglu Y. et al., 2009; Singhal N. S., Sullivan J. E., 2013). Данные энцефалопатии являются прерогативой детского возраста, хотя есть и единичные описания развития подобной энцефалопатии у взрослых пациентов (Bensalem-Owen M.K., Fakhoury T. A., 2008).

Этиология

DEE-SWAS и EE-SWAS могут эволюционировать из возрастзависимых фокальных эпилепсий детства (эпилепсии с центротемпоральными разрядами или эпилепсии с вегетативными симптомами); то есть, имеет место атипичная эволюция этих фокальных эпилепсий со сложным механизмом наследования. К факторам риска развития SWAS при эпилепсии с центротемпоральными разрядами относятся раннее начало эпилепсии (до 4 лет), отсутствие позитивного эффекта от назначения антиэпилептических препаратов и наличие мультифокальных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ (Kramer U. et al., 2008). Именно поэтому при появлении новых типов приступов, поведенческих, познавательных или речевых нарушениях, а также частых синхронизированных эпилептиформных разрядах детям с генетическими фокальными эпилепсиями детства показано проведение ЭЭГ сна. Значительный блок составляют структурные фокальные эпилепсии. Считаются специфичными для значительной активации разрядов во сне повреждения таламуса и кортикальные мальформации, такие как перисильвиарная полимикрогирия (Kersbergen K. J. et al., 2013)

Некоторые случаи имеют моногенный тип наследования. Наиболее частая моногенная причина мутация в гене GRIN2A, который кодирует альфа-2-субъединицу N-methyl-D-Aspartate (NMDA) рецептора (Lesca G. et al., 2019). Патогенные варианты вызывают разной степени тяжести фенотипы DEE-SWAS (Lemke J. R. et al., 2013; Lesca G. et al., 2013)

Схематично эволюция EE-SWAS из других синдромов представлена на рисунке 1.



Specchio N, Wenzel EC, Schaffer E, Nabbout R, Remy K, Sarna P, Guenero M, Omer S, Zubov SM, Wilmshurst JM, Yuzawa K, Plessner R, Hirsch E, Wyke S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Trause P, Avin S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILEAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 May 3; doi: 10.1111/epi.17241. Epub ahead of print. PMID: 36503717.

Рис. 1. На рисунке представлена эволюция DEE-SWAS и EE-SWAS из фокальных эпилепсий детства. SWAS может быть транзиторной или существовать длительное время (Specchio N. et al., 2022). DEE-SWAS — энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне. EE-SWAS — эпилептическая энцефалопатия со спайк-волновой активацией во сне

В исследованиях U. Kramer и соавт. (2008) 37% всех случаев эпилептической энцефалопатии со SWAS (в оригинале статьи — с CSWS) составляла атипичная эволюция доброкачественных эпилепсий (историческое название генетических фокальных эпилепсий детства), 17% — эпилепсия при детских церебральных параличах, 17% — гидроцефалия, в 3% — пороки развития головного мозга (Kramer U. et al., 2009). В исследовании О. А. Шидловской этиологию энцефалопатии со SWAS (в авторском тексте с CSWS) удалось уточнить у 109 из 163 пациентов (67%), у 54 человек этиология не была уточнена (Шидловская О. А., 2016). Самой частой причиной в ее исследовании являлось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, перивентрикулярная лейкомаляция была выявлена у 63/163 пациентов (39%). Пороки развития головного мозга выявлены у 17/163 пациентов (10%): фокальная кортикальная дисплазия (4/17), пахигирия (5/17), полимикрогирия, шизэнцефалия, узловатая гетеротопия, гипоплазия гиппокампа — у 1, гипоплазия височной доли, гипоплазия мозолистого тела (у одного пациента из 17, соответственно), недифференцированные пороки развития (2/17). Следующая по частоте причина — шунтированная гидроцефалия, была обнаружена у 10/163 (6%) человек, последствия перенесенной нейроинфекции отмечались у 5/163 (3%), инсульт в перинатальном периоде — у 4/163 (3%).

ДНК-диагностика была проведена 13/163 пациентам, из них у 10/13 (77%) была установлена генетическая природа заболевания. У 4 человек продолжен-

ная спайк-волновая активность во сне существовала в рамках эпилепсии при нейродегенеративных заболеваниях (синдром Ретта, туберозный склероз — 2 случая, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа). У одного пациента с выраженными чертами дисморфизма при кариотипировании была выявлена крупная делеция короткого плеча X хромосомы. Один пациент мужского пола имел молекулярно-генетически доказанный синдром Коффина — Лоури. Секвенирование генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсии, было проведено у 6 пациентов. У одного выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене GRIN2A, еще у двух выявлены мутации в генах калиевых каналов (KCND3, KCNQ2). Проведение хромосомного микроматричного анализа позволило обнаружить мутацию, ответственную за развитие синдрома Моват — Вильсона у одного пациента.

Из всей выборки у 54/163 (33%) пациентов этиологический фактор не был установлен, что предполагает значительный вклад генетических факторов. У 12 из этих пациентов появление продолженной спайк-волновой активности во сне обусловлено трансформацией генетических фокальных эпилепсий детства (Шидловская О. А., 2016). В исследовании E. Tovia и соавт. из 196 детей с роландической эпилепсией 4,6% дали в дальнейшем развитие ESES, а 2% — синдром Ландау — Клеффнера (Tovia E. et al., 2011).

Патофизиология синдромов

Патофизиология синдромов изучена недостаточно. Вне зависимости от этиологии, развитие SWAS определяется нарушениями кортикально-таламических взаимосвязей; в частности описывается уменьшение объема таламуса у пациентов после начала ESES (Sánchez Fernández et al., 2017). В проспективном исследовании (van den Munckhof et al., 2020) у 90% детей с перинатальным поражением таламуса в дальнейшем развивался ESES/CSWS. SWAS развивается в период активного синаптогенеза, аксодендритного ветвления и формирования функциональных систем головного мозга. Предполагается, что агрессивная эпилептиформная активность нарушает этот процесс, возможно, провоцируя развитие неправильно функционирующих синапсов. Непосредственный механизм, генерирующий SWAS — вторичная билатеральная синхронизация. Как известно, вторичная билатеральная синхронизация — энцефалографический паттерн, состоящий из последовательности фокальных спайков, полиспайков или спайк-волновых комплексов (реже — медленных волн), за которыми следует вспышка билатеральной, синхронной и симметричной спайк-волновой активности, распространенной на оба полушария. Вторичная билатеральная синхронизация является результатом быстрого распространения фокального приступного разряда через мозолистое тело и комиссуру гиппокампа.

Клинические проявления

Перинатальный анамнез может быть как нормальным, так и отягощенным (при структурных вариантах). Характерно начало приступов в возрасте от 2 до 12 лет (с пиком в 4–5 лет). Активация разрядов начинается через 1–2 года после начала приступов и ассоциируется с когнитивным/поведенческим регрессом или плато. Регресс касается когнитивных, поведенческих, психиатрических функций. Все разделы когнитивных функций могут страдать, включая речь и коммуникацию, ориентацию в пространстве и во времени, внимание и социальное взаимодействие. Возможен моторный регресс с диспраксией или симптомами дистонии (Neville B. G.R., Boyd S. G., 1995). Неврологический статус отражает этиологию эпилепсии. По данным О. А. Шидловской (2019), обследовавшей 165 пациентов, наиболее частым неврологическим симптомом была дизартрия (65% всех случаев), тетрапарезы отмечались в 35% всех случаев, гемипарезы — в 11%, атаксия — в 29%.

У большинства пациентов в начале болезни (в возрасте 2–5 лет) развиваются нечастые и чувствительные к АЭП приступы. Типичны фокальные моторные приступы с нарушением осознанности или без нее и фокальные приступы с переходом в билатеральный тонико-клонический. Как правило, приступы потом становятся чаще и разного типа — фокальные, типичные и атипичные абсансы, атонические приступы и приступы фокальные моторные с негативным миоклонусом. В исследовании О. А. Шидловской (2019) наиболее часто встречающимся типом приступов были фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, они отмечались у 30% пациентов, также часто встречались фокальные моторные клонические приступы — 24%, абсансы — 15% и фокальные моторные миоклонические приступы — 14%.

Для DEE-SWAS и EE-SWAS нет облигатного типа приступов. Кроме того, EE-SWAS и DEE-SWAS могут развиваться и без клинических приступов. В нашей клинической практике было несколько таких пациентов без эпилептических приступов, но со SWAS с очень высоким спайк-волновым индексом во сне и регрессом психоречевых функций. Адекватная гормональная терапия у этих пациентов привела к снижению спайк-волнового индекса и к нормализации когнитивного развития.

Электроэнцефалография

Электроэнцефалограмма при DEE-SWAS и EE-SWAS зависит от этиологии эпилепсии. Основная активность может быть как нормальной, так и с фокальным или диффузным замедлением, отмечаются фокальные или мультифокальные разряды, но ЭЭГ бодрствования может быть и нормальной. В бодрствовании разряды не носят продолженного характера, а в дремоте и во сне имеет место активация с медленными (1,5–2 Hz) спайк-волновыми комплексами в non-REM

сон. SWAS обычно имеет диффузный характер (рис. 2), но может быть более фокальной (чаще в лобных отделах) или мультифокальной.

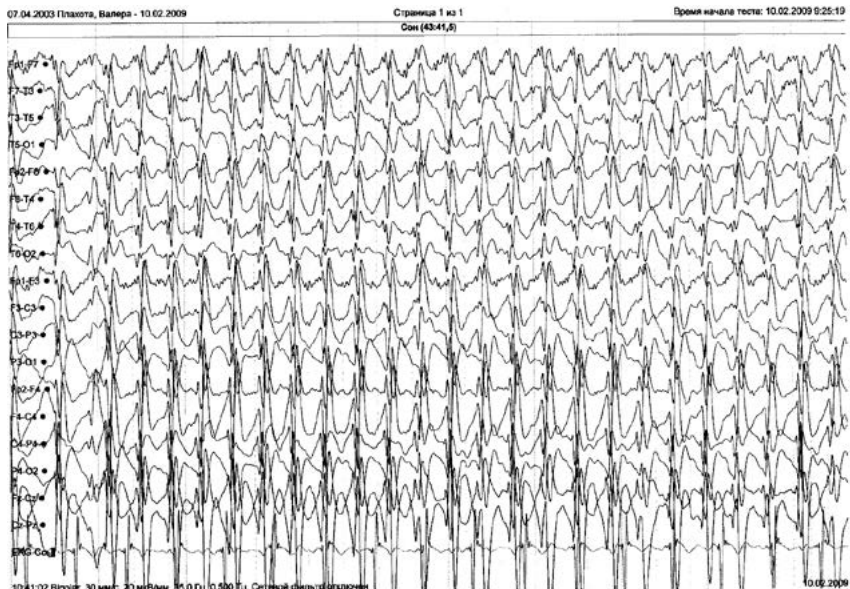


Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ сна, пациента П., 7 лет с диффузной медленной спайк-волновой активностью во сне и с диагнозом электрического эпилептического статуса сна. Паттерны сна отсутствуют. В клинической симптоматике — регресс психоречевого развития, фокальные моторные приступы и негативный миоклонус

В фазу быстрых движений глазных яблок изменения становятся менее выраженными или даже могут отсутствовать. Нормальные паттерны архитектуры сна (острые волны по вертексу, сонные веретена, К-комплексы) либо отсутствуют, либо плохо различимы. Иногда требуется писать ЭЭГ всего сна, так как более короткая запись может быть не информативной. Приступная ЭЭГ соответствует типу приступа (Specchio N. et al., 2022). Учитывая возможность отсутствия приступов при эпилептической энцефалопатии со SWAS, на наш взгляд целесообразно записывать ЭЭГ сна у любого ребенка с регрессом когнитивных навыков. Поэтому данная рекомендация была внесена в клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у детей и взрослых».

Количественно спайк-волновая активность описывается так называемым спайк-волновым индексом, который рассчитывается как общая сумма всех спайк-волн (мин), умноженная на 100 и поделенная затем на продолжительность медленного сна (мин). К сожалению, существовали значительные разночтения по тому, какой конкретно спайк-волновый индекс считать патологическим. По данным разных авторов спайк-волновый индекс при развитии эпилептической

энцефалопатии колеблется от 25 до 90% (Scheltens-de Boer M., 2009). Видимо именно поэтому в итоговом документе эксперты ILAE уклонились от указания конкретной пограничной цифры и ограничились качественным описанием «значительной активации» разрядов во сне (SWAS) (Specchio N. et al., 2022). Ситуация осложняется тем, что методы подсчета спайк-волнового индекса также варьируют: можно считать индекс в NREM фазу в течение всего ночного сна, или в каждом цикле NREM сна, или первые 30 минут NREM сна в первый и последний циклы сна, или в NREM фазу в первом цикле сна и т.д. Кроме того существует достаточно широкая вариабельность локализации паттерна CSWS (Scheltens-de Boer M., 2009).

До сих пор отсутствуют четкие рекомендации по тому, как часто писать ЭЭГ сна при DEE-SWAS и EE-SWAS. Конечно, такую запись нужно делать повторно для оценки эволюции синдрома как спонтанной активности, так и для оценки эффективности проводимого лечения. По нашему собственному опыту при эффективном лечении сокращение спайк-волнового индекса происходит не так быстро, как уменьшается частота приступа. Для оценки эффективности терапии ЭЭГ сна с подсчетом спайк-волнового индекса мы проводим через 2–3 месяца от начала лечения. Для последующего наблюдения за SWAS видео-ЭЭГ-мониторирование сна проводим 1 раз в 6 месяцев, при возрастном обратном развитии синдромов — 1 раз в 12 месяцев. Есть рекомендация по кратности проведения ЭЭГ на фоне лечения с научно-исследовательской целью — первый раз через 2 недели, затем через 4 недели (Scheltens-de Boer M., 2009). Безусловно необходимо повторять данное исследование при рецидивах, а они, к сожалению, бывают встречаются нередко.

Следует отметить, что абсолютный показатель спайк-волнового индекса в большинстве исследований не имеет прогностического значения — не доказано, что пациенты с более низким спайк-волновым индексом имеют более благоприятный прогноз заболевания. Только U. U. Saraf и соавт. сообщают о том, что частота разрядов менее 170 в 100 секунд имела отношения к более благоприятному прогнозу по речевому развитию ребенка через 1 год после лечения (Saraf U. U. et al., 2020). Поэтому постоянно ведется поиск более точных энцефалографических факторов прогноза, которые в будущем также должны включаться в энцефалографическую оценку синдромов со SWAS. Возможно, что нужно вводить количественную оценку паттернов нормального сна (таких, как сонные веретена) как дополнительный прогностический критерий при SWAS (Volkova A. A., 2022).

Диагноз и дифференциальный диагноз

ILAE приводит следующие диагностические критерии данных энцефалопатий — таблица 1.

Таблица 1. Критерии диагноза и критерии исключения диагноза энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (DEE-SWAS) и эпилептической энцефалопатии со спайк-волновой активацией во сне (EE-SWAS) (Specchio N. et al., 2022)

	Обязательный критерий	Настораживающий критерий*	Критерий исключения
Приступы		Тонические приступы во сне	Эпилептические спазмы
ЭЭГ	Медленные (1,5–2 Гц) спайк-волновые разряды в поп-REM сон Значительная активация разрядов во сне	Генерализованная пароксизмальная быстрая активность во сне Генерализованные медленные спайк-волновые комплексы бодрствования и сна (синдром Леннокса — Гастро)	
Возраст начала		От 1 до 2 лет	До 1 года После 12 лет
Развитие	Когнитивный, поведенческий или двигательный регресс или плато, ассоциированный во времени со SWAS		
Долгосрочный прогноз	Ремиссия паттерна SWAS на ЭЭГ к подростковому возрасту, но ЭЭГ остается измененной		

* — настаораживающий критерий — тот, который отсутствует у подавляющего большинства пациентов, но редко может встречаться. Требуется тщательный дифференциальный диагноз

В том же документе (Specchio N. et al., 2022) подчеркивается, что необходимо избегать гипердиагностики DEE-SWAS и EE-SWAS, и это действительно является большой проблемой. Регресс когнитивных и поведенческих функций у ребенка может иметь самое разное происхождение (например, быть вызванным каким-то нейродегенеративным заболеванием) и быть совершенно не связанными со SWAS. В то же время, хорошо известно, что некоторые неврологические и психиатрические заболевания могут сопровождаться эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Примером частого наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ являются расстройства аутистического спектра (РАС). В целом, субклинические эпилептиформные разряды могут быть обнаружены примерно у 30% детей с РАС (Малинина Е. В. и др., 2013), причем разряды также могут активироваться во сне. Но аутистический регресс при РАС, как правило, развивается в раннем возрасте — до 2 лет, что в целом не характерно для энцефалопатий, ассоциированных со SWAS. Теоретически SWAS может быть причиной развития расстройств аутистического спектра, но для этого спайк-волновый индекс должен быть действительно очень высоким, и такие случаи чрезвычайно редки (их частота при РАС не известна). Учитывая отсутствие специфической терапии РАС и наличие эффективного лечения SWAS, всегда существует опасность впасть в соблазн гипердиагностики и назначить ребенку ненужное ему лечение.

Структурные фокальные эпилепсии могут сопровождаться частыми фокальными и мультифокальными разрядами, но, если при них нет когнитивного и поведенческого регресса, то вопрос о диагностике энцефалопатии не стоит. Ключевым звеном диагностики синдрома Леннокса — Гасто является наличие тонических приступов и генерализованная медленная пик-волновая активность бодрствования (что не характерно для DEE-SWAS и EE-SWAS). Обнаружение на ЭЭГ сна генерализованной пароксизмальной быстрой активности подтверждает диагноз синдром Леннокса — Гасто.

Лечение

Известно, что эффективное и раннее лечение во время активного течения DEE-SWAS и EE-SWAS может уменьшать степень выраженности SWAS и длительность ее существования, а также когнитивный прогноз пациента, в том числе и долговременный прогноз (van den Munckhof B. et al., 2020). Несмотря на это, не существует консенсуса по самому оптимальному препарату первой очереди выбора. B. Van den Munckhof и соавт. в 2015 году проанализировали 575 случаев DEE-SWAS и EE-SWAS, которые были опубликованы в 112 статьях (van den Munckhof B. et al., 2015) и пришли к выводу, что обычно назначаемые при эпилепсии препараты и их комбинации (среди них вальпроевая кислота, этосуксимид, леветирацетам и др.) способны уменьшить SWAS и улучшить когнитивные функции у 49% пациентов. Наиболее эффективными оказались бензодиазепины и кортикостероиды, которые давали улучшение в 68% и в 81% всех случаев, соответственно. Эта разница в эффективности между обычно применяемыми антиэпилептическими препаратами (АЭП), бензодиазепинами и гормонами становилась еще более очевидной, если в анализ включались пациенты, которые наблюдались в динамике — эффективность отмечалась у 34% на обычно применяемых АЭП, у 59% на бензодиазепинах и у 75% на гормонах (van den Munckhof B. et al., 2015). Данные исследования О. А. Шидловской показали, что наиболее часто применяющейся комбинацией антиэпилептических препаратов в нашей стране являлась комбинация вальпроата с леветирацетамом, однако их суммарная средняя эффективность не превышала 58%; при этом наилучшим эффектом в отношении подавления эпилептических приступов обладает комбинированная терапия с включением бензодиазепинов (клобазама), который на тот момент был в РФ не доступен. При использовании комбинаций с этосуксимидом и вальпроатами, как минимум 33% пациентов не могли быть избавленными от эпилептических приступов. Еще менее выраженный эффект АЭП терапии наблюдался в отношении влияния на индекс эпилептиформной активности, лишь у 54/163 (33%) пациентов было достигнуто снижение спайк-волнового индекса на $\geq 30\%$. У 109/163 (67%), несмотря на терапию, индекс оставался по-прежнему высоким (Шидловская О. А., 2019). Несмотря на отно-

сительно в целом невысокую эффективность АЭП, использовать их все равно необходимо, особенно на ранних стадиях заболевания.

Обзорные статьи по ESES/CSWS упоминают высокие дозы бензодиазепинов и кортикостероиды как предпочитаемые препараты первой очереди выбора (Sánchez Fernández I. et al., 2013; Hughes J. R., 2010). Из бензодиазепинов предпочтительным считается клобазам, который только недавно был зарегистрирован в РФ, выписывается решением врачебной комиссии и закупается для нуждающихся в нем пациентов за рубежом. В связи с его малой доступностью наш личный клинический опыт его применения и оценки его эффективности ограничен, он был эффективным у 17 из 19 пациентов. В международном исследовании клобазам назначался перорально, однократно вечером, минимальная доза составляла 0,5 мг на кг веса; если было необходимо, доза повышалась до 1,3 мг на кг веса при хорошей переносимости, увеличение дозы проводилось 1 раз в 2 недели (van den Munckhof B. et al., 2020).

Первые описания применения гормональной терапии относятся к 2005 году. Д. Синклер и Т. Снайдер изучали влияние преднизолона у двух детей с продолженной спайк-волновой активностью во сне. По итогам 6-месячного курса лечения был сделан вывод, что кортикостероиды могут быть безопасными и эффективными в лечении данной патологии (Sinclair D. B., 2005). В дальнейшем, в поисках наиболее эффективного метода лечения учеными разных стран были предложены варианты назначения гидрокортизона, дексаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, натурального и синтетического АКТГ. Однако все они имели недостатки: или в виде плохой переносимости, или в чрезмерной дороговизне и недоступности такого лечения широкому кругу пациентов, или в организационной трудности терапии, которую при отдельных вариантах лечения приходилось проводить в стационаре в течение нескольких месяцев.

Единогo подхода в отношении применения гормонов до сих пор не разработано. Выбор препарата и схемы лечения основывается на опыте конкретного врача. Независимо от дизайна во всех опубликованных исследованиях эффективность гормональной терапии оценивается по уменьшению числа эпилептических приступов (или их полному прекращению) и по позитивной динамике на ЭЭГ — уменьшение спайк-волнового индекса во сне (рис. 3), а также по улучшению психических, речевых функций и поведения (Шидловская О. А., Белоусова Е. Д., 2016).

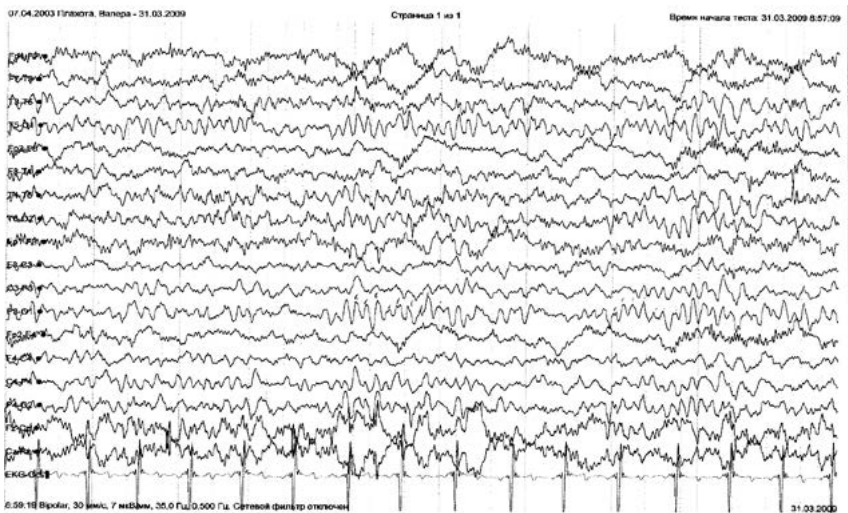


Рис 3. Фрагмент ЭЭГ того же пациента П. (как на рис. 2), через 6 месяцев гормональной терапии: исчезновение электрического эпилептического статуса сна. Отмечается прекращение приступов и улучшение психоречевых навыков ребенка. В дальнейшем — длительная клиническая ремиссия с сохранением фокальной активности на ЭЭГ сна, рецидив приступов в подростковом возрасте (в 16 лет) при попытке отмены противосудорожной терапии, когнитивные нарушения в подростковом и взрослом возрасте

На основании результатов ретроспективной оценки эффективности и переносимости различных схем гормональной терапии, О. А. Шидловской был разработан дифференцированный подход в назначении метилпреднизолона в зависимости от тяжести состояния и стадии заболевания. Пульсовая гормональная терапия назначалась пациентам без грубого регресса когнитивных и речевых функций, а пульсовая гормональная терапия в сочетании с пероральным приемом препарата — пациентам с очевидным регрессом психоречевого или моторного развития и изменениями поведения. АЭП терапия не отменялась полностью, но на фоне эффективного гормонального лечения число принимаемых АЭП сокращалось. Метилпреднизолон при отсутствии регресса развития использовался в виде повторных пятидневных курсов пульс-терапии дозами 25–30 мг/кг/сут 1 раз в месяц на протяжении не менее 6 месяцев; при наличии регресса развития после однократного пятидневного курса пульс-терапии дозами 25–30 мг/кг/сут, назначался пероральный прием метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут со снижением дозы и общей длительностью курса не менее 6 месяцев. Эффективность данной схемы терапии в отношении подавления эпилептических приступов (прекращение приступов) составила 87%, в отношении

снижения индекса эпилептиформной активности — 63%, в отношении улучшения нейрокогнитивного развития — 79%. Отдаленные рецидивы наблюдались у 14% пациентов (Шидловская О. А., 2019).

Конечно, существуют закономерные опасения по поводу переносимости гормональной терапии — описываются такие побочные эффекты как прибавка веса, повышение глюкозы в крови пациента и многие другие. К счастью, за последние 10 лет гормональной терапии синдромов со SWAS мы только один раз столкнулись с серьезным побочным эффектом — развитием надпочечниковой недостаточности после отмены гормонов у одной из наших пациенток (длительность получения гормонов по разным причинам была более длительной, чем обычно). Она проявлялась эпизодами вялости, сонливости и отказа от еды. Как только стало ясно, чем эти состояния были обусловлены, при их начале стали вводиться небольшие дозы преднизолона внутримышечно и состояния в дальнейшем прекратились. В целом же все остальные побочные эффекты побочные эффекты имели легкую или среднюю степень тяжести и носили транзиторный характер (Шидловская О. А., 2019).

В международном исследовании пульсовая терапия преднизолоном или метилпреднизолоном проводилась в течение 3 дней в дозе 20 мг на кг веса каждые 4 недели в течение 6 месяцев (есть сходство с нашим протоколом). Пероральный преднизолон назначался из расчета 2 мг на кг веса (но не более 60 мг в сутки) в течение 1 месяца, а потом со второго по 6 месяц терапии дозы его колебалась от 1 до 2 мг на кг веса в зависимости от решения врача (van den Munckhof B. et al., 2020). Результаты исследования до сих пор не опубликованы.

Менее испытаны другие методы лечения синдромов с CSWS. Имеются сообщения о применении иммуноглобулинов у небольших групп пациентов с CSWS. Однако, эффект был отмечен только у 3 из 9 пациентов, и у одного улучшилось нейрокогнитивное развитие. Учитывая малый опыт применения и недостаточность доказательств эффективности, на сегодняшний день этот метод остается сомнительным (Sánchez Fernández I., 2012). Кетогенная диета также рассматривается как способ лечения CSWS. Всего описано 38 пациентов в разных публикациях. Из них 53% имели улучшение картины ЭЭГ, у 41% частота приступов сократилась на 50%, у 45% удалось достигнуть улучшения когнитивных функций, и только 9% полностью избавились от эпилептической активности (Singhal N. S., 2014). Кетогенная диета может иметь важное значение у стероидзависимых пациентов. Предпринимались попытки терапии стимуляцией блуждающего нерва. Имеются данные о двух таких пациентах, одновременно получавших и АЭП. У первого ребенка эффект был временным, через 6 месяцев число приступов уменьшилось наполовину, но позже наступил рецидив. У второго пациента число приступов сократилось на 75%, и такой эффект сохранялся в течении 3 лет наблюдения. Однако про картину ЭЭГ ничего не сообщается (Arhan E. et al., 2015).

В числе хирургических методов применяются субпильные насечки — множественные поверхностные рассечения коры, которые не повреждают вертикальную архитектуру и разрывают только местные кортико-кортикальные связи. Приводятся данные о 7 из 14 случаях восстановления речи у пациентов с синдромом Ландау — Клеффнера (Sánchez Fernández, I., 2013). Среди других видов операций используются фокусные резекции эпилептогенной зоны, гемисферотомия и каллозотомия.

Течение синдромов и их прогноз

Приступы как правило прекращаются к периоду полового созревания даже у пациентов со структурной этиологией. Разрешение приступов может предшествовать, совпадать или следовать за разрешением активации разрядов во сне. SWAS разрешается в подростковом возрасте. Фокальные аномалии на ЭЭГ могут сохраняться во время бодрствования и сна. Архитектура сна нормализуется при разрешении SWAS (Specchio N. et al., 2022).

При разрешении SWAS улучшаются нейрокогнитивные и поведенческие функции. Но у многих пациентов остаются резидуальные нарушения, которые достаточно серьезны и не позволяют примерно половине пациентов существовать самостоятельно. Наиболее значимым прогнозом когнитивного исхода при DEE-SWAS и EE-SWAS является этиология и продолжительность SWAS. Прогноз неблагоприятен при существовании SWAS более 2 лет и при раннем начале. Поэтому принципиальна ранняя диагностика и лечение. Но возможны рецидивы после достижения ремиссии по приступам и в широкие сроки — от месяцев до 7 лет (Specchio N. et al., 2022).

Таким образом, несмотря на относительную редкость DEE-SWAS и EE-SWAS, они вносят существенный вклад в инвалидизацию, ассоциированную с педиатрической эпилепсией. Но своевременная и адекватная терапия, в том числе гормональная, могут части пациентов вернуть утраченные когнитивные функции, а у части пациентов значительно уменьшить неизбежные когнитивные и поведенческие нарушения.

Литература

1. Блинов Д. В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противозэпилептической Лиги 2022 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022;14(2):101–182. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123>
2. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у детей и взрослых». Сайт МЗ РФ: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/741_1
3. Малинина Е. В., Забозлаева И. В., Саблина Т. Н., Сединкин А. А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. Психиатрия 2013; 4(60): 11–15
4. Шидловская, О. А. Эпилептические синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне / О. А. Шидловская, Е. Д. Белоусова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.— 2016.— Т. 8.— № 4.— С. 58.— DOI 10.17749/2077-8333.2016.8.4.058-066.
5. Шидловская О. А. Белоусова Е. Д. Гормональная терапия эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне. // Фарматека.— 2016.— № 4—16 — С. 19–23
6. Шидловская О. А. Тактика лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне. 2019; Диссертация <https://rsmu.ru/research/dissertations/dissertation/?ds=16762>
7. Arhan E. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients / E. Arhan, A. Serdaroglu, K. Aydin, T. Hirfanoglu, A. S. Soysal // Seizure.— 2015.— Т. 26 — С. 86–93
8. Bensalem-Owen MK, Fakhoury TA. Continuous spikes and waves during slow sleep in an adult. *Epilepsy Behav*; 2008; V. 12(3); P. 489–91
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*; 2010;51(4)
10. Eksioğlu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotemberg A. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Philadelphia, PA: Medical Publishing Practice; 2009. p. A434.2.
11. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli DR Jr, Jensen FE, Berg AT, Loddenkemper T. The tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia*. 2013 Apr;54(4):741–50. doi: 10.1111/epi.12039.
12. Hughes JR. A review of the relationships between Landau–Kleffnersyndrome,

- electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav.* 2011;20(2):247–53. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.10.015>. 5, 6, 23/
13. Kennedy A и Hill D. (Kennedy A, Hill D (1942) Dementia infantilis with cortical dysrhythmia. *Arch Dis Child* 17: 122–129.
 14. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FSS, Braun KPJ, Nievelstein RAJ, Groenendaal F. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia.* 2013;54(4):733–40.
 15. Kramer U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review. *J Child Neurol.* 2008 Jul;23(7):785–90. doi: 10.1177/0883073808316363. PMID: 18658078
 16. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia.* 2009; 50: 1517–24
 17. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523±53
 18. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013;45(9):1067–72.
 19. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet.* 2013;45(9):1061–6
 20. Lesca G, Müller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(S1):41–7
 21. Neville BGR, Boyd SG. Selective epileptic gait disorder. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 1995;58(3):371–3
 22. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical 'electrical status epilepticus' induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971;24:242±252
 23. Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, Golden GG. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:192±207
 24. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol.* 2012;47(6):390–410. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.016>.
 25. Sánchez Fernández, I. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management /In I. Sánchez Fernández, K.E. Chapman, J.M. Peters, C. Harini, A. Rotenberg, T. Loddenkemper // *Epilepsy Research and Treatment.* 2013; P. 58353
 26. Sánchez Fernández, I., Peters, J. M., Akhondi-Asl, A., Klehm, J., Warfield, S.

- K., &Loddenkemper, T. (2017). Reduced thalamic volume in patients with Electrical Status Epilepticus in Sleep. *Epilepsy Research*, 130, 74–80. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2017.01.010>
27. Saraf UU, Asranna A, Menon RN, Mohan P M, Vp V, Radhakrishnan A, Cherian A, V., Thomas S. Predictors of one-year language and seizure outcomes in children with epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS). *Seizure*. 2020;81:315–324. doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.025.
 28. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*.2009; V.50 (Suppl 7); P. 13–7.
 29. Sinclair, D.B. Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep / D.B. Sinclair, T.J. Snyder // *Pediatric Neurology*.— 2005.— T. 32 — № 5 — C. 300–306
 30. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *ISRN Neurol*. 2014;2014:1–6
 31. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.*Epilepsia*. 2022 May 3. doi: 10.1111/epi.17241. Epub ahead of print. PMID: 35503717
 32. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, Heyman E, Watemberg N, Fattal-Walevski A, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*2011;52(8):1483–8.
 33. van den Munckhof B, Zwart AF, Weeke LC, Claessens NHP, Plate JDJ, Leemans A, Kuijff HJ, van Teeseling HC, Leijten FSS, Benders MJN, Braun KPJ, de Vries LS, Jansen FE. Perinatal thalamic injury: MRI predictors of electrical status epilepticus in sleep and long-term neurodevelopment. *NeuroimageClin*. 2020;26:102227. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102227. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32182576; PMCID: PMC7076143.
 34. van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, van Teeseling HC, Leijten FSS, Braun KPJ, Jansen FE; RESCUE ESES study group. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentrerandomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*). *Trials*. 2020 Nov 23;21(1):957. doi: 10.1186/s13063-020-04874-2. PMID: 33228736; PMCID: PMC7686710
 35. Volkova A. A., Sharkov A. A., Belousova E. D. Spike-wave index and sleep patterns in ESES/CSWS/SWAS: what counts? Unpublished

ФОКАЛЬНЫЕ КЛОНИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ В СТРУКТУРЕ РАЗЛИЧНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

М. Б. Миронов¹, Н. В. Чебаненко¹, В. П. Зыков¹, В. Г. Быченко²,
Д. М. Медная³, Т. М. Красильщикова³, О. А. Милованова¹

¹ — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

² — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва, Россия

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

Введение

Фокальные моторные клонические приступы (ФКП) возникают при раздражении передней центральной извилины контралатерально клиническим проявлениям. ФКП определяются как эпилептический устойчивый ритмический миоклонус, регулярно повторяющийся в определенных группах мышц с частотой 2–3 импульса в секунду и являющийся продолжительным [1].

Наиболее часто фокальные клонические приступы возникают в мускулатуре лица или руки, что объясняется большим нейрональным представительством данных групп мышц в моторной коре [2]. Реже клонии могут наблюдаться в мышцах стопы, плеча, ноги, грудной клетки, шеи. При фокальном гемиклоническом приступе устойчивые ритмические подергивания быстро захватывают полностью одну сторону тела. Нередко отмечается постепенное распространение судорог с одной части тела на соседнюю в одностороннем порядке гомолатерально [1]. Данная клиническая особенность традиционно описывается в рамках джексоновского марша [3] и связана с перемещением эпилептического разряда в период приступа по моторной коре. В период изолированных ФКП сознание, как правило, сохранно.

Фокальные клонические приступы могут протекать как изолированно, так и входить в структуру более сложных фокальных приступов [2]. В зависимости от зоны первичного эпилептогенного очага в клинической картине, предшествующей ФКП, могут наблюдаться фокальный сенсорный приступ, фокальный с типичными автоматизмами или тонический приступы. Клонический приступ, в свою очередь, может переходить в тонический, билатерально тонико-клонический или аутомоторный приступы.

Фокальные клонические приступы могут отмечаться при фокальной эпилепсии различной этиологии (структурной, идиопатической (генетической), аутоиммунной, инфекционной). Также данный тип приступов встречается при ряде эпилептических энцефалопатий. Синдромы, ассоциированные с ФКП, имеют разную клиническую картину, прогноз, а также значительно отличаются

в эффективности антиприступной терапии (АПТ) в отношении купирования приступов.

При структурной фокальной эпилепсии (СФЭ) в результате повреждения локального участка коры головного мозга распространение эпилептического разряда осуществляется по нейрональным сетям и при вовлечении моторной коры могут возникать клонические приступы. При этом первичный эпилептогенный очаг может располагаться и вне лобной доли [4]. Для структурной фокальной эпилепсии характерны очаговая неврологическая симптоматика, когнитивные нарушения, локальные изменения в головном мозге при нейровизуализации. Следует отметить, что при данной форме эпилепсии часто отмечается фармакорезистентность [5]. При СФЭ по данным литературы в 60% резистентных случаев может помочь только нейрохирургическое лечение [5].

Нередко ФКП встречаются при идиопатических (самолимитированных) фокальных эпилепсиях. При роландической эпилепсии, являющейся наиболее частой формой ИФЭ, ФКП возникают преимущественно в период сна пациента [6], могут быть ассоциированы с редкими билатеральными тонико-клоническими приступами (БТКП) [7]. Важным симптомом, патогномичным ИФЭ, является наличие доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) на ЭЭГ [8]. Для данных форм эпилепсии характерен хороший прогноз в отношении купирования приступов. Для подавляющей части пациентов возможно полное выздоровление. Так в одном из крупнейших исследований, посвященных катамнестическому наблюдению за 794 детьми с роландической эпилепсией, было показано, что средняя продолжительность заболевания составляет менее 3 лет. Ремиссия наступала у 50% пациентов к 6 годам, у 92% к 12 годам и у 99,8% к 18 годам с максимальным пиком ремиссии к 13 годам [9]. Ряд других исследований показал, что достижение ремиссии при данной форме эпилепсии возникает вне зависимости от первоначальной резистентности к терапии, которая отмечается у 20% пациентов, а также в случаях длительных приступов с последующим Тоддовским парезом, включая развитие эпилептического статуса [10, 11]. Блокирование ДЭПД на ЭЭГ, как правило, наступает позже возникновения клинической ремиссии [12].

В 2010 году был предложен синдром ФЭДСИМ-ДЭПД (фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на ЭЭГ) [13]. К основным критериям данного синдрома можно отнести: дебют эпилепсии до 11 лет; наличие редких фокальных моторных клонических, затылочных или билатеральных тонико-клонических приступов, возникающих преимущественно в период сна; наличие доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ; в неврологическом статусе: очаговая неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения; структурные изменения в головном мозге (преимущественно в рамках перинатальной гипоксически-ишемической или гипоксически-гемморагической

энцефалопатий), высокий процент достижения ремиссии на фоне приёма антиэпилептических препаратов (АЭП) (в 80–90% случаев) [14].

При эпилептических энцефалопатиях, таких как синдромы Ландау — Клеффнера, псевдо-Леннокса и синдром электрического эпилептического статуса медленного сна ФКП преимущественно связаны с циклом «сон-бодрствование», могут сочетаться с БТКП, а также с приступами, возникающими в период бодрствования — фокальным негативным миоклонусом, атипичными абсансами и атоническими приступами [15]. Обязательным электроэнцефалографическим симптомом, объединяющим данные синдромы, является продолженная диффузная эпилептиформная активность во сне (максимально в стадиях дельта-сна), индекс которой превышает 50%, достигая 85 и более процентов в этот физиологический период. Для данной группы синдромов характерны психоречевое развитие, соответствующее возрасту до начала заболевания (за исключением симптоматических вариантов), прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений с ходом заболевания; резистентность к проводимой стандартной антиэпилептической терапии, которая приводит к необходимости назначения политерапии, а также решения вопроса о гормонотерапии. При этом к пубертату (или раньше на фоне терапии) синдромы, ассоциированные с ESES, как правило, купируются.

Синдром Драве характеризуется наличием в клинической картине альтернирующих гемиклонических приступов, миоклонических приступов, абсансов [16]. При данном синдроме прогноз неблагоприятный. В большинстве случаев эпилептические приступы сохраняются, нарастают когнитивные нарушения [17].

Следует отметить, что публикации, посвященные изучению терапевтических подходов в лечении эпилепсий, в структуре которых констатируются ФКП, носят единичный характер. С учетом широкого спектра эпилептических синдромов, ассоциированных с фокальными клоническими приступами, с различными прогностическими особенностями и ответом на противоэпилептическую терапию, представляется актуальным анализ эффективности антиэпилептических препаратов (АЭП) в терапии пациентов данной группы.

Цель исследования

Изучение эффективности АЭП в лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с ФКП у детей.

Материалы и методы

Из 1258 пациентов с дебютом приступов с первых суток жизни до 18 лет с различными формами эпилепсии нами выделена группа, у которых в клинической картине наблюдались ФКП.

Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов базировалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной про-

тивноэпилептической лигой в 2017 г. Для определения типа эпилептического приступа использовали проект новой рабочей классификации, представленный Международной противэпилептической лигой [17, 18].

Пациентам оценен неврологический статус. Проведён продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна. Всем больным проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с напряжением магнитного поля 1,5–3 Тесла.

Эффективность антиэпилептической терапии (АЭТ) оценивалась как «полная ремиссия» при отсутствии приступов, «неполная ремиссия» (респондеры) — при снижении количества приступов на 50% и более, «без эффекта» — при сохранении приступов.

Фокальные клонические приступы (ФКП) выявлены у 263 пациентов, что составило 20,9% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. Среди обследованных нами больных отмечалось преобладание в группе пациентов мужского пола — 157 мужского пола (59,7%) против 106 женского (40,3%).

ФКП вошли в структуру 13 различных эпилептических синдромов: роландическая эпилепсия (28,1% случаев), структурная фокальная эпилепсия (27,5% случаев), синдром ФЭДСИМ-ДЭПД (20,6% случаев), фокальная эпилепсия неясной этиологии наблюдалась у 20 пациентов (7,5% случаев), кожевниковская эпилепсия, включая энцефалит Расмуссена, была у 4,6% пациентов, синдром псевдо-Леннокса наблюдался в 3,4% случаев, ESES-синдром — 2,7% случаев, Ландау — Клеффнера (1,5%), тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (1,1%), доброкачественная затылочная эпилепсия (1,1%), доброкачественная фокальная эпилепсия младенчества (0,8%), MISF (0,8%), когнитивная эпилептиформная дезинтеграция (0,8%).

Эффективность противэпилептической терапии

Пациентам с ФКП назначались следующие группы препаратов, как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях: барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, вальпроаты, леветирацетам, топирамат, перампанел, ламотриджин, этосуксимид, тетракозактид, вигабатрин, примидон. Общая эффективность противэпилептической терапии (АЭТ) отражена в таблице 1.

Анализ эффективности АЭТ показал, что в 63,5% случаев при эпилептических синдромах, ассоциированных с ФКП, достигается ремиссия. Респондерами эпилепсии, ассоциированной с ФКП, явились 23,6% пациента. Отсутствие эффекта отмечено в 12,9% случаев.

Изучая отдельно каждую группу эпилептических синдромов, выявлена различная эффективность ПЭП между группами.

На монотерапии при ИФЭ находилось 64 пациента (81% случаев). 11 пациентов принимали 2 АЭП (13,9%). 4 пациента принимали 3 АЭП (5,1%). Ремиссия в группе ИФЭ была наибольшей — в 94,9% случаев, неполная ремиссия была 5,1%, а случаев без эффекта не наблюдалось.

Таблица 1. Общая эффективность антиэпилептической терапии

Формы эпилепсии	Частота встречаемости, Абс (%)	Результаты терапии Ремиссия, Абс (%)	Результаты терапии Улучшение (снижение частоты приступов на 50% и более), Абс (%)	Результаты терапии Без эффекта, Абс (%)
Группа СФЭ/КФЭ	105 (39,9%)	33 (31,4%)	44 (41,9%)	28 (26,7%)
Структурная фокальная эпилепсия	71 (27,0%)	25 (35,3%)	29 (40,8%)	17 (23,9%)
Криптогенная фокальная эпилепсия	20 (7,5%)	8 (40,0%)	8 (40,0%)	4 (20,0%)
Кожевниковская эпилепсия, включая энцефалит Расмуссена	12 (4,6%)	0	7 (58,3%)	5 (41,7%)
Синдром MISF	2 (0,8%)	0	0	2 (100%)
Группа ИФЭ	79 (30,0%)	75 (94,9%)	4 (5,1%)	0
Роландическая эпилепсия	74 (28,1%)	70 (94,6%)	4 (5,4%)	0
Доброкачественная затылочная эпилепсия	3 (1,1%)	3 (100%)	0	0
Доброкачественная фокальная эпилепсия младенчества	2 (0,8%)	2 (100%)	0	0
Группа эпилептических энцефалопатий	25 (9,5%)	15 (60,0%)	5 (20,0%)	5 (20,0%)
Синдром псевдо-Леннокса	9 (3,4%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Электрический статус медленного сна (ESES- синдром)	7 (2,7%)	6 (85,7%)	1 (14,3)	0
Синдром Ландау — Клеффнера	4 (1,5%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)
Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве)	3 (1,1%)	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция	2 (0,8%)	2 (100%)	0	0
Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД	54 (20,6%)	44 (81,5%)	9 (16,6%)	1 (1,9%)
Всего	263 (100%)	167 (63,5%)	62 (23,6%)	34 (12,9%)

Похожая картина наблюдалась в группе синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД. На монотерапии находилось 17 пациентов (31,5%). 26 пациентов принимали 2 АЭП (48,1%). 11 пациентов принимали 3 АЭП (20,4%). Полной ремиссии достигли 44 пациента — 81,5% случаев. Респондерами были 9 пациентов — 16,6% случаев. Без эффекта был 1 пациент — 1,9% случаев.

В группе ЭЭ полная ремиссия была достигнута в 60% случаев, неполная ремиссия достигнута в 20% случаев, без эффекта — 20% случаев. Анализ сопоставления паттернов на ЭЭГ с эффективностью АЭТ показал, что группа пациентов с ЭЭ разделилась на 2 части: с наличием ДЭПД на ЭЭГ и с отсутствием ДЭПД (таб. 2). ДЭПД на ЭЭГ выявлялись при синдроме псевдо-Леннокса, синдроме

Ландау — Клеффнера, когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией, синдроме электрического эпилептического статуса медленного сна. ДЭПД отсутствовали на ЭЭГ при тяжёлой миоклонической эпилепсии младенчества (синдромом Драве).

Таблица 2. Характеристика эпилептических синдромов в зависимости от наличия или отсутствия ДЭПД на ЭЭГ

Группы эпилепсии	Частота встречаемости, Абс (%)	Очаговые симптомы в неврологическом статусе, Абс (%)	Нейровизуализация (МРТ)		Результаты терапии Ремиссия, Абс (%)	Результаты терапии Улучшение частоты приступов на 50% и более, Абс (%)	Результаты терапии Без эффекта, Абс (%)
			Перивентрикулярная лейкомаляция, Абс (%)	Структурные изменения, Абс (%)			
Первая группа: эпилептические синдромы, ассоциированные с ДЭПД	155 (58,9%)	77 (49,7%)	32 (20,6%)	85 (54,8%)	134 (86,5%)	17 (10,9%)	4 (2,6%)
Вторая группа: эпилептические синдромы, не ассоциированные с ДЭПД	108 (41,1%)	104 (96,3%)	8 (7,4%)	95 (87,5%)	33 (30,5%)	45 (41,7%)	30 (27,8%)

В группе СФЭ/КФЭ эффективность АЭТ кардинально отличалась от других исследуемых групп эпилептических синдромов. Наблюдался наименьший процент полной ремиссии — 31,4% случаев, неполная ремиссия была в 41,9% случаях, пациентов без эффекта было 26,7%.

Нейровизуализация, ДЭПД и эффективность противоэпилептической терапии

Продолжая анализировать достоверную связь наличия или отсутствия ДЭПД на ЭЭГ с эффективностью АЭТ, мы разделили всех наблюдаемых пациентов на 2 группы (таб. 2).

В первую группу вошли эпилептические синдромы, ассоциированные с ДЭПД, которые регистрировались у пациентов с ИФЭ, синдромом псевдо-Леннокса, синдромом Ландау — Клеффнера, когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией, с синдромом электрического эпилептического статуса медленного сна, с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД (всего 155 пациентов, 58,9% от всех наблюдаемых случаев).

Во вторую группу вошли эпилептические синдромы, не ассоциированные с ДЭПД: пациенты с СФЭ, КФЭ, эпилепсией Кожевникова, включая энцефалит Расмуссена, синдромом MISE, синдромом тяжёлой миоклонической эпилепсии младенчества (синдромом Драве) — 41,1% от всех наблюдаемых случаев.

Анализ нейровизуализации в обеих группах показал, что у пациентов первой группы перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) встречалась намного чаще (20,6%), чем во второй группе (7,4%). Во второй группе преобладали локальные структурные изменения неокортекса (87,5%), против 54,8% случаев в первой

группе. ПВЛ по данным нашего исследования чаще всего отмечалась у пациентов с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией, с синдромом электрического эпилептического статуса медленного сна, с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД.

Высокая эффективность в отношении купирования эпилептических приступов получена в первой группе эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД (таб. 2). В 86,5% случаев констатирована ремиссия. В 10,9% случаев частота приступов снизилась на 50% и более. И только в 2,6% случаев было отсутствие эффекта в отношении эпилептических приступов. Во второй группе ремиссия отмечена только у 30,5% пациентов.

Наше исследование показало, что полная ремиссия приступов наблюдается чаще в группе эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД). В связи с этим, можно сделать вывод, что наличие у ребёнка с ФКП такого паттерна на ЭЭГ как ДЭПД можно рассматривать в качестве положительного прогностического признака в отношении полной ремиссии эпилептических приступов. Учитывая вышеописанные выявленные результаты различной эффективности АЭТ в первой и второй группах, необходимо дифференцированно подходить к прогнозу течения эпилептических приступов и к степени когнитивных нарушений при разных синдромах.

Обсуждение

В целом, среди всех эпилепсий, ассоциированных с ФКП, исследование выявило высокий процент полной ремиссии на фоне приёма противоэпилептических препаратов (63,5%). В 23,6% случаев частота приступов снизилась на 50% и более. И только в 12,9% случаев было отсутствие эффекта в отношении приступов.

Наиболее высокий процент достижения ремиссии наблюдался при эпилептических синдромах ИФЭ и ФЭДСИМ-ДЭПД, что позволяет предположить их единую патогенетическую группу генетических фокальных эпилепсий [13].

Несмотря на то, что пациенты из группы ФЭДСИМ-ДЭПД в 98,2% случаев по данным нейровизуализации имеют структурные изменения головного мозга, по данным нашего исследования полной ремиссии из них достигли 81,5% пациентов. Это согласуется с предыдущими работами, в которых описываются сочетания структурных изменений с хорошим прогнозом в отношении приступов и доказывается, что эпилепсия в рамках синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД носит характер ИФЭ. Хороший прогноз в нашем исследовании согласуется с данными предыдущих исследований [18].

Группа синдромов ЭЭ, ассоциированных с ДЭПД, занимает промежуточное положение между с одной стороны ИФЭ, ФЭДСИМ-ДЭПД, имеющими хороший прогноз в отношении приступов, и с другой стороны СФЭ/КФЭ с низкой ремиссией в отношении приступов. При ЭЭ типы фокальных моторных приступов идентичны приступам при ИФЭ, однако в клинической картине при-

существуют генерализованные / псевдогенерализованные типы пароксизмов. Но в неврологическом статусе, в отличие от ИФЭ, преобладают прогрессирующие когнитивные нарушения и расстройства поведения. Это обусловлено наличием продолженной диффузной эпилептиформной активностью во сне [19–22]. Наши данные согласуются с предыдущими публикациями, которые подтверждают, что когнитивные нарушения в данной группе возникают из-за продолженной эпилептиформной активности во сне [23–26].

Вызывает интерес высокий процент медикаментозной ремиссии в отношении эпилептических приступов в группе ЭЭ, ассоциированных с ФКП, который в 2 раза выше, чем в СФК / КФЭ: 60,0% и 31,4% соответственно. Это связано с высокой частотой встречаемости ДЭПД на ЭЭГ при ЭЭ, ассоциированных с СКП. Данный факт согласуется с многочисленными исследованиями зарубежных авторов.

Группа синдромов СФЭ/КФЭ редко ассоциирована с ДЭПД на ЭЭГ, при этом приступы купируются только в 31,4% случаев. В данной группе у пациентов часто выявляется очаговая неврологическая симптоматика в 97,1% случаев.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что для оценки прогноза эпилептического синдрома, ассоциированного с ФКП, в диагностике необходимо проводить продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) с обязательным включением сна для верификации наличия или отсутствия ДЭПД на ЭЭГ и его индекса представленности. При этом рутинная ЭЭГ в бодрствовании даёт часто ложные результаты в отношении ДЭПД. В целом, работа показала хороший прогноз в отношении эпилепсии у пациентов с ФКП, а именно 63,5% случаев ремиссии. Но учитывая разнообразие эпилептических синдромов, ассоциированных с ФКП, необходима углубленная диагностика.

Заключение

Группы синдромов, ассоциированных с ФКП, имеют разный прогноз в отношении ремиссии приступов. Принципиально важным для благоприятного прогноза является наличие паттернов ДЭПД на ЭЭГ. Тяжёлый прогноз течения эпилепсии ассоциирован с локальными структурными изменениями неокортекса. Нами найдены прогностические предикторы ремиссии приступов, такие как наличие ДЭПД на ЭЭГ. Предиктором появления прогрессирующих когнитивных нарушений у детей является продолженная диффузная межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ, несмотря на благоприятный прогноз относительно приступов. С целью определения прогноза наряду с традиционными методами диагностики необходимы продолженный ВЭМ с включением сна, нейровизуализация, а именно, высокоразрешающее МРТ и медико-генетические исследования.

Литература

1. Blume W. T., Luders H.-O., Mizrahi E., Tassinari C., van Emde Boas W., Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212–8. DOI: 10.1046/j.1528–1157.2001.22001.x
2. Noachtar S., Arnold S. Clonic seizures. In: Luders H. O., Noachtar S., eds. *Epileptic seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 412–24.
3. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019;896. ISBN: 978–5–6042641–0–2. [Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019; 896. ISBN: 978–5–6042641–0–2.]
4. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996; 119: 17–40. DOI: 10.1093/brain/119.1.17.
5. Elger C. E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008;12:501–539. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.01.003.
6. Tedrus G. M., Fonseca L. C., Castilho D. P., Bossoni A. S. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: an ictal EEG. *ClinEEGNeurosci*. 2009;40(3):200–3. DOI: 10.1177/155005940904000314
7. Lerman P. Benign partial epilepsy with centro-temporal spikes. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et.al. Paris; 1992: 189–200.
8. Doose H., Neubauer B. A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disorders*. 2000;2 Suppl 1: S45–9.
9. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. (1997) The course of partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 48:430–437. DOI: 10.1212/wnl.48.2.430.
10. Loiseau, P., Duché, B., Cordova, S., Dartigues, J.F. and Cohadon, S. (1988), Prognosis of Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes: A Foliow-Up Study of 168 Patients. *Epilepsia*, 29: 229–235. <https://doi.org/10.1111/j.1528–1157.1988.tb03711.x>.
11. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fontana E, Colamaria V, La Selva L (1992) Idiopathic partial epilepsies in children. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (Eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey, London, pp. 173–188.
12. Guerrini, R. and Pellacani, S. (2012), Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*, 53: 9–18. <https://doi.org/10.1111/j.1528–1167.2012.03609.x>.
13. Мухин К. Ю., Миронов М.Б, Боровиков К. С., Петрухин А. С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге

- и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии. 2010;5(1): 3–18. [Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Borovikov K. S., Petrukhin A. S. Focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform EEG patterns (SFECs-BEDC) (preliminary results). Russian Journal of Child Neurology. 2010; 5 (1): 3–18.]
14. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Боровиков К. С., Боровикова Н. Ю. Электроклиническая семиология и хронологические особенности эпилептических приступов, ассоциированных с фокальной эпилепсией детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012;4:18–25. [Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Borovikov K. S., Borovikova N. Yu. Electro-clinical semiology and chronological features of epileptic seizures associated with focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform EEG patterns. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2012; 4: 18–25.]
 15. Зенков Л. Р. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2:26–32. [Zenkov L. R. Neuropathophysiology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2010; 2: 26–32]
 16. Dravet Ch., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Yu., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) // In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.— 4 edition/Eds: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C. A. Tassinari, P. Wolf-London: John Libbey, 2005 — p. 89–113.
 17. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the longterm outcome. //Epilepsia.-2011.-v.52.— p. 44–49. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2011.03001.x
 18. Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Быченко В. Г., Рублева Ю. В., Бурд С. Г., Красильщикова Т. М. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(3):52–62. [Mironov M. B., Chebanenko N. V., Bychenko V. G., Rubleva Yu. V., Burd S. G., Krasil'shchikova T. M. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform patterns of childhood on EEG on the example of clinical cases of dizygotic twins. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2018; 10 (3): 52–62.]DOI: 10.17749/2077–8333.2018.10.3.052–062.
 19. Aicardi J., Chevrie J. J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. DevMed-ChildNeurol. 1982; 24 (3): 281–92.

20. Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S.N. Atypical evolutions of benign partial epilepsy of infancy with centro-temporal spikes. *RevNeurol.* 2000; 31 (4): 389–96.
21. Otsubo H., Chitoku S., Ochi A., Jay V., Rutka J. T., Smith M. L., Elliott I. M., Snead O. C. 3rd. Malignant rolandic-sylvian epilepsy in children: diagnosis, treatment, and outcomes. *Neurology.* 2001; 57 (4): 590–6. DOI: 10.1212/wnl.57.4.590.
22. Rodriguez-Barrionuevo A. C., BauzanoPoley E., Delgado-Marques M. P., Mora-Ramirez M. D., Tosina-Garcia E. Atypical benign partial epilepsy of childhood. Clinical follow-up EEG study of 3 patients. *RevNeurol.* 1998; 26 (150): 197–204.
23. Johnston M. V. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.* 2004;26(2):73–80. DOI: 10.1016 / S0387–7604 (03) 00102–5.
24. Ramos-Lizana J. Epileptic encephalopathies. *Rev Neurol.* 2017;64(s03): S45–S48.
25. Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Дживонса (два клинических случая). *Русский журнал детской неврологии* 2009;4(4):14–21. [Mironov M. B., Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S. Transformation of Rolandic epilepsy into Jeavons syndrome (two case reports). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2009;4(4):14–21.]
26. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Бурд С.Г., Рублева Ю.В., Красильщикова Т.М., Зыков В.П., Шамалов Н.А. Эпилептические синдромы, ассоциированные с генерализованными тонико-клоническими приступами: результаты антиэпилептической терапии. *Фарматека.* 2019;26(10):66–70. [Mironov M.B., Chebanenko N.V., Burd S.G., Rubleva Yu.V., Krasil'shchikova T.M., Zykov V.P., Shamalov N. A. Epileptic syndromes associated with generalized tonic-clonic seizures: results of antiepileptic therapy. *Pharmateca.* 2019;26(10):66–70.] DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.66-70>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРИИНСУЛЯРНОЙ ГЕМИСФЕРОТОМИИ НА ОПЫТЕ ГБУЗ «МОРОЗОВСКОЙ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ» МОСКВЫ

А.А. Кузнецова^{1,2}, И.О. Щедеркина^{1,3}, Г.Е. Чмутин^{1,2}, М.И. Лившиц^{1,4},
А.В. Левов¹, В.Б. Соловьев¹, В.О. Рускин¹, Б.И. Олейников^{1,2}

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

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

Вступление

Несмотря на появление новейших противоэпилептических препаратов, до 30% пациентов с эпилепсией остаются фармакорезистентными, что требует использования альтернативных методов лечения (нейрохирургия, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета).

Функциональная периинсулярная гемисферотомия (ФПГ) — это метод оперативного лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии при наличии у пациента двигательного дефицита в виде гемипареза и поражения в пределах одного полушария. Оптимальными кандидатами на ФПГ при фармакорезистентной эпилепсии являются пациенты с порэнцефалическими кистами вследствие перенесенного инсульта, с энцефалитом Кожевникова — Расмуссена, с синдромом Штурге — Вебера, пороками развития головного мозга (распространённая фокальная кортикальная дисплазия (ФКД), гемимегалэнцефалия) [1–5]. Течение эпилепсии в детской популяции с частыми судорожными приступами зачастую приводит к энцефалопатии развития, что отражается в нарушении когнитивного и моторного развития. Особого внимания заслуживает феномен нейропластичности у детей, который наиболее ярко представлен в возрасте до 2 лет, что требует от специалистов принятия быстрого решения о возможности нейрохирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. Однако, в раннем детском возрасте это не всегда возможно по нескольким причинам: во-первых, у детей раннего возраста, в особенности при распространённых пороках развития мозга, дебют приступов начинается с инфантильных спазмов, а электроэнцефалографическая картина не имеет латерализационных знаков; во-вторых, дети с сформированной речью и патологией доминантного полушария могут иметь трудности при реабилитации; в-третьих, неудача при гемисферотомии может быть связана либо с неполным отсоединением, либо с началом приступов из здорового полушария[4].

Первая анатомическая гемисферэктомия описана Dandy в 1928 г. с целью лечения глиомы головного мозга, и за последующие почти 100 лет претерпела множественные модификации [1–5]. От анатомической гемисферэктомии в настоящее время принято решение отказаться ввиду высокой частоты осложнений и смертности. Из всех остальных видов гемисферотомий наиболее оптимальной является трансильвиева периинсулярная гемисферотомия с рассечением мозолистого тела и сохранением полушария в полости черепа.

Материалы и методы

За период с 2017 г. по 2021 г. в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было направлено 19 детей с целью решения вопроса о возможности проведения нейрохирургического лечения эпилепсии с поражением головного мозга в пределах одного полушария, гемипарезом, нарушением когнитивного и моторного развития.

Всем детям на дооперационном этапе проведено обследование: предхирургический видео-ЭЭГ-мониторинг (расположение электродов по схеме «10–20») в течение 1–3 суток с фиксацией приступов; МРТ головного мозга; предхирургический консилиум в составе заведующего нейрохирургическим отделением, эпилептолога, нейрофизиолога, радиолога, нейрохирурга и невролога.

По этиологическим причинам эпилепсии пациенты распределены по группам: 1–42,1% (8 пациентов) постинсультные эпилепсии; 2–31,6% (6 пациентов) эпилепсия вследствие пороков развития (гемимегалэнцефалия — 4; распространённая ФКД — 2); 3–26,3% (5 пациентов) постинфекционная эпилепсия со структурными изменениями, локализованными в одном полушарии.

Возраст варьировал от 6 до 119 месяцев, медиана — 41,2 месяца. Преобладали девочки (57,8%). Срок от дебюта приступов до операции широко варьировал и составлял от 0 до 85 месяцев, медиана 31,6 месяцев. 94,7% пациентов соответствовали критериям фармакорезистентности. Среднее количество применяемых препаратов за период болезни — 4,6, у 6 пациентов также проводилась гормональная терапия — без эффекта, один пациент находился на кетогенной диете, еще один пациент был носителем стимулятора блуждающего нерва. У всех детей отмечалась энцефалопатия развития, гемипарез, нарушение психомоторного и речевого развития. После комплексного обследования всем пациентам была выполнена функциональная периинсулярная гемисферотомия.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде отмечена ремиссия приступов у всех пациентов. Все дети выписаны из стационара в срок от 9 до 48 суток после оперативного лечения. В двух случаях отмечались бактериальные осложнения, однократно развитие отёка головного мозга в раннем послеоперационном периоде. Летальных исходов не зафиксировано.

После проведенной ФПГ у 13 пациентов отмечалось нарастание тяжести гемипареза. Однако на фоне реабилитационных мероприятий удалось достичь самостоятельной ходьбы, улучшения функциональной активности паретичной руки при грубом нарушении мелкой моторики кисти.

В отдалённом послеоперационном периоде у двоих пациентов развилась гидроцефалия, которая потребовала установки шунтирующей системы; одна пациентка была оперирована по поводу постгеморрагической обструктивной гидроцефалии до ФПГ и удаления шунтирующей системы не потребовалось.

Длительность катamnестического наблюдения после ФПГ от 12 до 60 месяцев. По классификации исходов хирургического лечения эпилепсии Engel класс 1А отмечен в 73,7% случаев (14 пациентов), следует отметить, что в эту группу вошли все пациенты с постинсультной эпилепсией. В группе пороков развития мозга: один ребенок с распространённой ФКД спустя 3 месяца после операции имел класс 3А; дети с гемимегалэнцефалией (2 ребенка) имели 2А и 2В класс. Наихудшие результаты отмечены в группе постинфекционной эпилепсии, два пациента имеют исход 4В.

Обсуждение

В нашей группе пациентов с проведённой ФПГ полностью свободны от приступов 73,7%, что соответствует данным мировой литературы. По данным обзора F. Alotaibi эффективность гемисферных операций при различных техниках составила от 52% до 92%, однако, прослеживается корреляция между снижением процента класса Engel 1 и длительностью катamnестического наблюдения [3]. В нашей выборке наибольшую эффективность показали дети в группе постинсультных эпилепсий, что, вероятно, связано с законченным процессом формирования структурных изменений головного мозга и интактностью здорового полушария. В одном случае ФПГ была проведена до установления факта фармакорезистентности эпилепсии после оценки тяжести эпилептического процесса, рисков негативного влияния судорог на когнитивное развитие и объёма поражения головного мозга [6]. В группе пороков развития недостаточный успех, вероятно, связан с функциональным вовлечением в эпилептический процесс здорового полушария при отсутствии видимых изменений при нейровизуализации головного мозга, что требует дальнейшего генетического обследования. В группе постинфекционных эпилепсий при МРТ отмечено вовлечение контралатерального полушария, но на предоперационном диагностическом этапе во всех случаях подтверждено наличие эпилептических приступов, исходящих из полушария с более выраженными структурными нарушениями. Возобновление приступов в 2 случаях из 5 (40% в подгруппе постинфекционных эпилепсий) возможно связано с электрофизиологической особенностью приступов, фиксировавшихся на дооперационном этапе.

Выводы

Функциональная периинсулярная гемисферотомия является эффективным методом хирургического лечения эпилепсии как у детей, так и у взрослых. За прошедшие 100 лет данный вид операции совершенствуется с целью повышения эффективности и снижения интра-/послеоперационных рисков. По результатам нашего наблюдения наилучшие результаты отмечены в группе пациентов с кистозно-глиозной трансформацией полушария вследствие перенесённого инсульта. Также на представленной когорте пациентов можно отметить, что к факторам, снижающим эффективность ФПГ, можно отнести: билатеральное поражение при нейровизуализации, отсутствие чётких латерализационных знаков по данным ЭЭГ, распространённая ФКД, нейроинфекция в анамнезе.

Литература

1. Kim JS, Park EK, Shim KW, Kim DS. Hemispherotomy and Functional Hemispherectomy: Indications and Outcomes. *J EpilepsyRes.* 2018 Jun 30;8(1):1–5. doi: 10.14581/jer.18001. PMID: 30090755; PMCID: PMC6066693.
2. Panigrahi M, Krishnan SS, Vooturi S, Vadapalli R, Somayajula S, Jayalakshmi S. An observational study on outcome of hemispherotomy in children with refractory epilepsy. *Int J Surg.* 2016 Dec;36(Pt B):477–482. doi: 10.1016/j.ijisu.2015.05.049. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26050951.
3. Alotaibi F, Albaradie R, Almubarak S, Baesa S, Steven DA, Girvin JP. Hemispherotomy for Epilepsy: The Procedure Evolution and Outcome. *Can J Neurol Sci.* 2021 Jul;48(4):451–463. doi: 10.1017/cjn.2020.216. Epub 2020 Oct 1. PMID: 32998781.
4. Lee KH, Lee YJ, Seo JH, Baumgartner JE, Westerveld M. Epilepsy Surgery in Children versus Adults. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019 May;62(3):328–335. doi: 10.3340/jkns.2019.0026. Epub 2019 May 1. PMID: 31085959; PMCID: PMC6514317.
5. Меликян А. Г., Кушель Ю. В., Воробьев А. Н. и др. Гемисферэктомия в лечении симптоматической эпилепсии у детей // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2016. № 3 том 80, С. 13–24.
6. Кузнецова А. А. Щедеркина И. О. Лившиц М. И., и др. Геморрагический инсульт и постинсультная эпилепсия у детей. Индивидуальный подход при выборе тактики ведения на примере клинического наблюдения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2021. № 1. С. 22–34.

ПРОВЕДЕНИЯ ВАДА-ТЕСТА У РЕБЕНКА СО СТРУКТУРНОЙ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**В. О. Рускин^{1,2}, В. Б. Соловьев¹, А. В. Левов¹, Д. А. Ашуров¹, Д. Б. Пардаев¹,
А. А. Глазунов¹, И. О. Щедркина^{1,2}, М. И. Лившиц^{1,3}**

¹ — ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

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

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

Вада-тест был создан в конце 1940-х годов японским неврологом Дзюном А. Вада [3]. Он впервые описал технику инактивации одного из полушарий головного мозга посредством введения амобарбитала с последующим проведением когнитивных тестов. В середине 1950-х годов метод начал активно использоваться для латерализации речевой функции у пациентов, проходящих предхирургическое обследование при лечении фармакорезистентной эпилепсии. Фармакорезистентность характеризуется неэффективностью двух и более противосудорожных препаратов для достижения ремиссии по эпилептическим приступам [7]. Вада-тест преимущественно используется при оперативных вмешательствах на доминантной гемисфере, причем, большая часть исследований проводилось на пациентах с медиальной височной эпилепсией [1]. В одном из исследований на детях с задержкой когнитивного развития Вада-тест был проведен 13 пациентам, у 9 из которых была успешно латерализована речевая функция [5].

Представляем клиническое наблюдение с проведением Вада-теста пациенту со структурной фармакорезистентной эпилепсией, связанной с пороком развития в височно-теменно-затылочной области левого полушария, для верификации доминантной по речевой функции гемисферы. Процедура была проведена в рамках предхирургического обследования эпилепсии. Уникальность данного клинического случая состоит в крайней редкости использования Вада-теста в педиатрической клинической эпилептологической практике. В литературе описаны единичные случаи использования Вада-теста у детей с задержкой когнитивного развития.

Мальчик 17 лет. От 1-й беременности, 1-х родов на сроке 39 недель. Перинатальный анамнез не отягощен. Масса при рождении — 3200 г, длина — 51 см. До 2 лет рос и развивался по возрасту.

Дебют эпилептических приступов в возрасте 2 лет: ежедневные эпизоды диалептического состояния с остановкой активной деятельности («behavior arrest»), взглядом в одну точку («staring») длительностью до минуты. В последующем присоединились моторные приступы: версия головы и глаз вправо,

тоническое напряжение правых конечностей. Длительно проводился подбор противосудорожной терапии: вальпроаты — ремиссия 1,5 мес, затем рецидив приступов с прежней частотой; топирамат, этосуксимид, карбамазепин — без значимого эффекта относительно частоты приступов.

МРТ головного мозга в возрасте 7 лет (по медицинской документации) — участок изменения МР-сигнала в задних отделах левого полушария в теменно-височно-затылочном регионе.

В возрасте 8 лет прошел стационарное обследование, включавшее инвазивную электроэнцефалографию с установкой субдуральной решётки. По результатам этого исследования проведена селективная резекция патологического очага в задних отделах левого полушария. В раннем послеоперационном периоде — рецидив приступов с прежней частотой и семиотикой приступов. Гистологическая картина — фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) I Стип [2].

После оперативного лечения продолжен подбор антиконвульсантной терапии: окскарбазепин, ламотриджин, клоназепам, левитирацетам, фенитоин — без эффекта.

В возрасте 13 лет было проведено повторное нейрохирургическое вмешательство — заднеквадрантная дисконнекция слева с интраоперационным мониторингом функционально значимых зон. При этом ремиссия сохранялась в течение 2 мес, после чего — рецидив приступов с прежней частотой и клинической картиной.

В возрасте 15 лет вновь нейрохирургическое вмешательство — функциональная гемисферэктомия слева. В раннем послеоперационном периоде — рецидив судорог. Последующая ревизия и диссекция задних отделов мозолистого тела — без значимого эффекта. В послеоперационном периоде отмечалось ухудшение речевой функции — транзиторная моторная афазия (1 неделя), появление речевых эмболов, правосторонний гемипарез (2 балла), появление гиперкинезов — тремора в правой руке и ноге.

В возрасте 17 лет пациент обратился в отделение нейрохирургии Морозовской ДГКБ и был госпитализирован для дообследования, коррекции противосудорожной терапии и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента. При МРТ зафиксированы последствия проведенных оперативных вмешательств, кистозно-глиозная трансформация левого полушария, одновременно создавалось впечатление о сохранности отдельных участков мозолистого тела.

Консультация лингвиста: В самостоятельной речи отмечаются эхолалии, строит простое предложение из 2–3 слов, грамматически оформляет правильно, лексический запас резко ограничен, слоговая структура слова в простых словах сохранена. Понимание речи ограничено, при ответе на вопросы отмечается эхолалия, затем ответ. Инструкции выполняет в рамках ситуативности. Номинативная функция в высокочастотных словах сохранена. Порядковый счет доступен. Чтением и письмом ребенок не владеет.

Видео-ЭЭГ-мониторинг: регистрируется супрессия корковой ритмики под электродами левого полушария головного мозга. Зарегистрированы эпилептические приступы — поворот головы и глаз вправо, тоническое напряжение в правых конечностях. В момент появления клинической картины иктальный паттерн не регистрируется.

По результатам обследования для определения дальнейшей тактики лечения был проведен консилиум. На основании данных нейровизуализации, свидетельствовавших о неполном объеме выполнения функциональной гемисферэктомии (сохранившиеся участки мозолистого тела) было принято решение о проведении повторного нейрохирургического вмешательства — досечение интактных участков мозолистого тела. Ввиду ухудшения речевых функций после предыдущего оперативного вмешательства на левом полушарии, возникла необходимость уточнения гемисферной латерализации речевых зон. Методом нашего выбора стал Вада-тест. Другие методики латерализации речевых зон (функциональная МРТ, интраоперационное картирование) могли быть неинформативными из-за ажитированного поведения ребенка во время проведения исследований.

Техника выполнения Вада теста: была выполнена катетеризация внутренних сонных артерий, в которые поочередного вводился пропофол 4 мг с временным промежутком 20 минут; параллельно фиксация ЭЭГ пациента. При введении в левую сонную артерию препарата и при тестировании — речь сохранена, на ЭЭГ сохраняется диффузная супрессия в левой гемисфере. При введении в правую сонную артерию отмечается непонимание и трудность в воспроизведении речи, на ЭЭГ — появление медленных волн дельта-диапазона под электродами правого полушария.

Через сутки после Вада-теста выполнена нейрохирургическая операция — диссекция интактных связей между полушариями. В постоперационном периоде отмечалось отсутствие тремора в правых конечностях, нарастание гемипареза (3 балл), сохранность речи. Отмечалась редукция количества (на 50%) и продолжительности (длительность сократилась до 10 с) эпилептических приступов.

Вывод: Расположение эпилептогенного очага вблизи или в структуре функционально значимых зон осложняет возможности резективного нейрохирургического вмешательства. У детей с пороками развития левого полушария или его повреждениями на ранних этапах развития возможно явление межполушарной реорганизации речевой функции, однако, нередко речевые зоны локализуются и в большом полушарии [6]. Методов, подтверждающих латерализационную организацию когнитивных функций, на данный момент существует немного. Одним из наиболее точных и малоинвазивным из них является Вада-тест.

У детей с задержкой когнитивного развития процедура проведения Вада-теста значимо осложняется ввиду болевых ощущений от инвазивного вмешательства и затруднения выполнения инструкций в процессе проведения теста. Иногда в процессе Вада-теста применялась эпидуральная анестезия [5]. Тем не менее,

факторами риска неудачного проведения Вада-теста являлись низкий IQ (< 80) и ранний возраст пациентов (< 10 лет) [4].

Нами был продемонстрирован клинический случай ребенка 17 лет, со структурной фармакорезистентной эпилепсией, вызванной пороком развития (ФКД IC) левого полушария и задержкой когнитивного развития. Ребенку ранее было проведено несколько оперативных нейрохирургических вмешательств, в том числе левосторонняя функциональная гемисферэктомия, в результате которых не была достигнута ремиссия. В результате проведенных обследований зарегистрированы эпилептические приступы, исходившие из левого полушария, а нейровизуализация показала неполную дисконнекцию полушарий с сохранением интактных участков мозолистого тела. Перед выполнением повторного нейрохирургического вмешательства на левом полушарии необходимо было уточнить гемисферную латерализацию речевых зон, поскольку предыдущие операции привели к значимому ухудшению речевых функций у ребенка. Сохранность речевой функции, контактность и выполнение инструкций нейролингвиста позволило использовать Вада-тест как метод выбора. Методы фМРТ и интраоперационное картирование были исключены ввиду возможного двигательного беспокойства ребенка в процессе проведения исследований. Во время проведения Вада-теста нам удалось латерализовать речевую функцию в правом полушарии головного мозга, что впоследствии подтвердилось сохранением речи после проведенного нейрохирургического вмешательства.

Таким образом, наше исследование в очередной раз подтверждает необходимость и возможность использования Вада-теста не только у взрослых, но и в детской популяции, в том числе у детей с задержкой когнитивного развития.

Литература

1. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*. 2008;49:715–720. discussion 720–715.
2. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):158–74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.Epub 2010 Nov 10. PMID: 21219302; PMCID: PMC3058866.
3. David W. Loring and Kimford J. Meador. History of the Wada Test. Subject: Psychology, Neuropsychology Online Publication Date: Jun 2019. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199765683.013.6
4. Hamer HM, Wyllie E, Stanford L, Mascha E, Kotagal P, Wolgamuth B. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia*. 2000 May;41(5):554–63. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00209.x. PMID: 10802761.
5. Jansen FE, Jennekens-Schinkel A, Van Huffelen AC, Van Veelen WM, Van Rijen CP, Alpherts WC, Vermeulen J, Van Nieuwenhuizen O. Diagnostic significance of Wada procedure in very young children and children with developmental delay. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6(6):315–20. doi: 10.1016/s1090-3798(02)90619-7. PMID: 12401456.
6. Liégeois F, A. Connelly, J. Helen Cross, S. G. Boyd, D. G. Gadian, F. Vargha-Khadem, T. Baldeweg. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study, *Brain*, Volume 127, Issue 6, June 2004, Pages 1229–1236.
7. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front Neurol*. 2017 Jul 6;8:301. doi: 10.3389/fneur.2017.00301. PMID: 28729850; PMCID: PMC5498483.

ПРЕДИКТОРЫ ОТДАЛЁННЫХ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ЛОНГИТУДИНАЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А. В. Тимохова^{1,4}, И. Г. Комольцев^{1,2}, М. В. Синкин³, М. М. Махмудов^{1,4},
Ф. К. Ридер¹, С. Е. Буркитбаев^{1,2}, Н. С. Семеновых¹, Р. В. Лузин¹,
А. Э. Талыпов³, 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

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — актуальная проблема современного здравоохранения. Распространенность ЧМТ в регионах РФ составляет 4–4,5 случая на 1000 населения в год [1]. В частности, в Москве, по данным НИИ СП им. Н. И. Склифосовского, частота встречаемости ЧМТ составляет 1,2–1,4 случая на 1000 человек в год [2]. По тяжести ЧМТ делится на три степени: легкую, среднюю и тяжелую; показано, что степень тяжести определяет вероятность негативных исходов травмы. К первой категории ЧМТ относят сотрясение и ушибы мозга легкой степени; ко второй — ушибы мозга средней степени и подострое сдавление мозга; к третьей — ушибы тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга [3]. Тяжелая ЧМТ приводит к гибели до 30–50% пострадавших в возрасте до 40 лет, вызывая тяжелую инвалидность с частотой 15–20 на 100000 человек населения в год [4]. Кроме того, сочетанная травма, как наиболее опасный вид повреждений, характеризуется длительной утратой трудоспособности с высоким уровнем инвалидности и летальностью, в 10 раз превышающей таковую при изолированных повреждениях [5].

В течение первого года после ЧМТ риск развития посттравматической эпилепсии максимален. Приступы развиваются в среднем в течение первых 3 лет, но только в первый год после травмы — уже у более чем половины от общего числа пациентов с приступами. Общая частота развития посттравматических приступов составляет около 6,5%, ранних приступов — около 2% и поздних — около 4,5% [6]. В проспективном исследовании, проведенном на 647 пациентах, было показано, что риск развития неспровоцированных приступов составлял 10,2% через 2 года: 8% для легкой ЧМТ, 24% для ЧМТ средней степени и 16,8% для тяжелой ЧМТ (80,3% от всех приступов развивались в течение первого года) [7].

Последствия ЧМТ имеют огромную значимость для разных сфер общества и продолжают изучаться. Черепно-мозговая травма составляет значительную часть глобального бремени травм и вызвана преимущественно падениями и дорожными травмами по данным Global Burden of Disease Study [8]. В мире проводятся многоцентровые исследования ЧМТ, например: DECRA, RESCUEicp, STITCH (TRAUMA), CRASH, CRASH-2, CAPTAIN, NABIS: HII, Eurotherm 3235 [9]. Однако, ранее в Российской популяции не были детально и комплексно исследованы клинические, нейрофизиологические, инструментальные и биохимические предикторы летального исхода и отдалённых судорожных приступов у пациентов с ЧМТ. В данной работе мы проанализировали более 100 предполагаемых предикторов летального исхода и поздних судорожных приступов у пациентов с ЧМТ, госпитализированных в НИИ СП им. Н. И. Склифосовского в 2017–2021 гг.

Материалы и методы

В исследование включены 370 пациентов, поступивших с острой ЧМТ в НИИ скорой медицинской помощи им. Н. В. Склифосовского в 2017–2021 гг. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Критерии включения. Пациенты с изолированной ЧМТ или с сочетанной травмой (переломы конечностей и неосложненные переломы ребер) со следующими типами поражения на компьютерной томографии головы (КТ): внутримозговая контузия (любого объема и локализации); субарахноидальное, внутрижелудочковое, интрапаренхимальное, субдуральное или эпидуральное кровоизлияние (любого объема и локализации); вдавленный перелом черепа с повреждением твердой мозговой оболочки; цистернальная компрессия.

Критерии не включения. Сопутствующие злокачественные заболевания, тяжелая сочетанная травма (переломы костей таза, костей бедер, осложненные переломы ребер, повреждение внутренних органов брюшной и грудной полостей), острое кровотечение (тахикардия лежа > 100 /мин, повышенная частота дыхания > 30 /мин, лежачая или постуральная гипотензия), гипоксия на догоспитальном этапе (низкий уровень — менее 20 мм рт. ст. — на момент поступления), массивная ишемическая травма головного мозга на КТ, беременность, предшествующая ЧМТ с тяжелым застарелым поражением на КТ/МРТ, с потерей сознания в анамнезе (менее 10 баллов по ШКГ), врожденное поражение головного мозга, приводящее к инвалидности, пациенты с известной эпилепсией до ЧМТ.

На первом этапе исследования фиксировались следующие клинические данные: механизм и энергия травмы, оценка по ШКГ, наличие сопутствующих заболеваний, вид оперативного вмешательства (краниотомия / декомпрессионная краниэктомия), осложнения ЧМТ (ликворея, пневмония, синдром полиорганной недостаточности, менингит, менингоэнцефалит, сепсис и др.),

оценка по шкале исходов Глазго при выписке и исходы госпитализации. КТ проводилась в день поступления, проанализированы локализация и характер повреждений. ЭЭГ проводили всем пациентом, длительность определялась клиническими особенностями протекания ЧМТ: пациентам с судорожными приступами и подозрением на БСЭС мониторинг проводили в течение не менее 24 часов. Проанализированы стандартные биохимические показатели, а также уровни нейротрофических факторов, глюкокортикоидов и интерлейкинов в крови пациентов с острой ЧМТ.

На втором этапе исследования в НПЦ им З. П. Соловьева проводились обследования пациентов, включающие в себя: осмотр невролога, психиатра (в том числе с использованием шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Бека (Beck Depression inventory, BDI), логопеда, нейропсихологическое тестирование, МРТ головного мозга, ЭЭГ (30 мин), анализ крови (через 1 месяц, через 6 месяцев, через 1 год, через 2 года после ЧМТ) с измерением стандартных биохимических показателей, а также уровней нейротрофических факторов, глюкокортикоидов и интерлейкинов. Опрос пациентов по телефону с уточнением жалоб проводится каждые 6 месяцев.

Статистический анализ. Все анализируемые факторы нами были разделены на 10 категорий (таб. 2): демографические характеристики, характеристики травмы, показатели тяжести ЧМТ, наличие осложнений, наличие приступов, наличие и тип хирургического вмешательства, показатели ЭЭГ, оценки по психиатрическим шкалам, некоторые биохимические показатели и наличие коморбидных и сопутствующих патологий. Для предварительного анализа факторов риска (ФР) летального исхода и судорожных приступов использовали унивариативный анализ. Для количественных переменных использовали Т-тест, для качественных переменных использовали точный тест Фишера, двусторонний.

Результаты

В исследование включено 370 пациентов с ЧМТ, детальная информация анализируемой когорты пациентов представлена в таблице 1. По данным исследования летальный исход ЧМТ был зафиксирован у 13%, а развитие отдалённых судорожных приступов — у 8% пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Общее число пациентов	370
Пол	115 женщин, 255 мужчин
Возраст	42,4 ± 0,8
Балл по ШКГ	13,5 ± 0,2

Тяжесть ЧМТ (число пациентов)	208 пациентов — лёгкая ЧМТ, 100 пациентов — средняя ЧМТ, 53 пациента — тяжёлая ЧМТ
Летальный исход	48 человек (13%)
Острые приступы	29 человек (7,8%)
Отдалённые приступы	21 человек (8,2% от наблюдаемых пациентов)

Нами были выявлены ФР летального исхода и поздних судорожных приступов (таб. 2). ФР только для поздних судорожных приступов были: балл по шкале МоСА при выписке, приступы в первые 24 часа и злоупотребление алкоголем в анамнезе. Факторами риска только летального исхода были: низкий показатель ШКГ на 21-й день госпитализации, балл по шкале MMSE/HADS при выписке, уровень BDNF, кортизола, и ИЛ-6 в остром периоде ЧМТ, мужской пол, наличие потери сознания после ЧМТ, балл по шкале Мауо, данные ЭЭГ (низкая вариабельность, прерванность и ареактивность основного ритма), наличие тяжёлых осложнений госпитализации (инфекции, сепсис, кровотечения, СПОН). Интересно, что большинство остальных ФР, рассмотренных ниже, являлись общими и для летального исхода, и для поздних судорожных приступов. Мы посчитали отношение шансов для фактора риска быть предиктором и поздних судорожных приступов, и летального исхода. Мы установили, что для ФР, предсказывающего летальность, вероятность того, что он будет предсказывать и отдалённые приступы увеличивается в 21 [6; 67] раз ($p < 0,001$, тест χ^2).

Значимыми факторами риска летального исхода являются вдавленный перелом черепа, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, внутрижелудочковое кровоизлияние, микрокровоотечения по данным КТ, аксиальная дислокация при поступлении, отёк головного мозга, смещение срединной линии по КТ (мм), локализация перелома черепа, а также инфекционные осложнения, внутримозговое кровоотечение и неврологический дефицит. Тяжесть ЧМТ по ШКГ, а также баллы по GOS и FOUR при выписке являются одновременно и значимыми фактором риска летального исхода, и отдалённых судорожных приступов. Длительность госпитализации, как интегральный показатель тяжести ЧМТ и наличие осложнений, является значимым фактором риска летального исхода, но не отдалённых судорожных приступов. Длительность потери сознания является значимым фактором риска летального исхода (мужчины чаще), но не отдалённых судорожных приступов. Декомпрессионная краниотомия, выполняемая по медицинским показаниям, является значимым фактором риска летального исхода и отдалённых судорожных приступов.

Нейрофизиологическими факторами риска отдалённых судорожных приступов были: низкий балл по шкале FOUR во время проведения ЭЭГ, длительность проведения ЭЭГ, асимметрия ЭЭГ, отсутствие основного ритма, наличие эпилептиформной активности и паттернов ACNS, а также наличие электрографических приступов

и бессудорожного электрографического статуса. Кроме того, любые значительные изменения на ЭЭГ являлись достоверными факторами риска летального исхода.

Баллы по шкалы MMSE/HADS при выписке являются факторами риска отсроченного летального исхода, тогда как низкий балл по шкале MoCA предсказывал развитие отдаленных судорожных приступов. Высокий уровень ИЛ-6, BDNF и кортизола являются факторами риска летального исхода, но не отдаленных судорожных приступов. Наличие коморбидной патологии значимо не влияло на вероятность развития поздних судорожных приступов или летального исхода.

Таблица 2. Предикторы летального исхода и поздних приступов у пациентов с ЧМТ

Фактор	Летальный исход			Поздние приступы		
	Значения	Тест	p =	Значения	Тест	p =
Демографические показатели						
Пол	110:5 (женщины) vs 212:42 (мужчины)	χ^2 Tests	0,001	90:7 (женщины), 7:14 (мужчины)	χ^2 Tests	0,664
Возраст, лет	42,4922 \pm 0,8459 vs 41,875 \pm 2,2135	Student's t	0,793	43,0979 \pm 1,0004 vs 41,762 \pm 2,676	Student's t	0,698
Характеристики и типы ЧМТ						
Механизм травмы	Разные *	χ^2 Tests	0,001	Разные *	χ^2 Tests	0,001
Алкоголь в крови при госпитализации (%)	0,2303 \pm 0,0276 vs 261,0 \pm 0,0655	Student's t	0,689	0,2211 \pm 0,0323 vs 321,0 \pm 143,0	Student's t	0,400
Вдавненный перелом черепа	285:33 (нет), 25:12 (есть)	χ^2 Tests	0,001	209:14 (нет), 18:6 (есть)	χ^2 Tests	0,001
Субарахноидальное кровоизлияние	175:12 (нет), 141:35 (да)	χ^2 Tests	0,001	132:5 (нет), 100:16 (да)	χ^2 Tests	0,004
Субдуральная гематома	200:10 (нет), 114:38 (да)	χ^2 Tests	0,001	154:9 (нет), 74:12 (да)	χ^2 Tests	0,023
Внутрижелудочковое кровоизлияние	296:40 (нет), 10:7 (да)	χ^2 Tests	0,001	219:18 (нет), 5:2 (да)	χ^2 Tests	0,046
Микрокровоотечения по данным КТ	299:42 (нет), 2:4 (да)	χ^2 Tests	0,001	215:21 (нет), 2:0 (да)	χ^2 Tests	0,659
Аксиальная дислокация при поступлении	286:28 (нет), 6:19 (да)	χ^2 Tests	0,001	206:17 (нет), 3:4 (да)	χ^2 Tests	0,001
Отёк головного мозга	248:21 (нет), 33:23 (да)	χ^2 Tests	0,001	180:13 (нет), 19:7 (да)	χ^2 Tests	0,001
Смещение срединной линии по КТ (мм)	1,2699 \pm 0,1905 vs 5,511 \pm 0,9216	Student's t	0,001	0,7323 \pm 0,1243 vs 2,15 \pm 796,0	Student's t	0,003
Локализация перелома черепа	96:9 (конвекс.), 30:1 (основание ГМ), 71:23 (множ.)	χ^2 Tests	0,001	69:4 (конвекс), 26:0 (основание ГМ), 43:9 (множ.)	χ^2 Tests	0,015
Внутричерепная контузия	151:12 (нет), 161:36 (да)	χ^2 Tests	0,002	118:3 (нет), 108:18 (да)	χ^2 Tests	0,001
Эпидуральная гематома	264:35 (нет), 49:13 (да)	χ^2 Tests	0,051	197:15 (нет), 32:6 (да)	χ^2 Tests	0,075
Линейный перелом черепа	148:25 (нет), 157:23 (есть)	χ^2 Tests	0,510	116:14 (нет), 114:7 (есть)	χ^2 Tests	0,154
Энергия травмы	198:8 (низкая), 100:29 (высокая)	χ^2 Tests	0,001	164:7 (низкая), 58:10 (высокая)	χ^2 Tests	0,004

Фактор	Летальный исход			Поздние приступы		
	Значения	Тест	p =	Значения	Тест	p =
Показатели тяжести ЧМТ						
Длительность госпитализации, дни	16,4019 ± 1,1932 vs 36,324 ± 6,2038	Student's t	0,001	15,1888 ± 1,5201 vs 26,0 ± 4,591	Student's t	0,040
День выписки	13,3514 ± 0,6711 vs 28,513 ± 4,5343	Student's t	0,001	12,0217 ± 0,7055 vs 21,238 ± 3,882	Student's t	0,001
Длительность потери сознания	88:6 (нет), 173:13 (30 мин), 24:0 (30 мин — 24 часа), 27:26 (> 24 часов)	χ ² Tests	0,001	73:5 (нет), 132:11 (30 мин), 14:1 (30 мин — 24 часа), 11:3 (> 24 часов)	χ ² Tests	0,289
Наличие потери сознания	98:9 (нет), 224: 39 (да)	χ ² Tests	0,096	79:6 (нет), 157:15 (да)	χ ² Tests	0,647
Амнезия после ЧМТ	120:1 (нет), 96:1 (да)	χ ² Tests	0,875	95:3 (нет), 73:6 (да)	χ ² Tests	0,172
Шкала исходов Глазго при выписке, балл	4,7791 ± 0,044 vs 1,326 ± 0,1401	Student's t	0,001	4,8152 ± 0,0522 vs 4,111 ± 342,0	Student's t	0,001
FOUR при выписке, балл	14,9739 ± 0,1465 vs 9,182 ± 0,7466	Student's t	0,001	15,3377 ± 0,1371 vs 13,571 ± 866,0	Student's t	0,001
ШКГ при поступлении, балл	14,1683 ± 0,1138 vs 8,674 ± 0,5931	Student's t	0,001	14,5216 ± 0,1038 vs 12,857 ± 648,0	Student's t	0,001
ШКГ на 3 сутки, балл	14,4528 ± 0,098 vs 8,538 ± 0,5557	Student's t	0,001	14,6681 ± 0,0988 vs 13,333 ± 603,0	Student's t	0,001
ШКГ на 7 сутки, балл	14,5179 ± 0,1051 vs 8,333 ± 0,6056	Student's t	0,001	14,6865 ± 0,1103 vs, 13,421 ± 627,0	Student's t	0,002
ШКГ на 21 сутки, балл	14,1081 ± 0,3237 vs 7,929 ± 0,8985	Student's t	0,001	13,7647 ± 0,6274 vs, 14,6 ± 245,0	Student's t	0,489
ШКГ, минимальное значение, балл	13,8722 ± 0,2404 vs 7,909 ± 1,2753	Student's t	0,001	14,4194 ± 0,2207 vs 13,857 ± 705,0	Student's t	0,499
Балл по классификации Маршала при поступлении	1,7023 ± 0,0521 vs. 3,292 ± 0,204	Student's t	0,001	1,5357 ± 0,0469 vs 2,762 ± 316,0	Student's t	0,001
Балл по классификации Маршала, минимальный	1,4433 ± 0,079 vs 2,978 ± 0,219	Student's t	0,001	1,2148 ± 0,0803 vs 2,556 ± 336,0	Student's t	0,001
Тяжесть травмы (по ШКГ)	200:8 (лёгкая), 85:15 (средняя), 29:24 (тяжёлая)	χ ² Tests	0,001	165:8 (лёгкая), 53:8 (средняя), 12:4 (тяжёлая)	χ ² Tests	0,004
Тяжесть травмы (Российская шкала)	107:2 (лёгкая), 148:11 (средняя), 58:35 (тяжёлая)	χ ² Tests	0,001	86:2 (лёгкая), 116:11 (средняя), 26:7 (тяжёлая)	χ ² Tests	0,003
VCI 2 при поступлении, балл	12,5455 ± 0,2224 vs 18,214 ± 7,4348	Student's t	0,008	12,3469 ± 0,2464 vs 12,429 ± 948,0	Student's t	0,943
VCI 2, минимальный, балл	12,2381 ± 0,3238 vs 15,6 ± 2,3721	Student's t	0,008	12,2667 ± 0,3559 vs 13,0 ± 2,0	Student's t	0,617
Балл по шкале Mayo	195:40 (A), 89:5 (B), 25:3 (C)	χ ² Tests	0,017	195:40 (A), 89:5 (B), 23:2 (C)	χ ² Tests	0,373
День минимального значения ШКГ	5,0625 ± 1,9949 vs 5,875 ± 3,6422	Student's t	0,854	3,5625 ± 1,8752 vs 2,0 ± 1,0	Student's t	0,730
Осложнения ЧМТ						
Инфекционные осложнения	299:36 (нет), 5:5 (да)	χ ² Tests	0,001	218:17 (нет), 3:1 (да)	χ ² Tests	0,182
Эволюция очага	88:3 (нет), 32:13 (да)	χ ² Tests	0,001	75:0 (нет), 23:7 (да)	χ ² Tests	0,001
Менингоэнцефалит	316:41 (нет), 1:4 (да)	χ ² Tests	0,001	232:20 (нет), 0:1 (да)	χ ² Tests	0,001
Менингит	313:39 (нет), 4:6 (да)	χ ² Tests	0,001	232:20 (нет), 0:1 (да)	χ ² Tests	0,001
Пневмония	308:33 (нет), 9:12 (да)	χ ² Tests	0,001	229:17 (нет), 3:4 (да)	χ ² Tests	0,001
Внутриполостное кровоотечение	315:42 (нет), 2:3 (нет)	χ ² Tests	0,001	231:21 (нет), 1:0 (нет)	χ ² Tests	0,763
СПОН	315:39 (нет), 0:2 (да)	χ ² Tests	0,001	229:20 (нет), 1:0 (да)	χ ² Tests	0,768
Сепсис	314:41 (нет), 3:4 (да)	χ ² Tests	0,001	230:20 (нет), 2:1 (да)	χ ² Tests	0,114

Фактор	Летальный исход			Поздние приступы		
	Значения	Тест	p =	Значения	Тест	p =
Неврологический дефицит	182:9 (нет), 130:39 (да)	χ^2 Tests	0,001	149:9 (нет), 80:12 (да)	χ^2 Tests	0,043
Ликворея	306:41 (нет), 11:4 (да)	χ^2 Tests	0,088	222:20 (нет), 10:1 (да)	χ^2 Tests	0,923
Гипертермия	294:41 (нет) vs 25:7 (есть)	χ^2 Tests	0,122	215:17 (нет) vs 20:3 (есть)	χ^2 Tests	0,331
Гидроцефалия	310:43 (нет), 6:2 (да)	χ^2 Tests	0,278	225:21 (нет), 6:0 (да)	χ^2 Tests	0,455
Ранние и поздние приступы						
Судорожные приступы во 2–7 день	251:22 (нет), 4:4 (да)	χ^2 Tests	0,001	184:13 (нет), 3:2 (да)	χ^2 Tests	0,005
Приступы в 8–31 дни	215:19 (нет), 3:3 (да)	χ^2 Tests	0,001	151:11 (нет), 1:3 (да)	χ^2 Tests	0,006
Кластеры приступов	318:46 (нет), 2:2 (да)	χ^2 Tests	0,027	234:419(нет), 0:2 (да)	χ^2 Tests	0,001
Судорожные приступы в 1–7 дни	300:41 (нет), 22:7 (да)	χ^2 Tests	0,062	225:9 (нет), 11:12 (да)	χ^2 Tests	0,001
Судорожные приступы в первые 24 часа	300:41 (нет), 14:3 (да)	χ^2 Tests	0,491	223:15 (нет), 8:5 (да)	χ^2 Tests	0,001
Хирургическое вмешательство						
Число краниотомий	0,1725 ± 0,0245 vs 818,0 ± 0,0672	Student's t	0,001	0,1239 ± 0,0253 vs 333,0 ± 105,0	Student's t	0,019
Декомпрессионная краниотомия	293:14 (нет), 19:33 (да)	χ^2 Tests	0,001	222:16 (нет), 7:4 (да)	χ^2 Tests	0,001
Недекомпрессионная краниотомия	296:37 (нет), 21:4 (да)	χ^2 Tests	0,474	216:17 (нет), 12:2 (да)	χ^2 Tests	0,340
Электроэнцефалография						
Длительность ЭЭГ	217,2008 ± 35,6069 vs 1393,349 ± 171,0344	Student's t	0,001	120,9524 ± 25,6035 vs 705,118 ± 251,079	Student's t	0,001
Седация во время ЭЭГ (RASS)	0,087 ± 0,0315 vs 1,135 ± 0,202	Student's t	0,001	0,0526 ± 0,0345 vs 214,0 ± 155,0	Student's t	0,209
Балл по шкале FOUR во время ЭЭГ	15,3071 ± 0,1434 vs 8,571 ± 0,7705	Student's t	0,001	15,5691 ± 0,1443 vs 13,4 ± 1,12	Student's t	0,001
Изменения на ЭЭГ	145:1 (нет), 114:41 (нет)	χ^2 Tests	0,001	118:5 (нет), 76:12 (нет)	χ^2 Tests	0,012
Конкордантность изменений на ЭЭГ стороне травмы	64:4 (нет), 66:27 (да)	χ^2 Tests	0,001	53:3 (нет), 39:9 (да)	χ^2 Tests	0,033
Бреш-эффект	236:23 (нет), 11:19 (да)	χ^2 Tests	0,001	181:12 (нет), 3:5 (да)	χ^2 Tests	0,001
Асимметрия	147:10 (нет), 72:11 (средняя), 30:21 (умеренная)	χ^2 Tests	0,001	119:5 (нет), 54:4 (средняя), 13:8 (умеренная)	χ^2 Tests	0,001
Асимметрия	147:10 (нет), 102:32 (да)	χ^2 Tests	0,001	119:5 (нет), 67:12 (да)	χ^2 Tests	0,005
Основной затылочный ритм	44:33 (нет), 204:6 (есть)	χ^2 Tests	0,001	25:7 (нет), 159:8 (есть)	χ^2 Tests	0,001
Частота ОЗР	Разные*	χ^2 Tests	0,001	Разные*	χ^2 Tests	0,001
Градиент ОЗР	41:35 (отс.), 210:4 (прис.), 2:2 (инверт.)	χ^2 Tests	0,001	22:6 (отс.), 164:10 (прис.), 3:0 (инверт.)	χ^2 Tests	0,014
Вариабельность ЭЭГ	45:22 (нет), 185:15 (да)	χ^2 Tests	0,001	39:4 (нет), 134:11 (да)	χ^2 Tests	0,715
Реактивность ЭЭГ	15:22 (нет), 216:11 (да)	χ^2 Tests	0,001	10:2 (нет), 163:14 (да)	χ^2 Tests	0,520
Паттерны сна	20:31 (отс.), 24:2 (прис.)	χ^2 Tests	0,001	12:5 (отс.), 15:1 (прис.)	χ^2 Tests	0,085
Прерванность ЭЭГ	226:28 (продолж.), 4:6 (почти продолж.), 0:1 (прерванный), 0:2 (ВП), 0:2 (изоэлектрич.)	χ^2 Tests	0,001	168:16 (продолж.), 3:0 (почти продолж.)	χ^2 Tests	NaN

Фактор	Летальный исход			Поздние приступы		
	Значения	Тест	p =	Значения	Тест	p =
Высокопилептиформные паттерны	173:22 (нет), 1:2 (да)	χ^2 Tests	0,001	129:7 (нет), 0:0 (да)	χ^2 Tests	NaN
Типы эпилептиформной активности	Разные *	χ^2 Tests	0,001	Разные *	χ^2 Tests	NaN
Наличие эпилептиформной активности	279:33 (нет), 17:15 (да)	χ^2 Tests	0,001	207:16 (нет), 9:3 (да)	χ^2 Tests	0,027
ACNS основной термин #1	Разные *	χ^2 Tests	0,001	Разные *	χ^2 Tests	0,010
ACNS основной термин #2	Разные *	χ^2 Tests	0,001	Разные *	χ^2 Tests	0,030
Электрографические приступы	294:38 (нет), 2:10 (да)	χ^2 Tests	0,001	215:15 (нет), 1:4 (да)	χ^2 Tests	0,001
Циклические электрографические приступы	296:44 (нет), 0:4 (да)	χ^2 Tests	0,001	216:18 (нет), 0:1 (да)	χ^2 Tests	0,001
БСЭС	285:33 (нет), 5:7 (вероятный), 6:8 (достоверный)	χ^2 Tests	0,001	214:15 (нет), 1:3 (вероятный), 1:1 (достоверный)	χ^2 Tests	0,001
БСЭС	303:33 (нет), 11:15 (да)	χ^2 Tests	0,001	227:17 (нет), 2:4 (да)	χ^2 Tests	0,001
Число фаз для ПР	1,125 ± 0,295 vs 1,9 ± 0,2333	Student's t	0,053	0,8 ± 0,3742 vs, 1,0 ± nan	Student's t	0,838
Амплитуда ЭЭГ	1,7063 ± 0,0309 vs 1,548 ± 0,1089	Student's t	0,071	1,6809 ± 0,0388 vs 1,647 ± 119,0	Student's t	0,801
Локализация замедления	55:25 (билат.), 6:0 (F), 18:3 (T), 15:2 (P), 4:0 (O)	χ^2 Tests	0,090	Разные *	χ^2 Tests	0,625
Длительность патологической активности (мин)	282,28 ± 79,7159 vs 439,417 ± 101,4875	Student's t	0,227	528,4444 ± 213,3641 vs 246,667 ± 118,087	Student's t	0,334
Максимальная частота ОЗР	2,0588 ± 0,1597 vs 2,4 ± 0,3016	Student's t	0,310	2,6 ± 0,4301 vs 2,333 ± 333,0	Student's t	0,684
Латерализация ЭА	Разные *	χ^2 Tests	0,443	Разные *	χ^2 Tests	0,186
День проведения ЭЭГ	5,2 ± 0,4923 vs 6,163 ± 2,0308	Student's t	0,500	5,4675 ± 0,6346 vs 8,5 ± 4,138	Student's t	0,201
Латерализация замедления	46:15 (лев.), 46:12 (да)	χ^2 Tests	0,612	31:4 (лев.), 30:6 (да)	χ^2 Tests	0,526
Типы спорадической эпилептической активности	Разные *	χ^2 Tests	0,769	Разные *	χ^2 Tests	0,085
Частота ОЗР	9,8551 ± 0,1043 vs 10,0 ± 0,4472	Student's t	0,815	9,9689 ± 0,0955 vs 11,222 ± 722,0	Student's t	0,005
Минимальная частота ОЗР	0,75 ± 0,0926 vs 740,0 ± 0,1344	Student's t	0,950	0,9167 ± 0,2386 vs 500,0 ± 0,0	Student's t	0,272
Шкалы						
MMSE/HADS, балл	23,814 ± 1,1063 vs 3,375 ± 3,375	Student's t	0,001	23,5588 ± 1,3479 vs 22,0 ± 3,055	Student's t	0,740
MoCA, балл	25,4737 ± 0,1623 vs 28,0 ± 2,0	Student's t	0,114	25,7986 ± 0,1627 vs 24,143 ± 1,056	Student's t	0,033
HADS (депрессия), балл	4,7755 ± 0,1781 vs 4,0 ± 4,0	Student's t	0,665	4,6554 ± 0,1955 vs 5,286 ± 808,0	Student's t	0,493
HADS (тревожность), балл	4,7347 ± 0,165 vs 4,5 ± 2,5	Student's t	0,887	4,7162 ± 0,1891 vs 5,0 ± 690,0	Student's t	0,748
Биохимические показатели						
ИЛ-6	7,3007 ± 5,9954 vs 354,793 ± 28,8556	Student's t	0,001	25,6807 ± 16,3234 vs 2,12	Student's t	0,832
Кортизол	443,6748 ± 27,0262 vs 713,027 ± 79,0287	Student's t	0,004	440,1845 ± 32,7808 vs 214,4	Student's t	0,325
BDNF	18,6081 ± 0,9786 vs 6,36	Student's t	0,037	19,3446 ± 1,0073	Student's t	-
Коморбидные и сопутствующие заболевания						
Рак	313:42 (нет), 3:2 (да)	χ^2 Tests	0,056	229:20 (нет), 3:1 (да)	χ^2 Tests	0,222

Фактор	Летальный исход			Поздние приступы		
	Значения	Тест	p =	Значения	Тест	p =
Заболевания сердца	281:44 (нет), 35:1 (да)	χ^2 Tests	0,064	204:17 (нет), 28:4 (да)	χ^2 Tests	0,357
Артрит	302:44 (нет), 14:0 (да)	χ^2 Tests	0,154	221:20 (нет), 11:1 (да)	χ^2 Tests	0,997
Заболевания печени и поджелудочной железы	303:41 (нет), 13:4 (да)	χ^2 Tests	0,157	222:20 (нет), 10:1 (да)	χ^2 Tests	0,923
Употребление алкоголя (анамнез)	196:13 (нет), 10:2 (да)	χ^2 Tests	0,162	150:7 (нет), 5:3 (да)	χ^2 Tests	0,001
Ожирение	305:42 (нет), 10:3 (да)	χ^2 Tests	0,240	224:20 (нет), 7:1 (да)	χ^2 Tests	0,665
Гипертоническая болезнь	258:40 (нет), 57:5 (да)	χ^2 Tests	0,246	184:16 (нет), 47:5 (да)	χ^2 Tests	0,707
Заболевания лёгких	304:41 (нет), 11:3 (да)	χ^2 Tests	0,286	223:20 (нет), 8:0 (да)	χ^2 Tests	0,398
Заболевания щитовидной железы	294:41 (нет), 11:3 (да)	χ^2 Tests	0,310	217:17 (нет), 8:2 (да)	χ^2 Tests	0,141
Аллергии	307:45 (нет), 7:0 (да)	χ^2 Tests	0,312	224:20 (нет), 6:1 (да)	χ^2 Tests	0,566
Сахарный диабет	308:45 (нет), 7:0 (да)	χ^2 Tests	0,313	225:21 (нет), 6:0 (да)	χ^2 Tests	0,455
Семейный анамнез по эпилепсии	312:42 (нет) vs. 8:2 (есть)	χ^2 Tests	0,436	230:20 (нет) vs 1:4 (есть)	χ^2 Tests	0,334
Онкология	310:44 (нет), 3:1 (да)	χ^2 Tests	0,451	227:21 (нет), 2:0 (да)	χ^2 Tests	0,667
Семейный психиатрический анамнез	315:47 (нет), 3:0 (да)	χ^2 Tests	0,504	231:20 (нет), 2:1 (да)	χ^2 Tests	0,113
Заболевания почек	291:40 (нет), 23:3 (да)	χ^2 Tests	0,934	208:19 (нет), 22:1 (да)	χ^2 Tests	0,498

Данные представлены в формате: $M \pm SEM$ (выжившие) vs $M \pm SEM$ (умершие); N (выжившие); N (умершие) по категориям; * — данные не представлены

Обсуждение

В нашем исследовании был проведён комплексный анализ более ста потенциальных клинических, нейрофизиологических, инструментальных и биохимических предикторов летального исхода и отдалённых судорожных приступов у пациентов с ЧМТ. Нами также было показано, что целый ряд факторов являлся одновременно ФР как летального исхода, так и поздних приступов. Многие найденные ФР согласуются с данными, полученными в целом ряде других исследований, проведённых на разных когортах пациентов.

По данным совместного европейского исследования ЧМТ (CENTER-TBI) в Китае, возраст, балл по шкале ком Глазго, оценка тяжести травмы, зрачковый рефлекс, характеристики КТ (компрессия базальной цистерны и смещение срединной линии ≥ 5 мм), наличие гипоксии, системная гипотензия, высота падения более 500 м были значимо связаны с выживаемостью у пациентов с ЧМТ [10].

Черепно-мозговая травма является наиболее частой причиной приобретённой структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение первых 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2–7 суток — ранними; они являются острыми приступами, спровоцированными травмой. Приступы, возникшие после 7 суток, называют поздними, их уже считают неспровоцированными эпилептическими приступами, т.е. проявлением посттравматической эпилепсии [11, 12].

Факторы риска судорожных приступов у пострадавших с ЧМТ: ЧМТ тяжелой степени, угнетение уровня бодрствования до комы (3–8 баллов по ШКГ), хронический алкоголизм в анамнезе, проникающая ЧМТ, наличие вдавленных переломов черепа, внутричерепных гематом, корковых очагов ушиба мозга (преимущественно лобных и височных долей), наличие структурных повреждений, глиозные рубцы, геморрагические и инфекционно-воспалительные осложнения, повторные нейрохирургические вмешательства [13–17]. В проспективном исследовании в течение 2 лет у 783 пациентов риск ПТЭ увеличивался при наличии эвакуации субдуральной или внутримозговой гематомы, тяжёлой травмы, ранних приступов, вдавленного перелома черепа без хирургического лечения, проникающей травмы, парietальной локализации травмы на КТ [18]. Ретроспективное исследование 57 пациентов с ПТЭ при сравнении с 50 пациентами с ЧМТ без развития ПТЭ (кейс-контроль) выявило следующие факторы риска ПТЭ: очаговые неврологические нарушения при первом осмотре, поражения лобных долей, внутримозговое кровоизлияние, диффузные ушибы мозга, длительная посттравматическая амнезия, вдавленные переломы и корково-подкорковые поражения мозга [19].

Ранние приступы являются важным предиктором посттравматической эпилепсии и значимо увеличивают риск поздних судорожных приступов [18,20]. Кроме того, в экспериментальных работах показано, что немедленные судорожные приступы у крыс вызывают значимое повышение уровня глюкокортикоидов в крови и опосредуют вторичное повреждение гиппокампа [21].

Непрерывный мониторинг ЭЭГ у пациентов с ЧМТ выявляет высокую частоту ранних эпилептических приступов (33%) и пароксизмальной быстроволновой активности (26%) [22]. Однако, в крупном исследовании (722 пациента), изменения на ЭЭГ не предсказывали развитие ПТЭ [23]. Доля пациентов с аномалиями ЭЭГ и без них отличалась только через 2 года после ЧМТ, возможно, отражая изменения, связанные непосредственно с ПТЭ; среди пациентов, у которых развилась ПТЭ, в 49% случаев по крайней мере одна запись ЭЭГ в раннем периоде была нормальной. Показано, что фокальные изменения на ЭЭГ могут служить фактором риска развития ПТЭ только через 1 месяц после травмы [24]. В другом исследовании было отмечено, что ранние спорадические эпилептиформные разряды на ЭЭГ и наличие субдуральной гематомы независимо предсказывали развитие ПТЭ через 1 год после ЧМТ [25].

Кроме того, показано, что пациенты с ЧМТ имеют множественные сопутствующие заболевания, а также сопутствующее употребление наркотиков или алкоголизм, которые сильно влияют на качество жизни пострадавших [26–29].

Таким образом, в данном исследовании мы показали, что данные о ФР в Российской популяции в целом согласуются с данными исследований, проведённых ранее на различных когортах пациентов. Кроме того, мы выявили целый ряд общих факторов риска, повышающих вероятность развития и поздних приступов, и летального исхода.

Литература

1. Крылов, В.В. Лекции по черепно-мозговой травме; ОАО «Издательство «Медицина»: Москва, 2010; ISBN978-5-225-03370-5.
2. Талыпов, А.Э. Хирургическое лечение тяжелой черепно-мозговой травмы; Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Москва, 2015;
3. Лихтерман, Л.Б. Черепно-мозговая травма. Справочник поликлинического врача; 2013; Vol. 5, pp. 53–57.
4. Fleminger, S.; Ponsford, J. Long term outcome after traumatic brain injury. *BMJ* 2005, 331, 1419, doi:10.1136/bmj.331.7530.1419.
5. Kaske, S.; Lefering, R.; Trentzsch, H.; Driessen, A.; Bouillon, B.; Maegele, M.; Probst, C. Quality of life two years after severe trauma: A single centre evaluation. *Injury* 2014, 45, S100–S105, doi:10.1016/j.injury.2014.08.028.
6. Hosseini, H.; Akbari, M.; Najafi, M.; Najafi, M.; Tabesh, H. Early and late posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A five-year follow-up survival study. *Adv. Biomed. Res.* 2015, 4, 82, doi:10.4103/2277-9175.156640.
7. Englander, J.; Bushnik, T.; Duong, T.T.; Cifu, D.X.; Zafonte, R.; Wright, J.; Hughes, R.; Bergman, W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003, 84, 365–373, doi:10.1053/apmr.2003.50022.
8. James, S.L.; Theadom, A.; Ellenbogen, R.G.; Bannick, M.S.; Montjoy-Venning, W.; Lucchesi, L.R.; Abbasi, N.; Abdulkader, R.; Abraha, H.N.; Adsuar, J.C.; et al. 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, 18, 56–87, doi:10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
9. Талыпов, А.Э.; Кордонский, А.Ю.; Крылов, В.В. Международные многоцентровые исследования по лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016, 116, 113, doi:10.17116/jnevro201611611113-121.
10. Gao, G.; Wu, X.; Feng, J.; Hui, J.; Mao, Q.; Lecky, F.; Lingsma, H.; Maas, A.I.R.; Jiang, J. Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective, multicentre, longitudinal, observational study. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 670–677, doi:10.1016/S1474-4422(20)30182-4.
11. Christensen, J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin. Neurol.* 2015, 35, 218–222, doi:10.1055/s-0035-1552923.
12. Lucke-Wold, B.P.; Nguyen, L.; Turner, R.C.; Logsdon, A.F.; Chen, Y.-W.; Smith, K.E.; Huber, J.D.; Matsumoto, R.; Rosen, C.L.; Tucker, E.S.; et al.

- Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure* 2015, 33, 13–23, doi:10.1016/j.seizure.2015.10.002.
13. Крылов В.В., Талыпов А.Э., Пурас Ю.В., Трифонов И.С. Эпилептические Приступы У Пострадавших С Тяжелой Черепно-Мозговой Травмой. *Неврологический журнал* 2010, 6.
 14. Annegers, J.F.; Coan, S.P. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000, 9, 453–457, doi:10.1053/seiz.2000.0458.
 15. Annegers, J.F.; Hauser, W.A.; Coan, S.P.; Rocca, W.A. A Population-Based Study of Seizures after Traumatic Brain Injuries. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 20–24, doi:10.1056/NEJM199801013380104.
 16. DeLorenzo, R.J.; Hauser, W.A.; Towne, A.R.; Boggs, J.G.; Pellock, J.M.; Penberthy, L.; Garnett, L.; Fortner, C.A.; Ko, D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996, 46, 1029–1035, doi:10.1212/WNL.46.4.1029.
 17. Krylov, V.V.; Teplyshova, A.M.; Mutaeva, R.S.; Yakovlev, A.A.; Kaimovsky, I.L.; Asratyan, S.A.; Sinkin, M.V.; Kordonskaya, O.O.; Trifonov, I.S.; Guekht, A.B. Posttraumatic seizures: a prospective cohort study. *Zhurnal Nevrol. i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018, 118, 3, doi:10.17116/jnevro20181181023.
 18. Temkin, N.R. Risk Factors for Posttraumatic Seizures in Adults. *Epilepsia* 2003, 44, 18–20, doi:10.1046/j.1528–1157.44.s10.6.x.
 19. Pohlmann-Eden, B.; Bruckmeier, J. Predictors and dynamics of posttraumatic epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 1997, doi:10.1111/j.1600–0404.1997.tb00206.x.
 20. Pagni, C.A.; Zenga, F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir. Suppl.* 2005, 93, 27–34.
 21. Komoltsev, I.G.; Frankevich, S.O.; Shirobokova, N.I.; Volkova, A.A.; Onufriev, M. V.; Moiseeva, J. V.; Novikova, M.R.; Gulyaeva, N. V. Neuroinflammation and Neuronal Loss in the Hippocampus Are Associated with Immediate Posttraumatic Seizures and Corticosterone Elevation in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5883, doi:10.3390/ijms22115883.
 22. Ronne-Engstrom, E.; Winkler, T. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity. *Acta Neurol. Scand.* 2006, 114, 47–53, doi:10.1111/j.1600–0404.2006.00652.x.
 23. Jennett, B.; Sande, J. EEG Prediction of Post-Traumatic Epilepsy. *Epilepsia* 1975, 16, 251–256, doi:10.1111/j.1528–1157.1975.tb06055.x.
 24. Frey, L.C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003, 44 Suppl 1, 11–17, doi:10.1046/j.1528–1157.44.s10.4.x.
 25. Kim, J.A.; Boyle, E.J.; Wu, A.C.; Cole, A.J.; Staley, K.J.; Zafar, S.; Cash, S.S.; Westover, M.B. Epileptiform activity in traumatic brain injury predicts

- post-traumatic epilepsy. *Ann. Neurol.* 2018, 83, 858–862, doi:10.1002/ana.25211.
26. McMillan, T.M.; Teasdale, G.M. Death rate is increased for at least 7 years after head injury: a prospective study. *Brain* 2007, 130, 2520–2527, doi:10.1093/brain/awm185.
 27. Kieffer-Kristensen, R.; Teasdale, T.W. Parental stress and marital relationships among patients with brain injury and their spouses. *NeuroRehabilitation* 2011, 28, 321–330, doi:10.3233/NRE-2011-0660.
 28. McMillan, T.M.; Teasdale, G.M.; Stewart, E. Disability in young people and adults after head injury: 12–14 year follow-up of a prospective cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012, 83, 1086–1091, doi:10.1136/jnnp-2012-302746.
 29. Ponsford, J.; Tweedly, L.; Taffe, J. The relationship between alcohol and cognitive functioning following traumatic brain injury. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013, 35, doi:10.1080/13803395.2012.752437.

СКЛЕРОЗ ГИППОКАМПА И ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Д. В. Журавлёв¹, М. А. Лебедева^{1,2}, А. В. Лебедева^{1,3}, А. Б. Гехт^{1,3}

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

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

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

Введение

У пациентов с эпилепсией нередко можно выявить вегетативную дисфункцию, под которой понимают совокупность проявлений нарушения работы вегетативной нервной системы (Dütsch, Hilz, 2012). Вегетативная дисфункция при эпилепсии может присутствовать как в иктальном, так и в интериктальном периоде (Журавлев и др., 2022). Во время эпилептического приступа или сразу после него у некоторых пациентов можно зарегистрировать нарушения сердечного ритма, дыхания или изменения электродермальной активности. При этом наиболее выраженные, жизнеугрожающие иктальные вегетативные нарушения, такие как асистолия или центральное апноэ, наблюдают только у пациентов с фокальной формой эпилепсии. В интериктальном периоде вегетативная дисфункция, как правило, не имеет столь ярких клинических проявлений и представлена в первую очередь снижением уровня автономной регуляции сердечного ритма. Факторами риска тяжёлой интериктальной вегетативной дисфункции считают фармакорезистентное течение и височнодолевую форму эпилепсии (Myers et al., 2018), которая во многих случаях ассоциирована со склерозом гиппокампа, имеющего тесные связи с центральной вегетативной нервной системой, а именно — со структурами центральной автономной сети (Benarroch, 1997).

Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с эпилепсией наиболее часто оценивают с помощью анализа variability сердечного ритма. Это доступный, удобный и информативный метод, заключающийся в анализе непрерывного изменения длительностей последовательных RR-интервалов электрокардиограммы, которое происходит вследствие влияния внутренних или внешних факторов, например, дыхательного цикла или изменения положения тела (Баевский, Иванов, 2001). Феномен variability сердечного ритма опосредован как парасимпатическим, так и симпатическим влиянием вегетативной нервной системы, поэтому отражает, по сути, общую её активность. Считается, что нарушение автономного контроля сердечного ритма при эпилепсии проявляется снижением значений параметров, отражающих в большей степени парасимпатическую регуляцию, т.е. обусловлено преимущественно

снижением парасимпатической активности (Lotufo et al., 2012). Однако, методы, позволяющие оценить чистую симпатическую активность, например, анализ вариабельности систолического артериального давления, редко используют при оценке вегетативной регуляции у пациентов с эпилепсией (Hilz et al., 2002).

Мы предположили, что интериктальная вегетативная дисфункция у пациентов с эпилепсией может проявляться не только снижением парасимпатической активности, но и нарушением работы симпатического звена вегетативной нервной системы. Кроме того, склероз гиппокампа, ввиду его относительно частого поражения при структурных формах эпилепсии и тесных связей с центральной автономной сетью, может быть ассоциирован с определённым паттерном вегетативной дисфункции.

Целью нашего исследования было оценить параметры парасимпатической и симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с фокальной эпилепсией в интериктальном периоде и сравнить вегетативные параметры у пациентов с наличием и отсутствием склероза гиппокампа.

Методы

В исследование были включены 22 пациента со структурной эпилепсией, которые поступили в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ (средний возраст $35,3 \pm 8,3$ лет, 9 мужчин), и 22 сопоставимых по полу и возрасту здоровых испытуемых. У всех пациентов был оценён соматический, неврологический и психический статус. Пациенты с клиническими признаками сопутствующих заболеваний, оказывающих значимое влияние на состояние вегетативной нервной системы, а также принимающие препараты с выраженным вегетотропным эффектом или имевшие факт злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем в анамнезе, не включались в исследование.

Диагноз структурной эпилепсии устанавливали врачи-неврологи с опытом работы в сфере эпилептологии на основании клинических данных, данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) или видео-ЭЭГ-мониторинга и наличия соответствующих им изменений на магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ), проведённой в объёме эпилептопротокола на аппаратах с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. На основании данных МРТ, пациентов разделили на две подгруппы: со склерозом гиппокампа и с другими структурными изменениями головного мозга без склероза гиппокампа.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование вегетативной регуляции мы проводили в отдельном кабинете между 9.00 и 13.00 часами. Участников исследования просили избегать физиче-

ской активности, физиотерапевтических процедур, курения и приёма кофеина перед проведением обследования.

Мы регистрировали у пациентов электрокардиограмму (в частности, длительности последовательных RR-интервалов, RRI), систолическое артериальное давление на каждый сердечный удар (BPsys) и частоту дыхания (ЧД) в течение 5 минут во время пребывания в покое в положении лёжа. Исследование проводилось на аппарате спироартериокардиоритмограф.

Мы анализировали стандартное отклонение RR-интервалов (RRI-SD), коэффициент вариации RR-интервалов (RRI-CV), общую мощность спектра variability RR-интервалов (RRI-TP), которые отражают общую вегетативную модуляцию сердечного ритма, мощность спектра низких частот variability RR-интервалов (RRI-LF) и систолического артериального давления (BPsys-LF), отражающие симпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности, квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD) и мощность спектра высоких частот variability RR-интервалов (RRI-HF), отражающие парасимпатическую активность, чувствительность спонтанного артериального барорефлекса в положении (BRS).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 23. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего со стандартным отклонением (Mean \pm SD). Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы с межквартильным интервалом (Median [Q1; Q3]). Качественный сравнительный анализ мы проводили с помощью критерия Хи-квадрат, а количественных анализ, в том числе вегетативных параметров между всеми пациентами с эпилепсией и группой контроля, а также между подгруппами пациентов со склерозом гиппокампа и без него, используя критерий Манна — Уитни. Уровень статистической значимости был выбран $p < 0,05$.

Результаты

Среди 22 пациентов со структурной эпилепсией, включённых в исследование, по данным МРТ, у 12 человек был выявлен склероз гиппокампа (у 8 — левого, у 2 — правого, у 2 — двусторонний), а у 10 — другие изменения головного мозга: фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) левой лобной доли ($n = 2$), ФКД правой лобной ($n = 1$) и височной долей ($n = 2$), гетеротопия в области левых лобной доли ($n = 1$) и островка ($n = 1$), кистозно-глиозные изменения левой ($n = 2$) и правой ($n = 1$) височных долей. У пациентов присутствовали все основные типы эпилептических приступов (как отдельно, так и в совокупности): у 13 человек были фокальные приступы без нарушения сознания, у 15 — с нарушением сознания, у 20 человек — билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. Интериктальная эпилептиформная активность, по данным

ЭЭГ, была выявлена у 15 пациентов (68,2%). Все пациенты принимали противоэпилептические препараты: 11 пациентов придерживались схемы монотерапии (50%), 8 пациентов получали дуотерапию (36,4%), 3 пациента — политерапию (13,6%). Самым часто назначаемым препаратом была вальпроевая кислота, её принимали 11 пациентов (50%), леветирацетам принимали 9 пациентов (40,9%), карбамазепин/окскарбазепин принимали 6 пациентов (27,3%), остальные препараты назначались значительно реже (менее 10%).

Сравнение всех пациентов с эпилепсией с контрольной группой выявило статистически значимое снижение всех анализируемых вегетативных параметров (таб. 1).

Таблица 1. Демографические данные и вегетативные параметры здоровых испытуемых и всех пациентов со структурной эпилепсией

Параметры	Контрольная группа (n = 22)	Пациенты с эпилепсией (n = 22)	p-уровень (критерий Манна — Уитни)
Число мужчин: женщин	9: 13	9: 13	1,00*
Возраст, лет	32,5 ± 8	34,9 ± 9,6	0,295
Частота дыхания, мин ⁻¹	14,9 ± 2,8	16,8 ± 4,7	0,123
Частота сердечных сокращений, уд/мин	69,2 ± 6,9	73,3 ± 9,8	0,103
Среднее артериальное давление, mm Hg	87,8 ± 9	92,7 ± 8,7	0,095
RRI-SD, msec	47,6 [37,4; 59,6]	32,2 [20,9; 43,8]	0,001
RRI-CV,%	5,7 [4,4; 7,1]	3,9 [2,7; 4,8]	< 0,001
RMSSD, msec	24,6 [16,1; 38,1]	15,7 [8,6; 24,1]	0,017
RRI-TP, msec ²	1257 [849; 2601]	543 [240; 1191]	0,001
RRI-LF, msec ²	719 [363; 1422]	239 [126; 507]	< 0,001
RRI-HF, msec ²	561 [401; 1196]	208 [88; 611]	0,005
BPsys-LF, mm Hg ²	7,4 [4,6; 18,9]	3,1 [1,9; 5,7]	0,002
BRS, msec/mm Hg	16,6 [10,1; 24,3]	9,6 [7,1; 12,8]	0,020

* — критерий Хи-квадрат

Пациенты без склероза гиппокампа (n = 10) и со склерозом гиппокампа (n = 12) значимо не различались по половому составу, возрасту (таб. 2) и количеству принимаемых противоэпилептических препаратов (монотерапия у 5/10 vs 6/12, p = 1,000; дуотерапия у 4/10 vs 4/12, p = 0,747; политерапия у 1/10 vs 2/12, p = 0,704). В обеих группах самыми часто назначаемыми препаратами были валь-

проевая кислота (6/10 vs 5/12, $p = 0,392$), леветирацетам (4/10 vs 5/12, $p = 0,937$) и карбамазепин/окскарбазепин (3/10 vs 3/12, $p = 0,794$).

При сравнении подгрупп пациентов между собой, у больных со склерозом гиппокампа наблюдалось статистически значимое снижение RRI-TP (629 [286; 1228] vs 1484 [711; 2086] msec², $p = 0,017$), RRI-LF (183 [76; 336] vs 401 [214; 771] msec², $p = 0,025$) и BPsyst-LF (2,6 [1,7; 3,4] vs 5,8 [2,5; 8,2] mm Hg², $p = 0,025$) (таб. 2).

Таблица 2. Демографические данные и вегетативные параметры пациентов со склерозом гиппокампа и пациентов с другими структурными изменениями головного мозга

Параметры	Пациенты без склероза гиппокампа (n = 10)	Пациенты со склерозом гиппокампа (n = 12)	p-уровень (критерий Манна — Уитни)
Число мужчин: женщин	3: 7	6: 6	0,343*
Возраст, лет	34 ± 10,3	35,7 ± 9,4	0,722
Частота дыхания, мин ⁻¹	17,4 ± 4,7	16,4 ± 4,8	0,823
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,4 ± 11,6	75,8 ± 7,7	0,180
Среднее артериальное давление, mm Hg	95,2 ± 10,5	90,5 ± 6,6	0,283
RRI-SD, msec	39,4 [26,6; 47,4]	27,1 [16,1; 34,5]	0,080
RRI-CV,%	4,5 [3,5; 5,1]	3,2 [2,2; 4,4]	0,140
RMSSD, msec	19 [10,8; 40,2]	11,5 [7,0; 20,8]	0,123
RRI-TP, msec ²	1484 [711; 2086]	629 [286; 1228]	0,017
RRI-LF, msec ²	401 [214; 771]	183 [76; 336]	0,025
RRI-HF, msec ²	410 [111; 848]	157 [59; 422]	0,123
BPsyst-LF, mm Hg ²	5,8 [2,5; 8,2]	2,6 [1,7; 3,4]	0,025
BRS, msec/mm Hg	9,6 [7,2; 20,7]	9,9 [6,6; 12,2]	0,628

* — критерий Хи-квадрат

Обсуждение

Мы оценивали состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов со структурной эпилепсией и сравнивали вегетативные параметры между пациентами с наличием и отсутствием склероза гиппокампа. Ранее метаанализ исследований автономной регуляции сердечного ритма при эпилепсии показал, что интериктальная вегетативная дисфункция представлена

в основном снижением парасимпатической активности, в то время как значения параметров, отражающих преимущественно симпатическую активность (в частности, RRI-LF), не отличаются от таковых у здоровых испытуемых (Lotufo et al., 2012). Тем не менее, ряд исследований сообщали также и о снижении вегетативных параметров, ассоциированных с симпатической активностью (Ansakorpi et al., 2004; Dütsch et al., 2006; Goit et al., 2016; Liu et al., 2018; Persson et al., 2005; Ronkainen et al., 2005). Наши данные демонстрируют снижение у пациентов с эпилепсией как RRI-HF (отражающего парасимпатическую активность), так и RRI-LF. Кроме того, мы наблюдаем у пациентов с эпилепсией снижение BPsys-LF, отражающего чистую симпатическую активность.

Противоречивые результаты исследований в отношении определённых вегетативных параметров можно, предположительно, объяснить включением в анализ смешанной группы пациентов с разной локализацией эпилептогенного очага (Goit et al., 2016; Liu et al., 2018; Yildiz et al., 2011), поскольку разные структуры центральной нервной системы оказывают разное влияние на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы. Так, отдельные исследования, включавшие пациентов с височнодолевой эпилепсией, выявляли снижение симпатической активности, (Ansakorpi et al., 2004; Dütsch et al., 2006; Persson et al., 2005; Ronkainen et al., 2005), в то время как исследование пациентов с лобнодолевой эпилепсией не выявило снижения симпатической активности (Harnod et al., 2009). Действительно, проведённое нами сравнение вегетативных параметров пациентов со склерозом гиппокампа и пациентов без склероза гиппокампа показало, что у первых имеет место наиболее выраженная, тяжёлая вегетативная дисфункция в виде снижения общей вегетативной активности (RRI-TP) и, кроме того, снижение параметров, отражающих симпатическую регуляцию сердечного ритма (RRI-LF) и артериального давления (BPsys-LF).

Некоторые исследования указывают на повышение и преобладание симпатической активности у пациентов с эпилепсией (Dütsch et al., 2006; Goit et al., 2016; Yildiz et al., 2011). Симпатикотония традиционно считается неблагоприятным вариантом вегетативной дисфункции, поскольку, предположительно, может приводить к аритмиям (Dütsch et al., 2006; Lotufo et al., 2012; Sevcencu, Struijk, 2010). Описан клинический случай повышенной симпатической активности у пациента, умершего впоследствии в результате феномена внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP) (Lacuey et al., 2016). С другой стороны, описаны случаи, наоборот, парасимпатикотонии, предшествующей SUDEP (Jeppesen et al., 2014). Таким образом, снижение симпатической активности как минимум в части случаев теоретически также может быть ассоциировано с риском неблагоприятного исхода заболевания. Кроме того, в настоящее время считается, что в основе патофизиологических механизмов SUDEP лежат стволовые нарушения дыхания, переходящие в апноэ, следом за которыми наступает асистолия (Barot, Nei, 2019).

В соответствии с классическими представлениями, гиппокамп не является частью центральной автономной сети (Benarroch, 1997). Впрочем, последние исследования доказывают его роль в автономной регуляции организма (Sklerov et al., 2019). Гиппокамп имеет тесные функциональные связи с другими структурами лимбической системы, такими как миндалевидное тело (амигдала) и поясная извилина, которые входят в состав центральной автономной сети и принимают непосредственное участие в центральной регуляции артериального давления, сердечного ритма и дыхания, вследствие чего электрическая стимуляция гиппокампа или эпилептические разряды, исходящие из него, могут приводить к асистолии или апноэ (Catenoix et al., 2013; Goodman et al., 1990; Lascuey et al., 2019, 2018). Таким образом, можно предположить, что склероз гиппокампа у пациентов с продолжающимися эпилептическими приступами, сопровождаемый снижением симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы, при определённых обстоятельствах (например, при нарушении вегетативного баланса) потенциально может быть связан с повышенным риском развития жизнеугрожающей кардиореспираторной дисфункции в иктальном и постиктальном периодах.

Заключение

У пациентов с фокальной эпилепсией наблюдалось снижение активности как парасимпатической, так и симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы. Склероз гиппокампа был ассоциирован с наиболее выраженной вегетативной дисфункцией и снижением симпатической активности.

Литература

1. Баевский РМ, Иванов ГГ. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика* 2001;108–27.
2. Журавлев ДВ, Лебедева АВ, Лебедева МА, Гехт АБ. Современные представления о вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией. *Журнал Неврологии и Психиатрии Им СС Корсакова* 2022;122:131–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122031131>.
3. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Tanskanen P, Huikuri H V, Koivula A, Tolonen U, et al. Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:933–9. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.65003.x>.
4. Barot N, Nei M. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Clin Auton Res* 2019;29:151–60. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0576-1>.
5. Benarroch EE. Central autonomic network: functional organization and clinical correlations. New York: Futura Publ. Comp. Inc.; 1997.
6. Catenox H, Mauguière F, Guénot M, Isnard J, Ryvlin P. Recording the insula during ictal asystole. *Int J Cardiol* 2013;169: e28–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.100>.
7. Dütsch M, Hilz MJ. Epilepsy and autonomic regulation. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Prim. Auton. Nerv. Syst.* 3rd ed., Oxford: Academic Press; 2012, p. 549–52.
8. Dütsch M, Hilz MJ, Devinsky O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2006;253:1300–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0210-3>.
9. Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep* 2016;4: pii: e12826. <https://doi.org/10.14814/phy2.12826>.
10. Goodman JH, Homan RW, Crawford IL. Kindled Seizures Elevate Blood Pressure and Induce Cardiac Arrhythmias. *Epilepsia* 1990;31:489–95. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb06096.x>.
11. Harnod T, Yang CCH, Hsin YL, Wang PJ, Shieh KR, Kuo TBJ. Heart rate variability in patients with frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2009;18:21–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.05.013>.
12. Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dütsch M. Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2002;125:985–95. <https://doi.org/10.1093/brain/awf092>.
13. Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Brugada R, Pedersen B, Rubboli G, Johansen P, et al. Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias

- leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy. *Epilepsia* 2014;55: e67–71. <https://doi.org/10.1111/epi.12614>.
14. Lacuey N, Hampson JP, Harper RM, Miller JP, Lhatoo S. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology* 2019;92: E655–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006920>.
 15. Lacuey N, Hampson JP, Theeranaew W, Zonjy B, Vithala A, Hupp NJ, et al. Cortical structures associated with human blood pressure control. *JAMA Neurol* 2018;75:194–202. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3344>.
 16. Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, Loparo KA, Tatsuoka C, Sahadevan J, et al. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:170–3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.009>.
 17. Liu HY, Yang Z, Meng FG, Guan YG, Ma YS, Liang SL, et al. Preoperative Heart Rate Variability as Predictors of Vagus Nerve Stimulation Outcome in Patients with Drug-resistant Epilepsy. *Sci Rep* 2018;8:3856. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21669-3>.
 18. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x>.
 19. Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia* 2018;59:2169–78. <https://doi.org/10.1111/epi.14587>.
 20. Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005;65:1021–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000181368.50750.1c>.
 21. Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri H V, Myllylä V V, Isojärvi JIT, Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1382–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.053777>.
 22. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725–37. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x>.
 23. Sklerov M, Dayan E, Browner N. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res* 2019;29:555–66. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0577-0>.
 24. Yildiz GU, Dogan EA, Dogan U, Tokgoz OS, Ozdemir K, Genc BO, et al. Analysis of 24-hour heart rate variations in patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2011;20:349–54. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.001>.

МЕСТО ВАЛЬПРОАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ф. К. Ридер

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

Несмотря на появление все новых и новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), препараты вальпроевой кислоты (ВПА) остаются одним из наиболее часто применяемых лекарственных средств у пациентов с эпилепсией. Синтезированная В. S. Barton в 1882 году, вальпроевая (2-пропилвалериановая) кислота долгое время использовалась исключительно в качестве растворителя органических веществ. Лишь счастливая случайность, а именно использование вальпроата в группе плацебо в процессе эксперимента во французской лаборатории Р. Еумард в 1962 году привела к открытию противосудорожных свойств этого препарата (Burton V. S., 1882; Meunier H. et al., 1963; Карпова В. И. и др., 2011). В 1960–1970 гг. в результате параллельных разработок в нескольких крупных фармакологических кампаниях различные препараты вальпроевой кислоты были зарегистрированы для лечения эпилепсии.

Как известно, ВПА могут использоваться фактически при всех видах приступов и при всех типах эпилепсий, но в то же время имеют особое значение в терапии генетических (идиопатических, согласно более старой классификации) генерализованных форм эпилепсии, у взрослых и детей. Кроме того, ВПА применяются при лечении мигрени и биполярных расстройств. Неудивительно, что женщины фертильного возраста составляют значительную долю пациентов, принимающих данные ПЭП, что ставит перед нами вопрос о потенциальном риске, связанном с их тератогенными свойствами.

О тератогенных свойствах ПЭП было известно давно, были описаны различные врожденные пороки развития (ВПР), характерные для воздействия того или иного ПЭП (Tomson T. et al., 2010; Власов П. Н. и др., 2013; Дмитренко Д. В. и др., 2014, 2017; Карлов В. А., 2019). Однако долгое время во главу угла, безусловно, ставилось снижение частоты приступов, а пациентки с частыми приступами нередко либо не могли создать семью и завести детей, либо сознательно отказывались от рождения ребенка.

Во второй половине XX века с увеличением спектра ПЭП у врачей появились реальные возможности достижения медикаментозной ремиссии у большинства пациентов с эпилепсией, в связи с чем большее внимание стало уделяться качеству жизни больных, в том числе вопросам фертильности женщин с эпилепсией, а также психомоторного и умственного развития рожденных ими детей (Braga P. et al., 2020). По разным данным, в настоящее время на долю женщин с эпилепсией приходится от 0,3 до 0,7% всех беременностей (Viinikainen K. et al., 2006), и нередко врачу и пациентке приходится корректировать лечение с учетом

возможной или уже имеющейся беременности. В результате в медицинском и пациентском сообществах возник запрос на информацию о видах и частоте ВПР при приеме различных ПЭП в моно- и политерапии с целью разработки стратегии минимизации их тератогенного потенциала, в том числе в виде конкретных клинических рекомендаций.

Первым шагом стало создание национальных и международных регистров беременности и эпилепсии, задачей которых стали централизация и систематизация информации о тератогенном потенциале ПЭП. Первые подобные регистры появились еще в конце 90-х годов XX века. В настоящее время функционируют несколько независимых регистров, в том числе: Европейский регистр эпилепсии и беременности (EURAP), Северо-Американский регистр (North American AED Pregnancy Registry), Регистр беременности и эпилепсии Великобритании (The UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register), Австралийский регистр беременности и противосудорожных препаратов для беременных женщин с эпилепсией и сопутствующими заболеваниями (Australian Pregnancy Register of Antiepileptic Drugs for Women in Pregnancy with Epilepsy and Allied Conditions) и др. (Tomson T. et al., 2010, 2015, 2019; Жидкова И. А., 2012; Herndandez-Diaz S. et al., 2012). В настоящее время подобный регистр создан также и в РФ (Дмитренко Д. В. и др., 2017).

По данным EURAP, наиболее часто у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, принимающими ПЭП, встречаются следующие ВПР: врожденные пороки сердца, полидактилия, гипоспадия, пороки развития пищеварительной системы, дефекты нервной трубки, расщелины неба, пороки развития почек, а также множественные врожденные пороки развития (Tomson T. et al., 2011, 2019). Исследование EURAP продемонстрировало, что на частоту ВПР влияют и другие факторы, помимо приема ПЭП, такие как наличие ВПР в семейном анамнезе и мужской пол ребенка (Tomson T. et al., 2018).

В целом, риск мальформаций у женщин с эпилепсией, не принимавших ПЭП во время беременности, составляет 1,1–3,3%, то есть фактически близок к таковому в общей популяции (2,1–2,9%) (Tomson T. et al., 2015; Wlasczyk B. et al., 2022). Безусловно, речь не идет о том, что женщина с эпилепсией должна прекращать прием ПЭП во время беременности, так как неконтролируемые приступы сами по себе угрожают жизни и здоровью и матери, и ребенка. Однако, в случае достижения медикаментозной ремиссии с последующим отказом от ПЭП под контролем лечащего врача пациентка и ее будущий ребенок, действительно, оказываются в максимально благоприятной ситуации.

Если женщина с эпилепсией принимает ПЭП во время беременности, риск ВПР составляет 4–9% и еще возрастает в случае политерапии или приема вальпроевой кислоты. Монотерапия такими препаратами, как левитирацетам и ламотриджин, по современным данным, возможно — наилучший вариант, так как частота ВПР на фоне их приема близка к таковой в общей популяции. Несколько хуже показатели у окскарбазепина и зонисамида (Mawhinney E. et al.,

2013; Tomson T. et al., 2013; Vajda F. J. E., 2014; Campbell E. et al., 2014; Veroniki A. A. et al., 2017; Nie Q. et al., 2016; Kinney M. O., Craig, J. J., 2017; Lawther L. et al., 2018; Beydoun A. et al., 2020). Данные по другим ПЭП продолжают накапливаться.

Как оказалось, тератогенный эффект ПЭП дозозависим. Так, например, по данным EURAP, на фоне приема ламотриджина менее 300 мг в сутки ВПР были зарегистрированы в 2,0% случаев (при дозе выше 300 мг в сутки — 4,5%), а карбамазепин был более безопасен при приеме в дозе 400 мг в сутки (3,4% в сравнении с 5,3% на фоне приема 400 мг и выше, но не более 1000 мг в сутки, и 8,7% при дозе выше 1000 мг в сутки). При приеме фенобарбитала разница составила 5,4% (доза менее 150 мг в сутки) и 13,7% (доза 150 мг в сутки и более). К сожалению, прием вальпроевой кислоты, особенно в «стандартных» для взрослых дозах, приводил к наиболее серьезным последствиям. В то время как в дозе до 700 мг частота ВПР составляла 5,6%, прием более высоких доз (от 700 мг до 1500 мг) приводил к росту числа ВПР до 10,4%, а еще большее увеличение — до 24,2% (Tomson T. et al., 2011).

Число ВПР растет и на фоне политерапии, хотя конкретные ПЭП в ее составе тоже имеют значение. Например, согласно данным North American AED Pregnancy Registry, на фоне совместного приема ламотриджина и вальпроевой кислоты частота ВПР составила 9,1%, в то время на фоне комбинации ламотриджина и других ПЭП регистрировались значимо более низкие цифры (2,9%). Пожалуй, самой опасной явилась комбинация ВПА и карбамазепина (15,4%) в сравнении с 2,5% на фоне приема карбамазепина совместно с другими ПЭП. По данным the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register, из всех исследованных вариантов политерапии наиболее безопасен совместный прием левитирацетама и ламотриджина (1,8% ВПР), в то время как добавление к левитирацетаму вальпроевой кислоты и карбамазепина ухудшает прогноз (6,9% и 9,4% соответственно) (Holmes L. V. et al., 2011; Campbell E. et al., 2014).

Тератогенный эффект ПЭП, как выяснилось в дальнейшем, не исчерпывается исключительно проблемой ВПР. В последнее десятилетие стало появляться все больше данных о наличии потенциальных нейрокогнитивных и поведенческих нарушений у детей женщин с эпилепсией, принимавших ПЭП. И вновь наиболее неблагоприятные последствия были зафиксированы на фоне приема вальпроевой кислоты (Meador K. J. et al., 2013; Bromley R. et al., 2014; Bromley R. L. et al., 2016; Cohen M. J. et al., 2013).

В настоящее время из-за снижения использования ВПА у женщин фертильного возраста стали накапливаться данные по подобным эффектам и у других ПЭП (карбамазепина, ламотриджина, левитирацетама и др.), однако «пальма первенства» все равно принадлежит ВПА (Huber-Mollema Y. et al., 2020).

Таким образом, к 2013–2014 гг. вышел целый ряд публикаций, убедительно доказывающих не только высокий тератогенный потенциал вальпроатов, но и повышенный риск возникновения расстройств аутистического спектра и ау-

тизма, синдрома дефицита внимания, снижения IQ на 7–10 баллов, задержки речевого развития и плохой школьной успеваемости (Christensen J. et al., 2013, 2019; Bromley R. et al., 2014; Husebye E. S.N. et al., 2018; Elkjær L. S. et al., 2018). Были получены данные о наличии задержки развития у 30–40% детей дошкольного возраста, матери которых принимали ВПА во время беременности (Meador K. et al., 2008, 2009; Thomas S. V. et al., 2008; Bromley R. L. et al., 2016; Cummings C. et al., 2011).

В результате в 2014 году Комитетом фармакобдительности (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) под эгидой Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) была проведена переоценка показаний и противопоказаний к применению ВПА у женщин фертильного возраста и разработаны меры минимизации риска. В соответствии с этими мерами, было рекомендовано не применять ВПА для лечения эпилепсии или биполярных расстройств у девочек и женщин во время беременности или при наличии возможности забеременеть, за исключением ситуаций непереносимости либо неэффективности других препаратов. Было подчеркнуто, что в случае применения ВПА у фертильных женщин они должны использовать эффективные методы контрацепции и находиться под наблюдением опытного врача. При этом женщины, уже получающие ВПА, не должны прекращать прием лекарства без предварительной консультации со своим врачом. В тех странах, где ВПА разрешены для профилактики мигрени, женщины не должны его использовать во время беременности. Беременность должна быть исключена до начала лечения мигрени, и во время лечения женщины должны использовать эффективные средства контрацепции. Комитет также подчеркнул, что при назначении ВПА врач должен предоставлять женщинам полную информацию, чтобы убедиться в понимании ею рисков и поддержать их решения (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>).

Следствием принятия этих мер стало снижение числа назначений ВПА женщинам фертильного возраста в Европе и во всем мире. Исследования, подтверждающие этот тренд, были проведены в Великобритании, Ирландии, Финляндии, Германии, Дании, Австралии и др. странах (Ackers R. et al., 2009; Murphy S. et al., 2016; Virta L. J. et al., 2018; Jacob L. et al., 2019; Daugaard C. A. et al., 2019; Puteikis K. et al., 2019; Karlsson Lind L. et al., 2018; Komen J. et al., 2018; Vajda F. J.E. et al., 2010).

Тем не менее, число фертильных женщин, принимающих ВПА, остается значительным, хотя и варьируется от страны к стране. Так, например, в Германии, по данным на 2017 год, 23% женщин в возрасте 15–45 лет принимали ВПА, что, однако, было значительно ниже в сравнении с женщинами старше 45 лет (Jacob L. et al., 2019). В США только 13,1% женщин 15–44 лет принимали ВПА, в то время как в Польше речь шла о 30,9% женщин фертильного возраста (Kim H. et al., 2019; Bosak M., 2019).

В 2019 году К. Kostev и соавт. опубликовали кросс-секционное ретроспективное исследование, целью которого стала оценка использования ВПА у женщин с эпилепсией в возрасте 16–45 лет. Оценивались данные, полученные в 2018 году в 13 регионах РФ: Адыгее, Астраханской области, Карачаево-Черкесии, Хакасии, Ханты-Мансийском автономном округе, Краснодарском крае, Красноярском крае, Курской области, Новгородской области, Омской области, Свердловской области, Ямало-Ненецком автономном округе и Забайкальском крае. Данные были получены из базы данных the IQVIA Russia longitudinal prescriptions (LRx).

Из 15412 пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 до 45 лет, которые получали рецепты на ПЭП в 2018 году, 4488 (29,1%) были женщинами. Из них 64% получили по крайней мере один рецепт на ВПА в 2018 году. Самая высокая распространенность назначений ВПА была обнаружена в возрастной группе 16–20 лет (69%) и уменьшалась с возрастом. По сравнению с женщинами в возрасте 41–45 лет, девушки от 16 до 20 лет в 1,6 раз чаще получали ВПА (отношение шансов [OR]: 1,60; $p < 0,001$), а для пациенток от 21 до 25 лет OR составил 1,46 ($p < 0,001$). Надо сказать, что доля мужчин от 16 до 45 лет (всего 4130 человек), принимавших ВПА, была еще выше: 77%. В категории от 45 лет (3618 женщин и 3176 мужчин) цифры были заметно ниже: 41% и 54% женщин и мужчин соответственно.

Таким образом, распространенность назначений ВПА у женщин от 16 до 45 лет, живущих в данных регионах, была достаточно высокой и значительно снижалась с возрастом. ВПА назначались чаще женщинам с генерализованной эпилепсией. В большинстве случаев — в монотерапии (77,3%) и в относительно небольших дозах (в 85% случаев — менее 700 мг в сутки). В то же время мужчинам ВПА назначали чаще в сравнении с женщинами в обеих возрастных группах.

Авторами были сделаны выводы о достаточно высокой распространенности назначений ВПА у женщин детородного возраста в России, несмотря на доступность информации о высоком тератогенном потенциале этих ПЭП. В то же время, необходимо отметить, что в исследование не вошли данные по таким крупным городам, как Москва и Санкт-Петербург, в связи с чем нами было принято решение провести исследование по распространенности назначения ВПА пациенткам с эпилепсией фертильного возраста в Москве в 2018 году (Rider F. K. et al., 2021).

Исследуемая популяция состояла из 1268 взрослых с эпилепсией в возрасте 18–93 лет, выявленных в ходе эпидемиологического исследования эпилепсии в Москве. Сбор данных был проведен с помощью системы ЕМИАС. ПЭП принимали 1127 из 1268 взрослых пациентов с эпилепсией, в том числе 543 в возрасте от 18 до 45 лет (269 женщин). Как и в исследовании К. Kostev и соавт. (2019), доля пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 45 лет, принимавших ВПА, была выше в сравнении с более старшей возрастной группой: 206 (33%) в сравнении с 140 (27%), $p < 0,05$.

Однако, в Москве в возрастной группе 18–45 лет число женщин, принимающих вальпроат (90, 29%), было значительно ниже по сравнению с мужчинами (116, 37%), $p < 0,05$, в то время как у лиц в возрасте 46 лет и старше пропорции были аналогичными (73,20% женщин и 67,24% мужчин, $p > 0,05$).

42 из 90 женщин от 18 до 45 лет, получавших ВПА, находились в медикаментозной ремиссии, у 33 была генетическая эпилепсия. ВПА применялся в качестве монотерапии у 64 женщин до 45 лет, и только девять и семь соответственно использовали вальпроат с карбамазепином или ламотриджином (комбинации, которые, как известно, связаны с наибольшей тератогенностью).

Таким образом, исследование в Москве продемонстрировало значительно более низкие показатели использования ВПА у женщин до 45 лет в Москве в 2018 году (29%) в сравнении с 64% по данным исследования в 13 регионах РФ (даже с учетом поправки на более широкий возрастной диапазон — от 16 до 45 лет в исследовании К. Kostev и соавт. (2019)). Тем не менее, цифры остаются достаточно высокими с учетом значительного тератогенного эффекта ВПА.

Чем же обусловлена достаточно высокая доля применения ПЭП с высоким тератогенным потенциалом у женщин фертильного возраста в настоящее время не только в РФ, но и в других странах, несмотря на значительное изменение ситуации с 2014 года?

Вероятно, этому есть несколько объяснений.

1. Эффективность ВПА при генетической (идиопатической) генерализованной эпилепсии. Действительно, по данным многих исследований, при применении в монотерапии ВПА все-таки превосходят другие ПЭП (Карлов В. А. и др., 2020; Puccia E. et al., 2007; Pipek L. Z. et al., 2022). Более того, был опубликован ряд работ, описывающих снижение числа ремиссий при идиопатической генерализованной эпилепсией из-за отказа от ВПА (Cerulli Irelli E. et al., 2020a, 2020b).
2. Часть женщин фертильного возраста, находящиеся в медикаментозной ремиссии, хорошо переносящие ВПА и/или имеющие опыт «сложного» подбора эффективного ПЭП, не планирующие беременность, могут сознательно отказываться от перехода на иные ПЭП, опасаясь срыва ремиссии (Bosak M. et al., 2019; Giuliano L. et al., 2019; Clavenna A. et al., 2022).
3. По мере снижения числа фертильных женщин, принимающих ВПА, стали накапливаться новые данные о влиянии и других ПЭП на рождение детей с аутизмом и т.п.; кроме того, с учетом зависимости тератогенного эффекта от дозы и числа применяемых ПЭП, а также отсутствия убедительных данных по новым препаратам становится возможным нахождение неких компромиссных решений.

В настоящее время в разных странах, в том числе в РФ, разработаны клинические рекомендации об ограничении использования ВПА у девочек и женщин репродуктивного возраста (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/>

referrals/valproate-related-substances; Власов П. Н., 2015; Авакян Г. Н. и др., 2019; Айвазян С. О. и др., 2022).

- Женщины должны быть лучше информированы о рисках применения ВПА во время беременности и необходимости контрацепции.
- Врачам рекомендуется не назначать ВПА при эпилепсии или биполярном расстройстве беременным женщинам, женщинам, которые могут забеременеть, или девочкам, за исключением случаев непереносимости или неэффективности других методов лечения.
- Те, для кого ВПА является единственным средством при эпилепсии или биполярном расстройстве, должны быть проинформированы об использовании эффективных средств контрацепции, а лечение должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих состояний.
- Женщины и девочки, которым был назначен ВПА, не должны прекращать прием лекарств без консультации со своим врачом, поскольку это может нанести вред им самим или будущему ребенку.
- В странах, где ВПА также разрешены для профилактики мигрени, они не должны использоваться для этой цели беременными женщинами; врачи должны исключить беременность до начала профилактического лечения мигрени и рекомендовать использовать эффективные средства контрацепции во время проведения профилактического лечения мигрени.
- Предусматривается индивидуальный подход к назначению ВПА в каждом конкретном случае с подписанием ознакомительной формы подтверждения риска (информированного согласия).

Литература

1. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Авакян Г. Г., Акарачкова Е. С., Бурд С. Г., Власов П. Н., Воронкова К. В., Гузева В. И., Жидкова И. А., Кагунина Е. А., Корабельников Д. И., Лебедева А. В., Липатова Л. В., Морозова Е. А., Олейникова О. М., Рудакова И. Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 110–123.
2. Айвазян С. О. и др. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Москва. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 293 с.
3. Власов П. Н., Карлов В. А., Петрухин В. А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(1): 13–7.
4. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б. и др. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития у плода у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;(4): 16–22.
5. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Горошкин А. Н., Томилина А. И., Власов П. Н., Сапронова М. Р. Российский регистр беременности и эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017 (9): 21–25.
6. Жидкова И. А., Карлов В. А., Адамян Л. В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Москва: Palmarium Academic Publishing; 2012. 288 с.
7. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Бином; 2019.
8. Карлов В. А., Кожокару А. Б., Власов П. Н., Пушкарь Т. Н., Орлова А. С. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(7):35–43.
9. Карпова В. И., Пылаева О. А., Мухин К. Ю., Петрухин А. С.. «Вальпроевая кислота и ее соли — от истории открытия до клинической практики (исторический очерк)» Русский журнал детской неврологии 2011; 3: 36–46.
10. Ackers R., Besag F. M. C., Wade A., Murray M. L., Wong I. C. Changing trends in antiepileptic drug prescribing in girls of child-bearing potential. Arch Dis Child 2009; 94(6): 443–7.

11. Beydoun A., DuPont S., Zhou D., Matta M., Nagire V., Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure* 2020; 83: 251–263.
12. Błaszczyk B., Miziak B., Pluta R., Czuczwar S. J. Epilepsy in Pregnancy — Management Principles and Focus on Valproate. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 1369.
13. Bosak M, Słowik A, Turaj W. Why do some women with epilepsy use valproic acid despite current guidelines? A single-center cohort study. *Epilepsy Behav.* 2019 Sep; 98 (Pt A):1–5.
14. Braga P, Hosny H, Kakooza-Mwesige A., Rider F., Tripathi M., Guekht A. How to understand and address the cultural aspects and consequences of diagnosis of epilepsy, including stigma. *Epileptic Disord.* 2020 Oct 1; 22(5):531–547.
15. Bromley R., Weston J., Adab N., Greenhalgh J., Sanniti A., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A. G. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.
16. Bromley R. L., Calderbank R., Cheyne C. P. et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016; 87:1943–1953.
17. Burton B. S. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J.* 1882; 3: 385–395.
18. Campbell E., Kennedy F., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J., Liggan B., Irwin B., Delanty N., Hunt S. J. et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: Updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2014; 85: 1029–1034.
19. Cerulli Irelli E., Morano A., Cocchi E., Casciato S., Fanella M., Albinì M., Avorio F., Basili L. M., Fisco G., Barone F. A., Mascia A., D’Aniello A., Manfredi M., Fattouch J., Quarato P., Giallonardo A. T., Di Gennaro G., Di Bonaventura C. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Implications on seizure outcome. *Epilepsia.* 2020 Jan; 61(1):107–114.
20. Cerulli Irelli E., Cocchi E., Morano A., Casciato S., Fanella M., Albinì M., Fisco G., Barone F. A., Orlando B., Mascia A., Manfredi M., Fattouch J., Giallonardo A. T., Di Gennaro G., Di Bonaventura C. Valproate impact and sex-dependent seizure remission in patients with idiopathic generalized epilepsy. *J Neurol Sci.* 2020 Aug 15; 415: 116940.
21. Clavenna A., Campi R., Putignano D., Fortino I., Bonati M. Changes in antiepileptic drug prescriptions over a decade in childbearing women in Lombardy region, Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Mar; 88(3):1152–1158.
22. Christensen J., Pedersen L., Sun Y., Dreier J. W., Brikell I.,

- Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(1): e186606.
23. Christensen J., Grønberg T. K., Sørensen M. J. et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696–1703.
 24. Cohen M. J., Meador K. J., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013; 29:308–315.
 25. Daugaard C. A., Sun Y., Dreier J. W., Christensen J. Use of antiepileptic drugs in women of fertile age. *Dan Med J* 2019; 66(8).
 26. Elkjær L. S., Bech B. H., Sun Y., Laursen T. M., Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. 2018; 75(6):663–671.
 27. Giuliano L., La Neve A., Galimberti C. A., Aguglia U., Bilo L., Ermio C. et al. Valproate and female patients: Prescribing attitudes of Italian epileptologists. *Epilepsy Behav*. 2019; 97: 182–186.
 28. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>
 29. Herndandez-Diaz S., Smith C. R., Shen A. et al. Comparative Safety of Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *Neurology*. 2012; 21:1692–9.
 30. Holmes L. B., Mittendorf R., Shen A., Smith C. R., Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: Different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol*. 2011, 68, 1275–1281.
 31. Huber-Mollema Y., van Iterson L., Oort F.J. et al. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *J Neurol* 2020 (267): 1724–1736.
 32. Husebye E. S.N, Gilhus N. E., Riedel B., Spigset O., Daltveit A. K., Bjørk M. H. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology*. 2018 Aug 28; 91(9): e811-e821.
 33. Jacob L., Schmitz B., Bohlken J., Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy Behav* 2019; 92: 26–30.
 34. Karlsson Lind L., Komen J., Wettermark B., von Euler M., Tomson T. Valproic acid utilization among girls and women in Stockholm: impact of regulatory restrictions. *Epilepsia Open* 2018; 3(3):357–63.
 35. Kim H., Faught E., Thurman D. J., Fishman J., Kalilani L. Antiepileptic drug treatment patterns in women of childbearing age with epilepsy. *JAMA Neurol* 2019 Jul 1; 76(7):783–790.
 36. Kinney M. O., Craig J. J. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges

- over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries. *Seizure* 2017; 44: 162–168.
37. Lawther L., Dolk H., Sinclair M., Morrow J. The preconception care experiences of women with epilepsy on sodium valproate. *Seizure* 2018, 59, 82–89.
 38. Mawhinney E., Craig J., Morrow J., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J., Liggan B., Irwin B., Delanty N. et al. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80: 400–405.
 39. Meador K., Reynolds M. W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81:1–13.
 40. Meador K. J., Baker G. A., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:244–252.
 41. Meunier H., Carraz G., Meunier Y., Eymard P., Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Thérapie*.1963; 18; 435–438.
 42. Murphy S., Bennett K., Doherty C. P. Prescribing trends for sodiumvalproate in Ireland. *Seizure* 2016; 36:44–8.
 43. Nie Q., Su, B., Wei J. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12: 2400–2404.
 44. Perucca E., French J., Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: Challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol.* 2007; 6, 793–804.
 45. Pipek L. Z., Pipek H. Z., Castro L. H.M. Seizure control in mono- and combination therapy in a cohort of patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Sci Rep.* 2022 Jul 19; 12(1):12350.
 46. Puteikis K., Medžiaušaitė I., Mameniškienė R. Valproate utilisation trends among girls and women from 2013 to 2018. *Seizure* 2019; 70:77–81.
 47. Rider F. K., Hauser W. A., Solomatin Yu. V., Yakovlev A. A., Guekht A. B. Valproate use in women with epilepsy of childbearing age in Moscow (EPR-147 Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual 2021. *Eur J Neurol.* 2021 Jun;28 Suppl 1:1–921.
 48. Tomson T., Battino D., Craig J., Hernandez-Diaz S., Holmes L. B., Lindhout D., Morrow J., French J. ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia.* 2010 May; 51(5):909–15.
 49. Tomson T., Xue H., Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 46–50.
 50. Tomson T., Landmark C. J., Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405–414.

51. Vajda F.J.E., Hollingworth S., Graham J., Hitchcock A. A., O'Brien T.J., Lander C.M., et al. Changing patterns of antiepileptic drug use in pregnant Australian women. *Acta Neurol Scand* 2010;121(2):89–93.
52. Vajda F.J.E. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21: 716–721.
53. Veroniki A. A., Cogo E., Rios P., Straus S. E., Finkelstein Y., Kealey R., Reynen E., Soobiah C., Thavorn K., Hutton B. et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017; 15: 95.
54. Viinikainen K., Heinonen S., Eriksson K., Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 186–92.
55. Virta L. J., Kälviäinen R., Villikka K., Keränen T. Declining trend in valproate use in Finland among females of childbearing age in 2012–2016 — a nationwide registry based outpatient study. *Eur J Neurol* 2018; 25(6):869

ЧАСТЬ II.

**ГЛАВА I. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НАУКИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ СОДЕРЖАТСЯ В МАЛЫХ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛАХ В КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

А. А. Яковлев^{1,2}, Т. А. Дружкова², А. Н. Стефанович³, Ю. В. Моисеева¹,
Н. А. Лазарева¹

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

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

³ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины, Москва, Россия

Малые экстраклеточные везикулы (мЭВ) представляют собой частицы размером от 50 до 200 нм, содержащиеся во всех биологических жидкостях. Большинство клеток организма способны секретировать мЭВ и осуществляют с помощью мЭВ межклеточную сигнализацию. В состав мЭВ входят белки, липиды, нуклеиновые кислоты, а также самые разнообразные низкомолекулярные метаболиты. В настоящее время к исследованию мЭВ приковано внимание исследователей в самых разных областях. Одним из самых бурно развивающихся направлений является исследование структуры и функции мЭВ при психических расстройствах. В своей предыдущей работе (Yakovlev et al., 2019) мы показали, что в крови пациентов с депрессивным расстройством достоверно повышается концентрация частиц размером около 100 нм, однако особенности строения и функции мЭВ в крови пациентов с депрессией остаются невыясненными. В частности, неизвестно, какие функциональные ферменты могут содержать мЭВ. Известно, что мЭВ являются продуктом конститутивной секреции клетки, и мы предположили, что одной из функций мЭВ является перенос лизосомальных ферментов, также секретируемых клеткой. Для проверки этой гипотезы из крови пациентов и здоровых добровольцев выделяли мЭВ и определяли в них активность лизосомальных ферментов. Выделение мЭВ из сыворотки крови проводили согласно ранее опубликованному протоколу с использованием гель-фильтрации (Yakovlev et al., 2019). Всего было использовано 10 образцов сыворотки здоровых добровольцев и 20 образцов сыворотки пациентов с депрессией, сходных с контрольной группой по полу и возрасту. Средний балл по шкале Бека у пациентов составил $33,8 \pm 10,4$. Во фракции мЭВ определяли активность лизосомальных ферментов, цистеинзависимых катепсинов и гексозаминидазы с помощью специфичных флуоресцентных субстратов. Оказалось, что в состав мЭВ входят и кислые лизосомальные цистеинзависимые катепсины, и лизосомальная гексозаминидаза. При этом удельная активность лизосомальных ферментов во фракции мЭВ у пациентов с депрессией не отличалась от контрольного уровня. Между активностью катепсинов и активностью гексозаминидазы обнаружена высокодостоверная корреляция r

= 0,88 (95% доверительный интервал 0,79–0,93, $p < 0,0001$), что свидетельствует о том, что обе активности имеют один и тот же источник, лизосомы. Для того, чтобы проверить локализацию лизосомальных ферментов, мЭВ обрабатывали протеазами. В случае, если лизосомальные ферменты ассоциированы с мембраной мЭВ снаружи, мы ожидали, что протеазы будут подавлять активность этих ферментов. Оказалось, что инкубация с большой концентрацией протеаз (трипсина, проназы или протеиназы К) не изменяет активность гексозаминидазы. В этом же эксперименте было показано, что инкубация мЭВ с протеиназой К в присутствии 1% SDS полностью подавляет активность. Таким образом, мы показали, что лизосомальные ферменты находятся именно внутри везикул, так как обработка везикул протеазами не изменяет активность этих ферментов. Секрция лизосомальных ферментов в составе мЭВ показана впервые, и пока не имеет хорошего объяснения. Дальнейшие исследования способны пролить свет на разнообразие функциональной активности ферментов, содержащихся в мЭВ, и помогут использовать находки в клинике.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ КОНТРОЛЬ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА ЗА СЧЕТ РЕГУЛЯЦИИ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОГО СИНАПСА

Н. В. Гуляева

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

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

Нейроэндокринный контроль, опосредованный глюкокортикоидами (ГК), важен для поддержания нормального функционирования мозга и баланса между системами возбуждения и торможения. ГК, высвобождающиеся из коры надпочечников при действии стрессорных факторов, являются важнейшими медиаторами интегративной регуляции адаптивной пластичности мозга, осуществляемой нейрогуморальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Возбуждающие синапсы рассматриваются как ключевые участники синаптической пластичности и поведенческой адаптации. ГК контролируют состояние глутаматергической системы мозга как непосредственно, через рецепторы на глутаматергических синапсах, так и опосредованными путями. Запуская трансдукцию сигнала через минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, локализованные на синаптических мембранах и в цитозоле глутаматергических нейронов, ГК регулируют пластичность синапса на уровне пре- и постсинаптического компартментов (рис. 1). При этом сигналы ГК через мембранные кортикостероидные рецептора оказывают быстрое негеномное действие (например, деполяризация мембраны), а через цитоплазматические

рецепторы — медленное — развивающиеся продолжительные геномные эффекты, связанные с изменением экспрессии генов и соответствующих белков. ГК модулируют возбудимость синапса за счет изменений везикулярного транспорта и высвобождения глутамата, опосредуют изменения экспрессии, состава и свойств ионотропных NMDA- и AMPA- и других глутаматных рецепторов.

Нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ее неспособность оптимально регулировать глутаматергическую синаптическую пластичность приводит к развитию нейропсихических заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль могут играть гиперглутаматергические состояния. Нарушение глюкокортикоидного контроля глутаматергических процессов, в первую очередь, в гиппокампе и префронтальной коре, лежит в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, эпилепсии и ряда других церебральных патологий, являясь общим базовым механизмом развития многих болезней мозга и их коморбидностей. В связи с этим, исследование механизмов взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и глутаматергической системы мозга имеет приоритетное трансляционное значение.

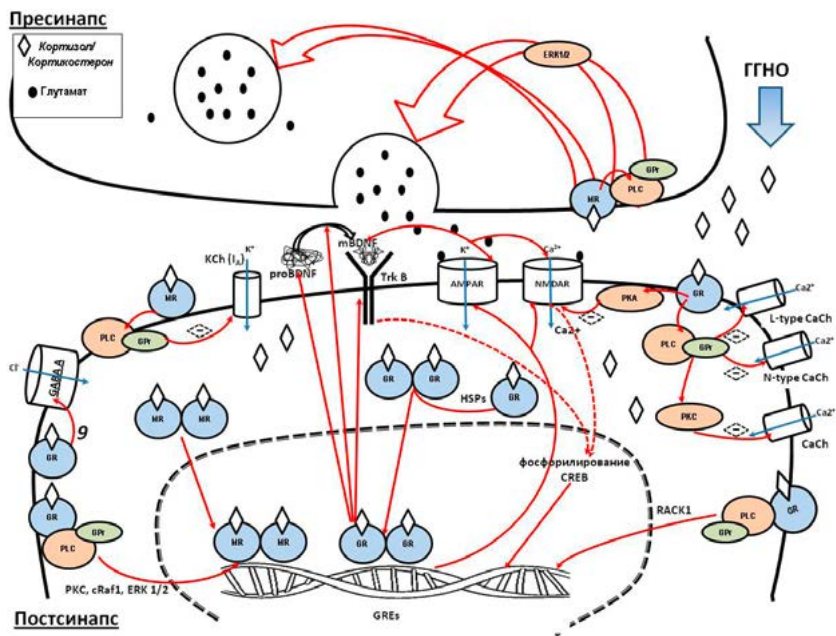


Рис. 1. Механизмы синаптических эффектов ГК, опосредованные минералокортикоидными (MR) и глюкокортикоидными рецепторами (GR) в глутаматергическом синапсе

МАЛЫЕ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В. Р. Мкртчян², А. А. Яковлев^{1,2}, Т. А. Дружкова², Л. Г. Иванова³,
В. Д. Антонов⁴, В. Д. Хайкин²

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

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

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

⁴ — Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

Малые экстраклеточные везикулы (мЭВ) представляют собой окруженные мембраной везикулы диаметром 50–200 нм. Малые ЭВ секретируются практически всеми клетками организма и, как считается, переносят между клетками организма самые разнообразные молекулы: белки, липиды, нуклеиновые кислоты, низкомолекулярные метаболиты. Малые ЭВ характеризуются уникальным составом, отражающим состав клеток, из которых они секретируются. Отличительным свойством мЭВ является то, что они проникают через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

Цель. Целью данной работы было изучение физико-химических особенностей мЭВ, полученных из крови пациентов с когнитивными расстройствами. При выполнении работы были решены следующие задачи: обобщены недостатки и преимущества различных методов выделения мЭВ, разработан новый метод выделения мЭВ из крови человека, выделены мЭВ из сыворотки крови, в выделенных мЭВ определена концентрация белка, и выделенные мЭВ были охарактеризованы методом динамического светорассеяния. В работе мы использовали комбинацию двух ранее известных методов выделения мЭВ: преципитацию с помощью PEG 6000 с последующей доочисткой полученной фракции на колонке с Sepharose CL-2B. Всего было обработано 150 образцов, из которых 70 было использовано для количественного анализа мЭВ. Оставшиеся образцы будут использованы для дальнейшего изучения белкового состава мЭВ.

Средний возраст пациентов составил 76 ± 7 лет и не отличался между группами. Группа 1 по степени когнитивных нарушений является возрастным контролем с нормальным для своего возраста когнитивным статусом, характеризующимся баллом по шкале MMSE около 30. Группы 2 и 3 представляют собой начальные стадии когнитивных расстройств и характеризуются баллами MMSE $28,2 \pm 1,2$ и $27,3 \pm 1,6$, соответственно. Наибольшую выраженность когнитивное расстройство достигает в группе 4 и характеризуется значением $21,5 \pm 1,9$ баллов по шкале MMSE. Стоит отметить, что по сравнению с исследованиями мЭВ, представленными в научной литературе, наши группы характеризуется более

умеренными нарушениями и представляют собой действительно самые первые стадии когнитивных нарушений. У подавляющего большинства пациентов когнитивные нарушения связаны с сосудистой патологией.

Фракция выделенных мЭВ характеризуется размером частиц 120–140 нм и концентрацией белка 50 мкг/мл, при этой различий этих показателей между группами с разной степенью когнитивного расстройства обнаружено не было. В работе разработан новый метод выделения мЭВ и показана его применимость к изучению мЭВ в крови пациентов с когнитивными расстройствами. Такая особенность строения мЭВ как содержание специфических белков требует дальнейшего изучения.

ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА: РОЛЬ КОРТИКОСТЕРОИДНОГО СИГНАЛИНГА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

М. В. Онуфриев^{1,2}, Ю. В. Моисеева¹, Н. А. Лазарева¹

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

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

Деменция, возникающая после инсульта, демонстрирует высокую (до 90%) коморбидность с депрессией, которая является частым последствием инсульта. Приблизительно у 40% пациентов, а по некоторым исследованиям и у 72% пациентов, после ишемического инсульта диагностируется постинсультная депрессия. В настоящее время все еще не существует эффективных терапевтических подходов для сохранения или восстановления когнитивного статуса после инсульта. Повреждение головного мозга, вызванное инсультом, затрагивает в основном различные области коры больших полушарий и/или стриатум, однако механизмы развития деменции и депрессии связаны с гиппокампом.

Известно, что на ранних стадиях ишемического инсульта активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) и повышается уровень кортизола в крови больных или кортикостерона в крови экспериментальных животных. Возросший уровень кортизола детектируется в крови больных в первые часы после инсульта и снижается до контрольного уровня только к 5 суткам. Предварительная инъекция метирапона, ингибитора продукции глюкокортикоидов, приводит к снижению уровня кортикостерона в крови и уменьшению объема инфаркта через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс. Наряду с активацией ГГНС на ранних стадиях инсульта развивается нейровоспаление, при котором в зоне повреждения усиливается экспрессия таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Все

три провоспалительных цитокина и, особенно, ИЛ-1 β , способны активировать ГНС и вызывать повышение уровня кортикостерона в системном кровотоке.

Усиление кортикостероидного сигналинга в гиппокампе, в котором высокий уровень экспрессии минерало- (МР) и глюкокортикоидных (ГР) рецепторов, может приводить к нарушению его функций и к формированию предрасположенности к постинсультной депрессии. Гиппокамп не является однородной структурой, и в септотемпоральном направлении выделяют дорсальную, промежуточную и вентральную части, которые выполняют различные функции, причем дорсальный гиппокамп (ДГ) преимущественно связан с когнитивными функциями, а вентральный гиппокамп (ВГ) с реакциями на стресс и эмоциями.

В связи с этим, целью настоящего исследования явился анализ специфичности реагирования дорсальной (ДГ) и вентральной (ВГ) частей гиппокампа на активацию ГНС и нейровоспаление в постинсультном периоде.

Ишемический инсульт у крыс линии Вистар создавали с помощью ОСМА посредством интралюминального введения филамента по методу Koizumi и соавт. (1986), одной из особенностей которого является пониженная реперфузия в ишемическом полушарии. Ложнооперированные животные (ЛО) претерпевали все стадии операции, кроме введения филамента. Сразу после ОСМА и в течение двух недель оценивали неврологический дефицит у животных. На 3-и, 5-е, 7-е и 14-е сутки после ОСМА крысы были выведены из эксперимента и были получены сыворотка крови, дорсальная и вентральная части гиппокампа ишемического и контралатерального полушарий, в которых методом ИФА определяли уровень кортикостерона и провоспалительных цитокинов. Экспрессию белка глюко- и минералокортикоидных рецепторов оценивали с помощью вестерн-блот анализа.

Уровень кортикостерона статистически значимо возрос в крови крыс на 3-и сутки после ОСМА, в дальнейшем понизился и не отличался от уровня у ЛО животных. Повышенная секреция кортикостерона в кровь на 3-и сутки после ОСМА сопровождалась увеличением уровня стресс-гормона в ВГ как ишемического, так и контралатерального полушария, причем данный показатель не изменился в ДГ обеих полушарий. Более того, уровень кортикостерона возрос на 7-е сутки в ВГ контралатерального, но не ишемического полушария, когда максимальный уровень стресс-гормона в крови уже прошел, что может свидетельствовать о возрастании эндогенного биосинтеза активной формы кортикостерона в ВГ, тем более, что для нейронов гиппокампа показана такая возможность.

Уровень экспрессии кортикостероидных рецепторов неодинаков в дорсальной и вентральной частях гиппокампа. МР экспрессируются практически в одинаковой степени в обеих частях гиппокампа, значительно превышая уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, причем последних больше в ДГ, чем в ВГ. В отличие от динамики накопления кортикостерона в ВГ экспрессия ГР повышалась на 5-е и 14-е сутки в ДГ как ишемического,

так и контралатерального полушарий, тогда как возрастание уровня транскрипционно активной формы ГР (pS211) происходило ранее — на 3-и сутки в ДГ ишемического и контралатерального полушарий. Повышение экспрессии МР предшествовало возрастанию экспрессии ГР и затрагивало в основном ДГ и ВГ ишемического полушария на 3-и сутки после ОСМА и, в меньшей степени, ВГ контралатерального полушария.

Развитие нейровоспаления, индуцированное ОСМА, было связано с повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 и ФНО, и совпадало с повышенным уровнем кортикостерона на ранних (3-и сутки) и отдаленных (7-е сутки) сроках реперфузии и затрагивало преимущественно ВГ обоих полушарий. Из литературных данных следует, что уровень экспрессии ИЛ-1 β меняется в зависимости от интенсивности ОСМА. Так, после перманентной ОСМА экспрессию ИЛ-1 β иммуногистохимически детектировали билатерально в гиппокампе через 24 ч и 48 ч после унилатеральной перманентной ОСМА. Тогда как после транзиторной ОСМА экспрессия ИЛ-1 β не изменялась в гиппокампе на 1-е сутки, повысилась на 3-и сутки и оставалась высокой до 14 суток в ипси- и контралатеральном гиппокампе. В связи с полученными нами данными становится очевидно, что на уровень экспрессии ИЛ-1 β , который регистрировали другие исследователи в целом гиппокампе в обоих полушариях, влияет преимущественно уровень экспрессии цитокина в ВГ.

Таким образом, активация ГГНС на ранних сроках после ишемического инсульта приводит к аккумуляции кортикостерона и, возможно, к индукции нейровоспаления не только в ВГ ишемического, но и в ВГ контралатерального полушария. В реализацию кортикостероидного сигналинга на ранних сроках после инсульта вовлечены МР ДГ и ВГ ишемического полушария и фосфорилированные формы активных ГР в ДГ обоих полушарий, а на поздних сроках усиливается экспрессия общего пула ГР в ДГ и ВГ ишемического и контралатерального полушарий.

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИКОСТЕРОНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО УДАРА ЗАВИСИТ ОТ ВРЕМЕНИ СУТОК МОДЕЛИРОВАНИЯ ТРАВМЫ

**Д. А. Башкатова¹, С. И. Балан^{1,2}, О. Ю. Салып¹, О. А. Чижова¹,
М. Р. Новикова¹**

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

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

Введение. Латеральный гидродинамический удар (ЛГУ) — модель черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс, сопровождается немедленными судорогами, а также повышением уровня кортикостерона (КС) в крови и гиппокампе в остром

периоде, что может потенцировать вторичное повреждение гиппокампа. Уровень глюкокортикоидов в норме изменяется в разы в течение суточного цикла активности животных, что может влиять на стресс-реактивность крыс и модулировать эффекты травмы. Целью данного исследования было выявить влияние времени нанесения ЛГУ у крыс на развитие немедленных спровоцированных судорог и повышение уровня КС в остром периоде ЧМТ.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 85 взрослых крысах самца породы Вистар. Животные были разделены на 3 группы: ЧМТ группа (n = 36), ложнооперированные животные (n = 40) и интактная контрольная группа (n = 9). Моделирование ЧМТ при помощи ЛГУ происходило с 9.00 до 22.00. Были проанализированы записи немедленных судорог. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки путем быстрой декапитации в период с 10.00 до 12.00. Сыворотку крови, полученную при декапитации, использовали для определения уровня кортикостерона методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Была обнаружена статистически значимая корреляция между измеренным уровнем КС и временем нанесения травмы ($r = -0,56$, $p = 0,0004$): более раннее время травмы соответствовало более высокому уровню КС в остром периоде. Применение кластерного анализа методом К-средних выявило 2 четко выраженных кластера: кластер 1 с ЛГУ в утренние часы и высоким уровнем КС при декапитации («утренняя ЧМТ»), и кластер 2 с ЛГУ в вечерние часы и низким уровнем КС при декапитации («вечерняя ЧМТ»). Анализ записей немедленных судорог показал, что число и длительность немедленных тонических судорог также зависели от кластера и были выше в кластере «вечерняя ЧМТ».

Заключение. Время нанесения ЧМТ в значительной степени влияет на повышение КС в остром периоде травмы: более ранний ЛГУ приводит к более выраженному повышению КС, а также влияет на число и продолжительность острых тонических судорог. Таким образом, планирование ЛГУ в разное время суток может быть использовано для моделирования сильного и слабого повышения КС в остром периоде травмы, что важно при изучении вовлечения кортикостерона в дистантное повреждение гиппокампа при ЧМТ.

НАРУШЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ, НО НЕ ОБЪЕКТНОЙ ПАМЯТИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО УДАРА У КРЫС

Д. В. Шальнева, А. С. Соловьёва

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

Введение. Большинство пациентов, перенёвших черепно-мозговую травму, страдают от осложнений отдалённого периода, включающие нарушения

памяти. Ранее мы демонстрировали билатеральное повреждение гиппокампа в остром периоде ЧМТ у крыс. Выдвинутая нами гипотеза заключается в том, что повреждение гиппокампа возможно ассоциировано с ранними нарушениями гиппокампзависимой пространственной рабочей памяти у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент был проведён на 51 самце крыс линии Sprague Dawley, разделённых на группы: ЧМТ, ложнооперированные, контроль. Нарушения памяти исследовались с помощью поведенческих тестов: тест на распознавание нового положения объекта (РПО) и тест на распознавание нового объекта (РНО), призванные оценить пространственную и объектную память, соответственно. Тестирование включало в себя два периода: острый — через 3 дня после ЧМТ и отдаленный — через 3 месяца.

На тест в каждом периоде уделялось два дня. День первый: одна сессия, в которой крыса помещается в свободную арену и изучает ее в течение 10 минут. День второй: три сессии по 5 минут изучения арены с помещенными в неё двумя объектами. В первую (обучающую) сессию мы поместили на арену два одинаковых объекта. Во вторую сессию (РПО) мы передвинули один из объектов на противоположный угол арены. И в третью сессию (РНО) мы заменили второй объект на новый, отличающийся по форме и цвету. Далее, с помощью программы Noldus EthoVision XT, мы регистрировали такие показатели, как частота подходов к объектам и продолжительность обнюхивания их животными, средняя скорость их передвижения, пройденная дистанция за сессию, частота пересечения зон.

Результаты. Во время обучающей сессии крысы группы ЧМТ исследовали объекты меньшее количество времени, чем группа ложнооперированных. Во время РПО-сессии крысы группы ЧМТ обнюхивали неподвижный объект в среднем 9 ± 2 с и перемещённый объект в течение 5 ± 1 с ($p < 0,05$). Тем временем, группа ложнооперированных больше предпочитала перемещённый объект (время исследования (29 ± 7 с), чем неподвижный (12 ± 5 с, $p < 0,05$). По данным РНО-сессии значительной разницы во времени изучения объектов между группами не наблюдалось.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о нарушении пространственной памяти, но не объектной, в остром периоде после ЧМТ. Поведенческие нарушения могут быть следствием повреждения гиппокампа в остром периоде ЧМТ.

ОСТРОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕДИКТОРОМ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В КЛИНИЧЕСКОМ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

А. А. Беликова^{1,2}, Н. И. Широбокова¹, А. В. Тимохова^{2,3}, М. М. Махмудов^{2,3},
М. Р. Новикова¹

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

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

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

Введение. Повышение уровня глюкокортикоидов (ГК) в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является важным звеном между острым повреждением, поздними осложнениями и исходом ЧМТ. Кроме того, долговременные нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и хронические изменения стресс-реактивности у пациентов, перенёвших ЧМТ, могут рассматриваться как потенциальная мишень для лечения поздних осложнений ЧМТ.

Методы. Острый уровень кортизола и выживаемость у пациентов с ЧМТ ($n = 63$, смертность 13%) исследовали в лонгитудинальном когортном проспективном исследовании. Динамику уровня кортикостерона (КС) в крови и выживаемость оценивали в течение трех месяцев после латерального гидродинамического удара у крыс ($n = 43$, острая смертность 23%, хроническая смертность 36%). Стресс-реактивность оценивали через 3 месяца после ЧМТ с использованием теста принудительного плавания. Для определения точки отсечения уровня ГК был использован ROC-анализ. Выживаемость сравнивали при помощи метода Каплана — Мейера.

Результаты. Как в клиническом, так и в экспериментальном исследовании, уровень ГК в остром периоде ЧМТ, предсказывал летальный исход в течение периода наблюдения. Уровень кортизола в остром периоде ЧМТ у пациентов показал точность 0,742 (AUC 0,815) при прогнозировании летального исхода. Для пациентов с острым уровнем кортизола, превышающим пороговое значение 600 нмоль/л, выживаемость была достоверно ниже. В экспериментальном исследовании уровень КС увеличивался на 3-й день после ЧМТ и предсказывал летальный исход с точностью 0,882 (AUC 0,861). Тест на принудительное плавание, проведенный через 3 месяца после ЧМТ, вызывал повышение уровня КС у всех крыс, максимально в интактной контрольной группе.

Вывод. Острое повышение ГК предсказывает смертность в течение нескольких месяцев после травмы как в клиническом, так и в экспериментальном исследовании. Функция ГГНО остается нарушенной у крыс даже через 3 месяца после ЧМТ.

ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕОКОРТЕКСА У КРЫС ВЫЗЫВАЕТ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ, ГИБЕЛЬ НЕЙРОНОВ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ МИКРОГЛИИ В ГИППОКАМPE КРЫС

**И. Г. Комольцев^{1,2}, Л. В. Третьякова¹, А. А. Волкова¹, А. В. Бутузов¹,
А. А. Квичанский¹, Ю. В. Моисеева¹, М. В. Онуфриев^{1,2},
Н. И. Широкова¹, М. Р. Новикова¹, А. П. Большаков¹**

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

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

Проведено исследование динамики изменений нейровоспалительных процессов в дорсальном и вентральном гиппокампе ипсилатерального и контралатерального полушарий мозга в ранний период после вызванной латеральным гидродинамическим ударом неокортекса черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс. Концентрация кортикостерона, маркера реакции на стресс, увеличивалась во всех отделах гиппокампа ипсилатерального и контралатерального полушарий на 3-й день после ЧМТ, а к 7-му дню она снижалась до уровня ложнооперированных животных. Динамика кортикостерона в сыворотке крови была такой же, как и в гиппокампе. В ипсилатеральном гиппокампе нейровоспаление (увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов) было очевидным с 1-го дня после ЧМТ и завершалось к 14-му дню, в то время как в контралатеральном гиппокампе оно было ограничено дорсальной частью в 1-й день после ЧМТ. Активация микроглии наблюдалась с 7-го дня в различных областях гиппокампа обоих полушарий. Снижение плотности нейронов было обнаружено в ипсилатеральной зубчатой извилине на 3-й день и распространялось на контралатеральный гиппокамп на 7-й день после ЧМТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что ЧМТ приводит к дистантному повреждению гиппокампа (отложенная нейродегенерация в зубчатой извилине и пролиферация микроглии как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном гиппокампе), причем динамика этого повреждения отличается от нейровоспалительного ответа. Динамика изученных показателей зависит не только от периода времени после ЧМТ, но и от близости к зоне воздействия (ипсилатерально или контралатерально) и локализации вдоль септотемпоральной оси (дорсальная или вентральная части гиппокампа). Предполагается, что воспалительное повреждение гиппокампа может быть опосредовано связыванием избытка кортикостерона с рецепторами в гиппокампе, что запускает пути сигнализации, в конечном итоге вызывающие и нейровоспалительные события, и нейродегенерацию.

МЕЖЭКСПЕРТНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПРИ ОЦЕНКЕ КТ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ И ПРИ ПОВТОРНОМ АНАЛИЗЕ

И. Г. Комольцев^{1,3}, М. В. Синкин^{2,5}, А. В. Тимохова¹, М. М. Махмудов^{1,4},
С. Е. Буркитбаев^{1,3}, И. С. Самотаева^{1,3}, Н. С. Семеновых¹, Р. В. Лузин¹,
А. А. Яковлев^{1,3}, А. Э. Талыпов²

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

² — ГБУЗ Научно-исследовательский институт Скорой помощи
им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, 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

⁵ — ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Компьютерная томография (КТ) имеет первостепенное значение для постановки точного диагноза, определения тактики лечения и прогноза исходов черепно-мозговой травмы (ЧМТ); однако, в условиях острого периода ЧМТ оценка КТ проводится в течение ограниченного периода времени и с возможными неточностями. Задачей данного исследования была оценка вариабельности согласия между экспертами (inter rater agreement, IRA) при оценке КТ группой радиологов в отделении неотложной помощи непосредственно в остром периоде ЧМТ, и группой радиологов, оценивающих те же самые снимки в условиях без временных ограничений.

Методы. Ретроспективную оценку КТ головного мозга проводили случайным образом у выбранных 53 пациентов с острой ЧМТ при помощи теста на нереперентную интерратерную вариабельность и рассчитывали коэффициент Каппа (k) Коэна для сравнения группы экспертов в отделении неотложной помощи (команда «А») и в последующем наблюдении (команда «В»).

Результаты. Мы не обнаружили статистически значимых различий в пропорции положительных и отрицательных оценок между командами ни по типу ЧМТ, ни по комбинациям типов ЧМТ, ни по времени суток, когда проводилась оценка. Наибольшее значение IRA, достигающее 100%, наблюдалось при вдавленном переломе черепа, эпидуральной гематоме и внутрижелудочковом кровоизлиянии. Для неосложнённого перелома черепа, субдуральной гематомы и субарахноидального кровоизлияния мы также обнаружили высокое значение IRA: коэффициент k составлял 0,89, 0,88 и 0,81 соответственно. Умеренный показатель IRA наблюдался при сотрясениях головного мозга (k = 0,58). В большинстве случаев небольшие расхождения между командами радиологов касались небольших по размеру очагов сложной локализации.

Выводы. Оценка КТ в отделении неотложной помощи непосредственно в остром периоде ЧМТ в условиях ограниченного времени позволяет правильно

идентифицировать большинство поражений и установить корректный диагноз. Тем не менее, повторная оценка КТ с возможным акцентом на небольшие поражения головного мозга в сложных для оценки областях может быть важной при их сопоставлении с вероятностью развития поздних посттравматических нарушений.

ОСТРЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТИКОСТЕРОНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС: ФОКУС НА ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА

**П. А. Кострюков¹, С. И. Балан^{1,2}, Н. И. Широбокова¹, Д. В. Шальнева¹,
О. В. Костюнина¹, А. А. Волкова^{1,3}**

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

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

³ — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Глюкокортикоиды (ГК) обуславливают реакцию на стресс, а рецепторы ГК широко экспрессируются в гиппокампе. Острое повышение ГК является физиологической реакцией на неблагоприятные раздражители или травму. В то же время, чрезмерный или хронический стресс может оказывать повреждающий эффект и приводить к дисфункции и гибели нейронов, структурным повреждениям гиппокампа и поведенческим нарушениям. Кортикостерон (КС) опосредует как раннее эксайтотоксическое повреждение гиппокампа после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), так и дальнейшую вторичную нейродегенерацию, что, предположительно, является морфологическим субстратом для поздних осложнений ЧМТ, в частности депрессии, тревоги, снижения когнитивных функций и посттравматической эпилепсии. Целью данного исследования была оценка ранних и поздних эффектов КС и роли ГК в повреждении гиппокампа после ЧМТ у крыс.

Материалы и методы. Первый эксперимент (исследование раннего посттравматического периода) был проведен на 146 взрослых самцах крыс Вистар, разделенных на группы: ЧМТ, ложнооперированную и контрольную группы. ЧМТ моделировали с использованием латерального гидродинамического удара. Животных выводили из эксперимента на 1-й, 3-й, 7-й и 14-й дни после трепанации черепа. Уровни КС, ИЛ1-β и ИЛ-6 в крови и гиппокампе измеряли с помощью ИФА.

Второй эксперимент (исследование позднего посттравматического периода) проводили на 51 самце крысы Спрег — Доули, разделённых на три аналогич-

ные группы. Уровни КС в крови оценивали с помощью ИФА до трепанации черепа, на 3-и, 7-е сутки и через 3 месяца после ЧМТ. В обоих исследованиях были зарегистрированы и проанализированы острые посттравматические судороги. Повреждение гиппокампа оценивали с использованием окрашивания по методу Ниссля и при помощи иммуногистохимического окрашивания на маркер микроглии (Iba-1).

Результаты. Судорожные приступы развивались сразу после нанесения ЧМТ у всех крыс. Большая продолжительность приступов и их специфические особенности (продолжительность движений лап, восстановление вестибуло-спинального рефлекса, цианоз лап) предсказывали раннюю, но не отдаленную смертность.

В обоих исследованиях пиковое значение уровня КС в крови приходилось на 3-й день после ЧМТ. Повышение КС на 3-й и 7-й дни коррелировало с продолжительностью немедленных приступов. Кроме того, КС крови > 860 нмоль/л значительно увеличивал риск отдаленной смерти (в течение первых 2 месяцев после ЧМТ).

Мы обнаружили качественные различия в повреждении гиппокампа на 7-й день и 3 месяца после ЧМТ. На 7-й день мы выявили двустороннюю гибель нейронов и нейровоспаление в гиппокампе зубчатой извилине. Гибель нейронов в ипсилатеральном гиппокампе обнаруживалась раньше — уже на 3-и сутки после ЧМТ. Двусторонний характер изменений в гиппокампе свидетельствует о возможных системных механизмах такого повреждения. КС на 3-й день отрицательно коррелировал с плотностью микроглиальных клеток в гиппокампе, но на 7-й день уровень КС положительно коррелировал с уровнем ИЛ-1 β в контралатеральном гиппокампе. Обнаруженные изменения подтверждают гипотезу о раннем КС-зависимом нейровоспалении и опосредованном им дистантным повреждением гиппокампа.

Морфологические изменения через 3 месяца после ЧМТ включали двустороннее истончение клеточных слоев в гиппокампе. Но, в отличие от раннего периода ЧМТ, гибель нейронов в гиппокампе отмечалась только ипсилатерально и не сопровождалась выраженной активацией микроглии. Нам не удалось обнаружить корреляцию между степенью тяжести позднего повреждения гиппокампа и уровнем КС в остром периоде ЧМТ.

Заключение. Ранние двусторонние изменения в гиппокампе, вызванные ЧМТ, подтверждают гипотезу об опосредованном глюкокортикоидами повреждении. Поздние изменения гиппокампа, вызванные ЧМТ, являлись односторонними и не коррелировали с уровнем КС в остром периоде ЧМТ. Тем не менее, увеличение КС в остром периоде ЧМТ, являясь фактором риска летального исхода, приводит к смерти крыс с потенциально более тяжелыми повреждениями, тем самым маскируя предполагаемые ассоциации КС и поздних осложнений ЧМТ.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ КОРТИКОСТЕРОНА В РАЗВИТИИ СКЛЕРОЗА ГИППОКАМПА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС

О. В. Костюнина¹, А. А. Беликова^{1,2}, А. С. Соловьёва¹, Д. И. Толстобров¹,
А. А. Волкова^{1,3}

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 — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФGAOY BO Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Известно, что патогенез черепно-мозговой травмы (ЧМТ) опосредован нейровоспалением и нейродегенерацией. Гиппокамп является избирательно уязвимой областью, где высоко экспрессируются глюкокортикоидные рецепторы, регулирующие ответ на стресс. Острое и хроническое повышение уровня кортикостерона может быть вовлечено в раннее повреждение гиппокампа после ЧМТ и дальнейшую вторичную нейродегенерацию — предполагаемый морфологический субстрат для отдалённых последствий ЧМТ.

Цель. Цель нашего исследования — оценить зависящие от уровня кортикостерона морфологические изменения через 3 месяца после ЧМТ.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 51 самце крыс линии Sprague — Dawley, разделённых на 3 группы: ЧМТ, ложноперированные животные и контроль. ЧМТ моделировали нанесением латерального гидродинамического удара. Уровень кортикостерона в крови измеряли методом иммуноферментного анализа перед краниотомией на 3-й, 7-й дни и через 3 месяца после ЧМТ. Для гистологического анализа применяли иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к маркерам астроцитов (GFAP) и микроглии (Iba1). Среднее число глиальных клеток было посчитано в областях ипси- и контралатерального гиппокампа — зубчатой извилине, СА1 и СА3.

Результаты. Уровень кортикостерона повышался на 3-й день после ЧМТ, и являлся предиктором отдалённой смертности ($p < 0,05$). Через 3 месяца после ЧМТ мы выявили уменьшение числа нейронов в ипсилатеральной зубчатой извилине, билатеральное истончение клеточных слоёв гиппокампа и астроглиоз. Неожиданным оказалось отсутствие различий в числе микроглиальных клеток между полушариями и между группами животных. Повышение уровня кортикостерона в остром периоде ЧМТ не коррелировало с повреждениями гиппокампа через 3 месяца после травмы. Однако, уровень кортикостерона в крови через 3 месяца после ЧМТ негативно коррелировал с плотностью микроглии в области СА1 ипсилатерально ($p < 0,017$) и СА3 билатерально ($p < 0,02$).

Заключение. Черепно-мозговая травма приводит к повреждению гиппокампа, сохраняющемуся к 3 месяцу после травмы. Раннее повышение уровня кортикостерона напрямую не коррелирует с повреждением гиппокампа в отдалённом периоде ЧМТ. Уровень кортикостерона в крови в отдалённом посттравматическом периоде негативно коррелирует с плотностью микроглии, проявляя слабые противовоспалительные эффекты у выживших крыс.

РОЛЬ ТАЛАМУСА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СПАЙК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ В НЕОКОРТЕКСЕ КРЫС

**О. Ю. Салып, Д. А. Башкатова, П. А. Кострюков, О. А. Чинова,
Д. И. Толстобров, М. Р. Новикова**

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

Посттравматические спайк-волновые разряды (СВР) нарушают активность мозга на клеточном и молекулярном уровнях и могут быть связаны с механизмами эпилептогенеза. Ранее мы показали, что возникновение СВР у крыс в неокортексе через 7 дней после ЧМТ сопровождается замираниями и тесно связано с циклом сон-бодрствование. Мы предположили, что в формировании СВР участвует кортикоталамокортикальная нейронная сеть. Задачей данного исследования было изучение роли таламуса в формировании спайк-волновых разрядов в неокортексе в остром периоде ЧМТ у крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведён на 12 взрослых самцах крыс Sprague — Dawley, разделённых на две группы: ложнооперированных ($n = 5$) и ЧМТ ($n = 7$). Восемь никромовых глубинных электродов были имплантированы в сенсорную кору, дорсальную и вентральную зубчатую извилину гиппокампа (с двух сторон) и правое вентрозаднелатеральное ядро таламуса. Травму головного мозга моделировали при помощи латерального гидродинамического удара силой 2,5 атм на 7-й день после имплантации электродов. Локальные потенциалы поля регистрировали 24 ч / сут в течение 7 дней до и 7 дней после ЧМТ. Анализировали СВР за 3 суток до краниотомии и через 7 дней после ЧМТ. Идиопатические разряды (не связанные с ЧМТ) для сравнения выбирали из записей до краниотомии. Посттравматические разряды выбирали у крыс с низким фоновым уровнем СВР до ЧМТ.

Результат. Среднее количество СВР в день увеличилось после ЧМТ (2 СВР в день до ЧМТ, 150 СВР в день после ЧМТ). После травмы регистрировались СВР одновременно в неокортексе и таламусе. Посттравматические разряды отличались от идиопатических по нескольким характеристикам, в частности, доля СВР, характеризующаяся двусторонним распространением, спайк-волновой формой разрядов и вовлечением таламуса ($p < 0,001$) была выше. Регистрация СВР в таламусе была связана с их двусторонним распространением в коре головного мозга, спайк-волновой формой разрядов ($p < 0,001$). Основываясь на

этих параметрах СВР, мы построили модель, которая предсказывает посттравматическую этиологию СВР с 75% (чувствительность 90%, специфичность 39%).

Выводы. Наши результаты подтверждают гипотезу о том, что формирование посттравматических СВР вовлекает кортикоталамокортикальную нейрональную сеть. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего поиска молекулярных механизмов, связанных с возникновением посттравматической эпилептиформной активности.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА В КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

Т. Д. Гаглоева^{1,2}, Е. В. Сергеева^{1,2}, А. А. Ганчарова², А. П. Трашков^{1,2},
Н. В. Цыган^{1,3}

¹ — ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра Курчатовский институт, Гатчина,
Россия

² — ФГБУ НИЦ Курчатовский институт, Москва, Россия

³ — ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Полиневропатия является частой сопутствующей патологией при новообразованиях и существенно влияет на качество жизни онкологических пациентов. К ведущим причинам развития полиневропатии в онкологической практике, прежде всего, относится прямое повреждающее действие цитостатического агента, а также влияние факторов агрессии самой опухоли. При этом вопрос их сочетанного влияния рассмотрен недостаточно. Изучение особенностей патогенеза полиневропатии при новообразованиях в эксперименте расширит научные представления об этом синдроме, позволит разработать эффективные методы его профилактики, диагностики и лечения.

Цель исследования. Изучить динамику содержания основного белка миеллина в крови подопытных животных с трансплантированной опухолью при проведении цитостатического лечения.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 150 аутбредных крысах в возрасте 10–12 недель. В качестве модели опухолевого процесса была использована лимфосаркома Плисса, трансплантируемая в подкожную клетчатку крысам в объеме 10^5 опухолевых клеток в 0,3 мл раствора натрия хлорида на боковой поверхности туловища. Крысы были разделены на четыре группы: «контроль» (n = 6) — интактные животные; «опухоль» (n = 48) — животные, которым трансплантировали лимфосаркому Плисса и наблюдали развитие опухолевого процесса без воздействия; цисплатин (n = 48) — животные, которым однократно вводили препарат цисплатин; «опухоль и цисплатин» (n = 48) — животные, которым моделировали опухолевый процесс и на 5-е сут однократно

вводили в хвостовую вену цисплатин. Всем животным экспериментальных групп выполняли исследования в контрольных точках (на 5-е, 10-е, 15-е и 20-е сут), в том числе оценивали содержание основного белка миелина в плазме крови иммуноферментным методом.

Результаты и их обсуждение. Наиболее значимые различия между результатами обследованных групп наблюдались на 20-е сутки эксперимента. Уровень общего белка миелина в крови крыс контрольной группы составлял $0,49 \pm 0,22$ пг/мл. Аналогичный показатель группы «цисплатин» был в среднем на $0,1$ пг/мл выше ($p > 0,8$). На фоне опухолевого процесса в указанный период наблюдений уровень основного белка миелина вырос по сравнению с контрольными значениями до $0,86 \pm 0,56$ пг/мл ($p = 0,033$), а экспериментальная химиотерапия дополнительно усиливала поражение нервной системы животного — уровень оцениваемого маркера в крови крыс группы «опухоль и цисплатин» был максимальным и достоверно превышал контрольные значения и значения группы нелеченых крыс в 3,9 и 2,7 раза, соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие злокачественного новообразования приводит к прогрессирующему поражению нервной системы организма подопытного животного. Степень тяжести нарушения работы нервной системы дополнительно усиливается проводимой химиотерапией, состояния периферической нервной системы на различных моделях опухолевого процесса с использованием противоопухолевых препаратов различных фармакологических групп.

ЛАКТОФЕРРИН ОКАЗЫВАЕТ ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ И СПОСОБСТВУЕТ УСКОРЕННОМУ ВОССТАНОВЛЕНИЮ НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМЫ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ МФТП- ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЗМА

М. Ю. Копаева¹, А. Б. Черепов¹, И. Ю. Зарайская¹, М. В. Нестеренко²

¹ — ФГБУ НИЦ Курчатовский институт, Москва, Россия

² — ООО Лактобио, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции (ЧС) и, как следствие, истощением дофамина (ДА) в стриатуме, что приводит к развитию характерной клинической картины — ригидности мышц, тремору и брадикинезии. Начальные клинические симптомы нарушения двигательной функции появляются после деградации nigrostriatной системы до определенного уровня изменений структуры и функции клеток. Трансляционные исследования с использованием лабораторных животных, направленные на раскрытие особенностей патогенеза БП, позволяют углубленно изучать меха-

низмы, лежащие в основе процесса нейродегенерации, и служат инструментом для поиска новых терапевтических стратегий.

Нейродегенерация, индуцированная 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) у мышей, является одной из наиболее широко используемых моделей БП. МФТП при парентеральном введении проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и избирательно разрушает дофаминергические нейроны nigrostriatной системы, вызывая ряд симптомов, наблюдаемых при идиопатической БП. Токсичность МФТП определяется его активным метаболитом 1-метил-4-фенилпиридинием (МФП+), который транспортируется в нейроны системой обратного захвата ДА и нарушает дыхательные процессы в митохондриях. Исследование динамики нейродегенеративных изменений на модели БП *in vivo* представляет особый интерес для изучения взаимосвязи между дегенерацией нейронов и процессами восстановления.

Лактоферрин (Лф) — полифункциональный белок из семейства трансферринов. Он широко представлен в различных секреторных жидкостях млекопитающих. Лф участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах, включая связывание и транспорт ионов железа, иммунные и воспалительные реакции. Этот белок обладает множественными защитными функциями, модулирует широкий спектр нейрональных процессов, усиливает экспрессию генов, участвующих в выживании, дифференцировке и росте нейронов. Лф был обнаружен в зонах поражения при различных нейродегенеративных заболеваниях. Повышенная экспрессия Лф-рецепторов в мозге пациентов, страдающих такими заболеваниями, позволяет предположить, что Лф может играть важную роль в их патогенезе и саногенезе. Благодаря наличию Лф-рецепторов на эндотелиальных клетках капилляров головного мозга и нейронах экзогенный Лф может пересекать ГЭБ и достигать нервных клеток.

Цель исследования. Целью исследования было изучение влияния человеческого Лф (чЛф) на поведение мышей и экспрессию тирозингидроксилазы (ТГ) в nigrostriatной системе мозга животных на модели МФТП-индуцированной гибели нейронов. В работе был использован чЛф, выделенный из женского молока методом препаративной ионообменной хроматографии с последующей доочисткой на аффинном сорбенте гепарин-сефарозе. Исследование было проведено на 5-месячных самцах мышей линии C57BL/6. Животные были разделены на 3 группы: Контроль, МФТП и МФТП+Лф. Нейротоксин вводили однократно подкожно в дозе 40 мг/кг. Контрольным животным был введен физиологический раствор. чЛф (4,0 мг/животное) вводили дважды внутривентриально за 24 и 3 часа до МФТП. Экстрапирамидные нарушения оценивали с помощью тестов «Открытое поле» (ОП) и ротарод, анализа длины шага. Тестирование животных проводили до инъекций и через 60 мин, 120 мин, 1, 2, 7 и 28 дней после введения МФТП/физраствора. Структурный дефицит оценивали по количеству тирозингидроксилаза (ТГ) — позитивных клеток в ЧС и плотности ТГ-позитивных

волокон в стриатуме. Для этого на 2-й или 28-й день после введения МФТП/ физраствора животных транскардиально перфузировали, извлекали головной мозг, на вибратоме Leica VT1200S готовили серийные фронтальные срезы мозга (толщина 40 мкм), содержащие стриатум и ЧС. Иммуногистохимический анализ проводили по стандартной методике. Окрашенные срезы оцифровывали с помощью прямого микроскопа Zeiss Imager Z2 VivaTome и анализировали в программном пакете AxioVision 4.8.2. Статистическую обработку данных проводили в программном пакете GraphPad Prizm 8.0.1.

В группе МФТП на 7-й день после введения нейротоксина наблюдали снижение массы тела. Прирост массы в группе МФТП был ниже по сравнению с контрольной группой на 7-й, 14-й и 21-й день, а на 28-й день и по сравнению с группой МФТП+Лф. В группах Контроль и МФТП+Лф масса тела мышей постепенно увеличивалась с 7-го по 28-й день. В течение всего эксперимента не наблюдали различий в приросте массы между группами Контроль и МФТП+Лф. Это свидетельствует об уменьшении системного токсического действия на фоне терапии Лф.

У мышей, получивших МФТП, наблюдали значительное нарушение координации движений (в тесте ротарод) и уменьшение средней длины шага в первые двое суток после инъекции. Предварительное введение Лф не оказало существенного влияния на оцениваемые параметры. Восстановление координации движений и средней длины шага наблюдали в обеих группах, получивших нейротоксин, на 7-й день.

Интоксикация, вызванная МФТП, сильно подавляла поведенческую активность животных в день его введения. Общий пройденный путь в ОП уменьшился как в группе МФТП, так и в МФТП+Лф по сравнению с контролем через 60 и 120 мин после введения нейротоксина. На более поздних сроках тестирования различий по этому параметру между группами не наблюдали. На 2-й день в обеих группах, получивших МФТП, количество стоек в ОП было меньше, чем в контрольной. На 7-й день в группе МФТП+Лф наблюдали увеличение этого показателя до уровня контрольной группы. В то время как в группе МФТП количество стоек не увеличилось и было ниже, чем в 2-х других группах. На 28-й день различий по этому параметру между группами выявлено не было. Животные, получившие МФТП, проводили больше времени в центре ОП, чем контрольные в 1-й и во 2-й дни. Однако, на 7-й и 28-й дни только в группе МФТП этот параметр был значимо больше по сравнению с контрольной группой. Введение Лф способствовало восстановлению двигательных функций и исследовательского поведения, нарушенных нейротоксином. Животные полностью восстановились по изученным показателям на 7-й день после введения МФТП.

Нейротоксин индуцировал потерю DA-ергических нейронов в компактной части ЧС и DA-ергических волокон в стриатуме на 2-й день после его введения. В группе МФТП потеря ТГ+ нейронов была необратимой, а оптическая плот-

ность ТГ-специфического окрашивания в стриатуме на 28-й день была ниже как по сравнению с Контролем, так и с группой МФТП+Лф. Лф способствовал ускоренному восстановлению функциональной активности клеток нигростриатной системы мозга мышей после острого воздействия нейротоксина, которое проявлялось в увеличении количества ТГ+ клеток в ЧС (с 36% до 53% относительно контрольных животных) и оптической плотности ТГ+ волокон в стриатуме (с 33% до 92%).

Наши данные свидетельствуют о том, что предварительное введение чЛф привело к значительному уменьшению степени тяжести поражения нервной системы, индуцированного МФТП. Это проявлялось в увеличении темпов прироста массы тела (как в острой, так и в адаптивной фазах), улучшении двигательных функций и исследовательского поведения животных, частичном восстановлении количества ТГ-положительных клеток в ЧС и ТГ-положительных волокон в стриатуме. Полученные результаты расширяют представление об участии Лф в защитных и компенсаторных механизмах систем организма. Они свидетельствуют о возможности потенциального использования Лф в качестве перспективного терапевтического средства при лечении нейродегенеративных заболеваний.

МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗЖЕЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ ЛЁГКУЮ ФОРМУ COVID-19

Л. В. Лукина, Н. И. Ананьева, Н. Ю. Сафонова, Я. А. Ершов

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

Пандемия COVID-19 показала, что для SARS-CoV-2 характерна мультисистемность поражения организма с высокой индивидуальной специфичностью клинической картины заболевания. Нейротропность и нейроинвазивность SARS-CoV-2 доказана многочисленными клиническими и патологическими исследованиями.

Одной из структур головного мозга, представляющей собой потенциальную мишень для SARS-CoV-2, является мозжечок, демонстрирующий высокую экспрессию ACE2, обеспечивающего средство к вирусу. Поражения мозжечка при COVID-19 в литературе чаще описываются как острые состояния, но ряд проведённых исследований позволил выявить и микроструктурные изменения. Так, E. Guedj и соавт. выявили гипометаболизм F-ФДГ ПЭТ в структурах обонятельного анализатора, а также в мозжечке пациентов, переносивших COVID-19, а R. Hafiz и соавт. наблюдали при проведении фМРТ в состоянии покоя снижение функциональной связанности в нескольких слоях червя мозжечка у реконвалесцентов COVID-19.

Однако до настоящего времени остается неясной специфичность поражения отдельных структур головного мозга.

Цель. Целью исследования явилось изучение изменения объемов структур головного мозга с оценкой специфичности поражения мозжечка у лиц, перенёвших в лёгкой форме новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Для оценки изменений объёма головного мозга в целом, а также отдельных его структур была применена лонгитюдная модель исследования с математической обработкой данных МРТ головного мозга методом МР воксель-базированной морфометрии. Исходной моделью для сравнения служила база данных морфометрических показателей «Гендерные особенности нормального возрастного старения центральной нервной системы», из которой для повторного сканирования были отобраны участники, перенесшие новую коронавирусную инфекцию. В основную группу были включены 34 пациента (13 мужчин, 21 женщина), в возрасте от 20 до 71 года, перенёвших лёгкую форму COVID-19 в сроки от 4 месяцев до года. Группу сравнения составили 30 здоровых добровольцев, не болевшие COVID-19 и сопоставимые по полу, возрасту, сроку проведения и протоколу МРТ.

Критерии включения в исследование. Критериями включения в исследование служили: наличие качественных данных нейровизуализации, полученных до начала пандемии; отсутствие структурных изменений головного мозга любого генеза на первичных сканированных изображениях; отсутствие факторов, которые потенциально могли бы вызвать структурные изменения вещества головного мозга, в период между сканированиями.

Результаты и обсуждение. Проведённое нами продольное МРТ исследование пациентов до и после перенесения ими новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвердило наличие у них микроструктурных изменений головного мозга, указывающие на то, что после клинического выздоровления, патофизиологическая составляющая инфекционного процесса продолжает сохраняться.

Проведённое исследование позволило установить, что в сроки от 4 до 12 месяцев после перенесённой инфекции, вызванной SARS-COVID-2, наблюдается потеря нейронов коры обеих гемисфер мозжечка, о чём говорит достоверное уменьшение её объёма. Также атрофические изменения коры коснулись орбитальной части левой нижней лобной извилины и лобного полюса. Потеря объёма коры в этих структурах вероятнее всего связана с гибелью нейронов вследствие прямой или опосредованной нейротропности нового коронавируса. Лобные доли соединены с контралатеральным полушарием мозжечка посредством фронто-понто-церебеллярного пути, что говорит в пользу гипотезы N. Parsons и соавт. о трансконнекторном распространении патологического процесса через функциональные сети головного мозга у пациентов с COVID-19. Поражение фронто-понто-церебеллярного пути у лиц, перенёвших COVID-19,

может приводить к появлению в клинической картине атаксии, астазии-абазии, адиадохокинеза и интенционного тремора, а также изменению эмоционального реагирования, когнитивных и речевых нарушений.

Второй тип полученных нами морфометрических изменений структур большого мозга представляет собой увеличение их объёма. В ходе исследования мы получили достоверные различия в объёмах 7 общих сегментов мозга, 9 сегментов серого и 4 сегментов белого вещества головного мозга. Эти области мозга в той или иной степени относились к гиппокамповому комплексу, кортикальным центрам зрения, обонятельному комплексу. В отличие от мозжечка и левой лобной доли, эти структуры при повторном сканировании показали увеличение в объёме, что позволяет предположить продолжающийся во времени нейровоспалительный процесс, сохраняющийся в сроки от 4 до 12 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19.

Полученное нами распределение микроструктурных изменений по сегментам головного мозга показало преобладание поражения серого вещества полушарий с некоторым акцентом на задние отделы с преимущественно правосторонней латерализацией процесса. Такое распределение изменения объёмов может говорить о бóльшей уязвимости коры по сравнению с белым веществом головного мозга при заражении Sars-CoV-2. Преобладание изменений в правых отделах головного мозга было отмечено и другими авторами, что, возможно зависит от разной функциональной активности полушарий головного мозга и требует уточнения с помощью методов функциональной нейровизуализации.

Полученные в ходе исследования данные согласуются с описанными в литературе распространёнными в пространстве и времени микроструктурными изменениями головного мозга, возникающими после перенесённого COVID-19. Так, в работе Y. Lu и соавт. было показано, что изменения головного мозга наблюдаются у переболевших COVID-19 пациентов спустя 3 месяца после клинического и лабораторного выздоровления даже при отсутствии неврологической симптоматики. Наши данные говорят о том, что микроструктурные изменения как общих объёмов, так и отдельных сегментов головного мозга более продолжительны во времени и сохраняются спустя 4–12 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции. Причинами, объясняющими эти долговременные изменения, могут быть различные патогенетические механизмы, такие как прямое вирусное поражение, цереброваскулярные изменения, системное воспаление, а также сохраняющаяся соматическая дисфункция.

Выводы. Проведённое нами исследование показало, что в сроки от 4 до 12 месяцев после перенесённого COVID-19 в лёгкой форме сохраняются микроструктурные изменения головного мозга, что говорит о том, что патофизиологическая составляющая новой коронавирусной инфекции достаточно устойчива во времени.

Воздействие Sars-CoV-2 на центральную нервную систему носит крайне

разнообразный характер, что выражалось как в увеличении, так и в уменьшении объёма отдельных структур головного мозга.

Мозжечок может являться одной из ранних «мишеней» для Sars-CoV-2, так как в сроки 4–12 месяцев уже фиксируются атрофические изменения в его коре.

Полученные нами данные указывают на то, что вирус Sars-CoV-2 нарушает микроструктурную целостность не только мозжечка, но других сегментов головного мозга. Увеличение объёма этих структур указывает на длительность нейровоспалительного процесса.

ГЛАВА II.
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

М. П. Топузова, А. Д. Чайковская, Т. В. Вавилова, М. Л. Поспелова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. К сожалению, сохраняется большая распространенность инсульта в качестве причины смертности и утраты трудоспособности населения. И, хотя в диагностике и лечении ишемического инсульта (ИИ) в последние годы достигнут большой прогресс, остается актуальным вопрос прогнозирования течения заболевания, динамического мониторинга состояния мозговой ткани для своевременной коррекции терапии, ранней оценки краткосрочного функционального исхода и реабилитационного потенциала. Для решения этой задачи видится перспективным использование биомаркеров повреждения мозговой ткани. ИИ является гетерогенным по своей этиологии и патогенезу заболеванием, в патологический процесс вовлекаются различные цепочки биохимических реакций, что оказывает существенное влияние на чувствительность и специфичность любого потенциального маркера. Поэтому, несмотря на то что в качестве лабораторных биомаркеров для ИИ предлагаются все новые и новые вещества, на сегодняшний день не найдено маркера, обладающего достаточной диагностической точностью для того, чтобы быть внесенным в существующий диагностический протокол даже в качестве дополнительного лабораторного показателя. Должным уровнем чувствительности и специфичности, отвечающим всем заданным требованиям, может отвечать панель биомаркеров.

Цель исследования. Поиск панели лабораторных биомаркеров, обладающей высокой прогностической и диагностической ценностью при ИИ.

Материалы и методы. В нашем исследовании мы использовали панель лабораторных биомаркеров, состоящую из нейронспецифической енолазы (NSE), глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ) и антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора (NR2-AT). В качестве основной группы было обследовано 84 пациента в остром периоде ИИ, в качестве групп сравнения обследовали 26 пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и 27 здоровых добровольцев (ЗД). В основной группе в первые 72 часа от появления симптомов инсульта (точка 1) проводили оценку тяжести неврологического и функционального дефицита по шкалам (NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead) и осуществляли забор венозной крови с последующим выделением и банкированием сыворотки при температуре -80°C , на 10–14-е сутки (точка 2) оценка по шкалам и забор биоматериала проводилась повторно. В группах сравнения проводили однократный забор крови и банкирование выделенной сыворотки. Анализ собранного материала выполняли на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе, полученные результаты обработали статистически в программах Statistica и IBM SPSS Statistics.

Результаты. В группе ИИ концентрация НСЕ в точке 1 значительно превышала референсные значения (16,3 нг/мл) и значимо уменьшалась в динамике ($27,6 \pm 3,2 \rightarrow 17,9 \pm 0,8$, $p = 0,001$). Количество НСЕ у пациентов с ХИМ было ниже, чем в основной группе в точке 1, однако уровень значимости различий достигнут не был ($21,8 \pm 2,8$, $p = 0,349$), тогда как у ЗД уровень НСЕ был значимо ниже, чем в группе ИИ в точке 1 ($15,9 \pm 1,1$, $p = 0,003$). ГФКБ в точке 1 в группе с ИИ также превышал пороговое значение (0,25 нг/мл) и уменьшался в динамике ($0,34 \pm 0,06 \rightarrow 0,23 \pm 0,01$, $p = 0,004$). В группе ХИМ уровень данного биомаркера был значимо ниже, чем в группе ИИ в точке 1 ($0,19 \pm 0,02$, $p = 0,008$), а для группы ЗД уровня значимости разница не достигла ($0,22 \pm 0,02$, $p = 0,871$). Среднее количество NR2-АТ ни в одной из групп референсных значений (2,0 нг/мл) не превысило, напротив, в основной группе в точке 1 при ИИ уровни NR2-АТ были значимо ниже, чем у ЗД ($0,9 \pm 0,15$ и $1,12 \pm 0,16$, $p = 0,045$), при этом в динамике к 10 - 14 дню было отмечено некоторое увеличение данного показателя ($0,9 \pm 0,15 \rightarrow 0,98 \pm 0,16$, $p = 0,085$) в группе с ИИ.

Все пациенты с ИИ в зависимости от степени тяжести неврологических нарушений (по шкале NIHSS) были разделены на две группы: группа тяжелой и средней степени тяжести — > 7 баллов, группа легкой степени — 0–6 баллов. У пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом в первые 72 часа концентрация НСЕ в точке 1 была выше, достигая уровня значимости различий в динамике ($20,7 \pm 1,5$ и $16,5 \pm 0,9$, $p = 0,016$). У пациентов, имевших тяжелую степень неврологического дефицита к 10–14 дню заболевания, концентрация НСЕ была достоверно выше как в первые 72 часа ($43,3 \pm 9,3$ и $24,8 \pm 3,2$, $p = 0,012$), так и в динамике ($24,4 \pm 2,4$ и $16,7 \pm 0,8$, $p = 0,007$). Концентрация ГФКБ в группе тяжелой и средней степени тяжести также была достоверно выше в первые 72 часа ($0,54 \pm 0,15$ и $0,22 \pm 0,01$, $p = 0,002$). Для NR2-АТ также были установлены значимые отличия данного показателя в точке 1 у пациентов с более выраженным дефицитом как в начале заболевания ($0,88 \pm 0,17$ и $0,91 \pm 0,22$, $p = 0,007$), так и на 10–14 сутки ($1,03 \pm 0,16$ и $0,88 \pm 0,17$, $p = 0,041$). Для оценки краткосрочного исхода заболевания ИИ пациентов ранжировали в зависимости от балла по шкале Rankin: выделены группы с благоприятным исходом (0–2 балла) и неблагоприятным исходом (3–6 балла). Полученные данные показывают достоверно более высокий уровень биомаркеров у пациентов с неблагоприятным исходом к 10–14 дню заболевания: для НСЕ в точке 2 ($21,7 \pm 2,6$ и $15,6 \pm 0,8$, $p = 0,014$), а для ГФКБ и NR2-АТ — в точке 1 ($0,46 \pm 0,11$ и $0,22 \pm 0,01$, $p = 0,004$, и $1,11 \pm 0,28$ и $0,7 \pm 0,06$, $p = 0,012$ соответственно).

Также была выявлена значимая взаимосвязь между уровнями НСЕ, ГФКБ, NR2-АТ и тяжестью неврологических нарушений при ИИ, степенью инвалидизации и краткосрочным исходом. Пациенты основной группы обладали значимо более высокими уровнями НСЕ, ГФКБ и NR2-АТ в точке 1 при наличии выраженного неврологического дефицита и неблагоприятного краткосрочного

КОРТЕКСИН®

SMART

ПЕПТИД

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МОЗГА



- 9 эффективных точек взаимодействия с молекулярными партнерами мозга
- Универсальное действие на ключевые звенья патогенеза церебральных патологий
- Долительное сохранение эффекта и его потенцирование при повторных курсах
- Высокий профиль безопасности, подтвержденный многолетней клинической практикой

1. Степанцев М.Ю., Гуляева Н.В., соавт. Влияние препарата Кортесин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. *Нейроиммун.* 2018, том 35, № 2, с.187–198.
2. Боякова А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортесина в мозге. *Нейроиммун.* 2017, №1, с.91–96.
3. Отчет по лиганд-рецепторному взаимодействию Кортесина на модели радиоглиандного связывания, панель Eurofins Pharma Discovery Services. ООО «ГЕРОФАРМ», 2019.
4. Фадеев А.И., соавт. Дозозависимое действие кортесина при хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*, 2018, №9, с.35–42.
5. Белова Л.А., Машин В.В., соавт. Эффективность Кортесина в остром и восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, №10, с.38–42.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КОРТЕКСИН® <https://gifs.rosminzdrav.ru/>



ГЕРОФАРМ

функционального исхода к 10–14 дню заболевания (НСЕ $r = 0,673$ и $r = 0,659$, ГФКБ $r = 0,817$ и $r = 0,753$ соответственно, NR2-АТ $r = 0,91$), как и при крупном (более 2 см) очаге поражения мозговой ткани согласно данным нейровизуализации (для НСЕ $r = 0,906$ и $r = 0,706$, ГФКБ $r = 0,768$ и $r = 0,583$ соответственно).

Для оценки чувствительности и специфичности метода исследования панели биомаркеров провели ROC-анализ, и индекс AUC панели биомаркеров оказался выше, чем у каждого отдельно взятого биомаркера в аналогичных условиях. Наиболее высоким оказался этот показатель при сравнении основной группы с здоровыми добровольцами ($AUC_{\text{панель}} = 0,706$, $AUC_{\text{НСЕ}} = 0,69$, $AUC_{\text{ГФКБ}} = 0,510$, $AUC_{\text{NR2-АТ}} = 0,371$). В отношении ИИ против ХИМ данная панель показывает менее точные результаты ($AUC_{\text{панель}} = 0,663$, $AUC_{\text{НСЕ}} = 0,561$, $AUC_{\text{ГФКБ}} = 0,668$, $AUC_{\text{NR2-АТ}} = 0,547$).

Заключение. Значения НСЕ и ГФКБ в первые трое суток ИИ значительно возрастают и снижаются в динамике, не достигая при этом референсных значений, тогда как NR2-АТ, находясь в пределах пороговых значений, незначительно возрастают с течением заболевания. У пациентов в остром периоде ИИ отмечались более высокие уровни НСЕ и ГФКБ и пониженные уровни NR2-АТ относительно ЗД и ХИМ. При более тяжелой симптоматике и менее благоприятном исходе к 10–14 дню ИИ отмечались более высокие значения НСЕ и ГФКБ в первые трое суток. НСЕ, ГФКБ и NR2-АТ в форме панели обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ИИ. Полученные данные подтверждают наличие диагностического и прогностического потенциала НСЕ, ГФКБ и NR2-антител в качестве панели лабораторных биомаркеров в раннем периоде инсульта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ГИПЕРСОМНОЛЕНЦИИ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

И. К. Терновых, Т. А. Шустова, А. Д. Чайковская, Т. М. Алексеева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Гиперсомноленция — термин, обобщающий 2 клинические формы — избыточную дневную сонливость и избыточную потребность во сне. Согласно данным ряда авторов, гиперсомноленция может являться и следствием, и фактором риска развития ишемического инсульта. В последнее время возрос интерес к проблеме взаимосвязи расстройств бодрствования и ишемического инсульта как с точки зрения риска развития инсульта, так и с точки зрения прогноза и эффективности реабилитационных мероприятий после инсульта. В ряде работ был показан широкий диапазон распространенности гиперсомноленции среди пациентов с инсультом — от 1,1 до 27%, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для уточнения этих данных.

Цель исследования. Оценить степень распространенности гиперсомноленции и постинсультной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта с использованием субъективных и объективных методов, и проанализировать связь исследуемых параметров с подтипами, тяжестью ишемического инсульта, объемом и локализацией очага поражения. Оценить зависимость гиперсомноленции и постинсультной гиперсомнии от выраженности усталости и тревожно-депрессивных расстройств.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов (26 мужчин, 10 женщин, средний возраст составил 72 [67; 76] года), обследованных на базе отделения неврологии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Проведение исследования было одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Критерии включения в исследование: острый период ишемического инсульта любого генеза, за исключением лакунарного (по классификации TOAST); возраст от 45 лет и старше; неврологический дефицит, выявленный клинически и по шкале NIHSS (от 3 баллов); отсутствие выраженной афазии; стабильное состояние гемодинамики и дыхания; подписанное информированное согласие. Критерии невключения в исследование: геморрагический инсульт; ишемический инсульт стволовой локализации; декомпенсированная соматическая патология. Были использованы следующие методы исследования: клиничко-неврологический метод (неврологический осмотр; тестирование по шкалам NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead; заполнение дневника пациента с регистрацией сна и бодрствования), нейропсихологический метод (тестирование по шкалам и опросникам MMSE, MoCA, FAB, HADS, FIS, FSS, ESS, PSQI, KSS, BDI-II, EQ-5D), инструментальный метод (выполнение 12-часовой полисомнографии, MSLT-теста). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Манна — Уитни, Хи-квадрат Пирсона, Краскела — Уоллиса, анализ корреляций осуществляли с помощью критерия Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При сравнении показателей степени сонливости по шкале Эпворта (ESS) и Каролинской шкале (KSS) при поступлении в зависимости от подтипов инсульта, наибольшие значения были выявлены у пациентов с неуточненным подтипом ($p = 0,031$, $p = 0,024$ соответственно), средние значения по шкалам в этом случае составили 6 и 5 соответственно. При сопоставлении показателей по шкалам Питтсбургского опросника (PSQI), ESS и KSS при выписке в зависимости от неуточненного подтипа инсульта, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,048$, $p = 0,042$, $p = 0,038$ соответственно); среднее значение по PSQI для указанного подтипа инсульта составило 8 против 5 для атеротромботического подтипа и 3 для кардиоэмболического подтипа. При анализе значений по KSS в зависимости от пораженного полушария ГМ, больший показатель сонливости отмечен у пациентов с локализацией очага в правом полушарии ($p = 0,046$).

Анализ показателей ряда шкал (MoCA, BDI 2, EQ-5D, HADS тревога, HADS депрессия, PSQI, ESS, KSS) при поступлении/выписке в зависимости от данных дневника сна показал существенные различия ($p = 0,004$ / $p = 0,011$, $p < 0,001$ / $p < 0,001$, $p = 0,010$ / $p = 0,009$, $p < 0,001$ / $p = 0,016$, $p = 0,023$ / $p = 0,029$, $p = 0,017$ / $p = 0,034$, $p < 0,001$ / $p = 0,012$, $p < 0,001$ / $p < 0,001$).

При сравнении показателей по шкалам BDI 2, HADS тревога, HADS депрессия, KSS при поступлении в зависимости от результатов MSLT-теста, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,044$, $p = 0,032$, $p = 0,039$, $p = 0,015$). Так, у пациентов с гиперсомноленцией были получены баллы по BDI 2 при поступлении и выписке 11 и 10 соответственно; уровень выраженности тревоги и депрессии — 4 и 2 соответственно. Но и риск СОАС, согласно Берлинскому опроснику, был выше у пациентов с гиперсомнией ($p = 0,023$).

Анализ зависимости объема очага от его полушарной локализации не выявил статистически значимых различий ($p = 0,251$). При анализе данных дневника сна в зависимости от пораженного полушария, объема очага поражения, подтипа инсульта и количества эпизодов ОНМК, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,649$, $p = 0,221$, $p = 0,136$, $p = 0,856$ соответственно). Статистических отличий между данными дневника сна и результатами MSLT-теста, также не удалось обнаружить ($p = 0,073$).

Результаты корреляционного анализа показателей ESS/BDI2, ESS/HADS тревога, ESS/HADS депрессия при поступлении / выписке демонстрируют высокую степень обратной связи ($r = -0,80$ / $r = -0,75$, $r = -0,84$ / $r = -0,83$, $r = -0,78$ / $r = -0,79$). Результаты корреляционного анализа показателей ESS/KSS при поступлении / выписке демонстрируют высокую степень прямой связи ($r = 0,78$ / $r = 0,78$ соответственно).

Заключение. Наибольшая степень сонливости при поступлении и выписке отмечалась у пациентов с неуточненным подтипом ишемического инсульта и поражением правого полушария головного мозга. Выявленные закономерности могут стать важным для диагностики и построения прогностических моделей маркерами. Показатели тревоги и депрессии, оцененные с помощью BDI 2 и HADS, были значимо ниже у пациентов с более выраженной гиперсомноленцией (оценка по ESS, KSS, данным дневника сна и MSLT-теста), что может быть трактовано как следствие саногенетических процессов. Пациенты с верифицированной постинсультной гиперсомнией имели более высокие риски обструктивного апноэ во сне, что может быть связано с наличием сопутствующего метаболического синдрома. Данные дневника сна, в отличие от KSS, не показали связи с локализацией очага поражения. Это может быть связано с субъективностью метода, и требует объединения дневника сна и KSS в один диагностический инструмент, а также проверки гипотезы на большей выборке.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 22–25–00766.

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ НА ВОЗМОЖНОСТЬ БЫТЬ НЕЗАВИСИМЫМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, ПОЛУЧИВШИХ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

С. Н. Белкина, С. В. Котов

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

Введение. Инсульт — это проблема не только медицинская, но социальная и экономическая. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, снижается трудовой потенциал, что накладывает отпечаток на экономику страны в целом: временная нетрудоспособность, плавно перетекающая в инвалидность и зависимость от помощи окружающих. Инсульт называют болезнью образа жизни и вредных привычек. Артериальная гипертензия оказывает влияние на ремоделирование сосудов головного мозга, что при наступлении ишемического инсульта нарушает мозговую ауторегуляцию кровотока и приводит к дефициту перфузии. В свою очередь это приводит к увеличению зоны инфаркта. Артериальная гипертонии встречается почти в 100% случаев пациентов с инфарктом головного мозга. Особое место занимает наличие фибрилляции предсердий — на долю возникновения кардиоэмболических инсультов приходится 1/3 от всех инсультов. Абдоминальное ожирение — это избирательное накопление висцерального жира в организме, приводящее к увеличению избыточной массы тела, как следствие нерационального питания. Во всем мире наблюдается рост встречаемости случаев инсульта и ожирения. Наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа чаще осложняется «немыми» лакунарными инфарктами головного мозга. Изучено, что гипергликемия снижает фибринолитическую активность плазмы и, возможно, действие тромболитика. Ожидается, что вследствие недостаточного контроля основных факторов риска количество пациентов с ишемическим инсультом будет увеличиваться.

Цель. Изучить влияние окружности талии на возможность быть независимыми пациентам после тромболитической терапии при ишемическом инсульте с наличием нескольких факторов риска.

Материалы и методы. В исследование были включены 119 человек, получившие тромболитическую терапию при ишемическом инсульте. Среди них 54 женщины и 65 мужчин, возраст которых составил от 32 до 86 лет (средний возраст $64,9 \pm 9,9$). Время до введения тромболитика от начала первых симптомов заболевания составляло от 60 до 270 минут (среднее время $152,6 \pm 43$ мин). Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS, оценка независимости и инвалидизации оценивалась по модифицированной шкале Ренкина (МШР). Была произведена оценка выраженности факторов риска, предшествующих развитию инсульта: наличие гипертонической болезни, фибрилляции предсердий, сахарного диабета. Проводилось антропометрическое обследование: измерение окружности талии, измерение веса и роста, определение индекса массы тела.

Результаты. При анализе полученных результатов общая летальность составила 17 человек (14,3%). При этом данные пациенты на момент поступления имели высокий балл по шкале NIHSS ($18,1 \pm 3,5$) и по МШР ($4,7 \pm 0,4$). Окружность талии таких пациентов в среднем составляла $90,6 \pm 6,08$ см у мужчин, $92,1 \pm 9,06$ см у женщин. Сопутствующие заболевания у выживших: СД 2 типа встречался у 29 человек (28,4%), гипертоническая болезнь у 85 человек (83,3%), наличие ФП у 37 человек (36,3%).

Эффективность ТЛТ у выживших и возможность быть независимыми расценивались снижением количества баллов по МШР при выписке. Считается, что при 3–5 баллах (б) по МШР пациент зависит от посторонней помощи, при 0–2 б — полностью независим и может ухаживать за собой в повседневной жизни.

У мужчин с окружностью талии более 94 см МШР при поступлении: 3 б — 1 человек, 4 б — 4 человека, 5 б — 17 человек, что составило 35,1% зависимых; с окружностью талии менее 94 см: 3 б — 3 человек, 4 б — 9 человек, 5 б — 5 человек, что составило 17,5% зависимых. При выписке: мужчин с окружностью талии более 94 см: 1 б — 9 человек, 2 б — 4 человека, 3 б — 7 человек, 4 б — 7 человек, 5 б — 6 человек. Таким образом, из них независимыми стали 19,6%, зависимыми остаются 15,5%. С окружностью талии менее 94 см: 1 б — 4 человек, 2 б — 5 человек, 3 б — 2 человека, 4 б — 3 человек, 5 б — 2 человека. Таким образом, независимыми стали 11,3%, зависимыми остаются 6,2%.

У женщин с окружностью талии более 80 см МШР при поступлении: 4 б — 1 человек, 5 б — 22 человека, что составило 42,3% зависимых; с окружностью талии менее 80 см: 4 б — 1 человек, 5 б — 3 человек, что составило 4,1% зависимых. При выписке: с окружностью талии более 80 см: 0 б — 12 человек, 1 б — 3 человек, 2 б — 7 человек, 3 б — 9 человек, 4 б — 8 человек, 5 б — 2 человека. Таким образом, независимыми стали 22,7%, зависимыми остаются 19,6%. С окружностью талии менее 80 см: 0 б — 1 человек, 2 б — 1 человек, 3 б — 1 человек, 4 б — 1 человек, 5 б — 1 человек. Таким образом, независимыми стали 2,1%, зависимыми остаются 2%.

Выводы. Данных за то, что пациенты с окружностью талии менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин чаще восстанавливаются и возвращаются к повседневной деятельности после тромболитической терапии при ишемическом инсульте не получено (13,4% (+13,4%) против 43,3% (+42,3%)). Стоит заметить, что женщин с избыточной массой тела и увеличенной окружностью талии было гораздо больше, чем тех, у кого избыточной массы тела и увеличенной окружностью талии не было.

Таким образом, полученные данные подтверждают необходимость первичной профилактики инсульта, для чего следует улучшать образ жизни, повышать информированность и грамотность населения, добиваться повышения физической активности и модификации имеющихся факторов риска.

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

С.М.М. Сехвейл, З. А. Гончарова, А. С. Михайленко, Д. И. Свиридкина
ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Ростов-на-Дону, Россия

Наиболее тяжелой формой ишемического инсульта (ИИ) является развитие злокачественного ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Обязательным признаком злокачественного ИИ в бассейне СМА является дислокационный синдром, развивающийся вследствие обширного поражения полушария головного мозга и развития массивного отека. В свою очередь, именно развитие большого объема поражения полушария и дислокационного синдрома определяет тяжесть течения заболевания и исход. Кроме того, тяжелое течение заболевания является причиной присоединения внечерепных осложнений, что приводит к усугублению состояния пациента и также может являться причиной летального исхода.

Цель исследования. Проанализировать осложнения злокачественного ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии и их влияние на течение заболевания.

Материал и методы исследования. Нами изучены истории болезни 33 пациентов, поступивших в неврологический центр клиники РостГМУ со злокачественным ИИ в бассейне СМА. В исследование были включены пациенты в возрасте от 49 до 90 лет, средний возраст — $72,7 \pm 1,9$ года, из них 61,7% составили женщины. Больные были разделены на две группы: 24 пациентам проводилась консервативная терапия, 9 пациентов подвергались оперативному лечению (им в экстренном порядке была выполнена декомпрессивная гемикраниэктомия). Всем пациентам проводилось общепринятое клиничко-лабораторное обследование, комплексное лечение с учетом сопутствующей соматической патологии. Бесконтрастная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга выполнялась при поступлении в стационар и в динамике. Патогенетический подтип ишемического инсульта определялся согласно классификации TOAST. Ежедневная оценка уровня сознания проводилась по шкале ком Глазго, оценка тяжести неврологического дефицита — по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS).

Результаты и обсуждение. Правостороннее поражение полушария головного мозга имело место у 56% пациентов, кардиоэмболический патогенетический подтип был зарегистрирован у 48,5%, атеротромботический патогенетический подтип — у 24,2%, неустановленный патогенетический подтип — у 27,3% пациентов. Оценка тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент поступления в стационар составила от 16 до 30 баллов с последующем нарастанием на протяжении наблюдения у всех пациентов. На момент поступления

в стационар ясное сознание имело место у 18,2%, оглушение I степени — у 24,2%, оглушение II степени — у 33,3%, сопор — у 21,2%, кома I — у 3,0% пациентов. У всех пациентов в динамике по мере нарастания отека полушария головного мозга по данным МСКТ головного мозга нарастало угнетение уровня сознания. Развитие дислокационного синдрома был отмечено у 100% пациентов обеих групп, что подтверждалось клинически и данными МСКТ головного мозга в динамике. Присоединение инфекционных осложнений в виде трахеобронхита и пневмонии было отмечены у 100% пациентов, которые подверглись хирургическому лечению в связи с тяжелым течением и длительным нахождением пациентов на искусственной вентиляции легких. У пациентов консервативной группы трахеобронхит и пневмония имели место в 83,3% случаев. Развитие уроинфекции выявлено у 14,2% хирургической группы и у 4,1% пациентов консервативной группы. Развитие инфаркта миокарда имело место у 16,6% пациентов консервативной группы. У пациентов хирургической группы не было зарегистрировано острой коронарной патологии. Трофические расстройства в виде пролежней в пояснично-крестцовой области II–III стадии имели место у 18,1% пациентов, причем, независимо от принятых мер их профилактики (противопролежневый матрас, поворот пациента в постели, укладка мягких подушек, выполнение массажа) и тщательного ухода за пациентами. При этом, пролежни развивались у той категории пациентов, которые длительно нуждались в поддержке ИВЛ. В тоже время, развитие пролежней у данных пациентов не оказало существенного влияния на исход инсульта.

Заключение. Злокачественный ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии является наиболее тяжелой формой ишемический инсульта. Развитие дислокационного синдрома является облигатным признаком данного вида острого нарушения мозгового кровообращения. Присоединение внечерепных осложнений является результатом тяжелого течения заболевания, приводит к значительному ухудшению состояния пациентов и напрямую связано с длительным нахождением пациента в условиях реанимационного отделения. Наиболее частым внечерепным осложнением злокачественного ишемического инсульта является присоединение гнойного трахеобронхита и пневмонии.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРОТИДНОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ

В. Д. Хайкин, В. Р. Мкртчян

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как инсульт и инфаркт миокарда, являются частой причиной смертности в экономически развитых странах, на них ежегодно приходится около 30% смертей. Важнейшими патофизи-

физиологическими процессами и предикторами рисков ССЗ являются два основных склеротических процесса в артериях — атеросклероз и артериосклероз. Сонные артерии, благодаря своему уникальному анатомо-физиологическому расположению, являются одной из важнейших зон для наблюдения динамики развития этих патологических процессов. Визуализация атеросклеротических бляшек в данном сосудистом регионе в ультразвуковом В-режиме при ультразвуковом дуплексном сканировании является индикатором системного атеросклероза. В то же время ультразвуковая доплерография в том же режиме является информативным и чрезвычайно эффективным инструментом регистрации параметров как регионарной жесткости церебральных артерий, так и жесткости аорты.

Систолическая часть каротидной доплерограммы отделяется от диастолической части инцизурой, соответствующей моменту закрытия аортального клапана. Систолическая часть включает первый (ранний) систолический пик, отражающий распространение прямой пульсовой волны сердечного выброса, а также второй (поздний) систолический пик, соответствующий пульсовой волне, отраженной от бифуркаций дистальных ветвей аорты. Известно, что в процессе повышения центральной (аортальной) жесткости поздний пик доплерограммы формируется раньше по времени и ближе к раннему пику, при выраженной степени повышения жесткости аорты ранний и поздний пики могут даже визуально сливаться (особенно в пожилом и старческом возрасте).

В ряде публикаций одновременными измерениями установлено точное синхронное изменение временных параметров поздней систолической волны каротидной доплерограммы и давления отраженной аортальной пульсовой волны по данным каротидной аппланационной тонометрии. Такое одновременное измерение позволило убедительно продемонстрировать, что параметры отраженной волны на сонных артериях (скорость распространения, давление и пиковая скорость потока) определяются жесткостью аорты и ее ветвей, увеличиваются при прогрессировании склеротических процессов в аорте и тем самым увеличивают (амплифицируют) гемодинамическую перегрузку церебральных артерий, повышая цереброваскулярный риск.

В настоящее время «золотым стандартом» показателя жесткости аорты остается каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ, carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV). Суть метода заключается в оценке разницы времени распространения пульсовой волны в удобных для лоцирования отделах проксимальных и дистальных ветвей аорты, с учетом расстояния между ними. Таким образом, кфСРПВ рассчитывается по формуле $cfPWV = (S_f - S_c) / (T_f - T_c)$, включающей параметры двух точек измерения, где S_c — расстояние от яремной вырезки грудины до локации измерения на сонной артерии, S_f — расстояние от яремной вырезки грудины до локации измерения на бедренной артерии, T_c — время от вершины R-зубца синхронно регистрируемого отведения ЭКГ до начала систолической пульсовой волны в локации

на сонной артерии, Tf — время от вершины R-зубца до начала систолической пульсовой волны в локации на бедренной артерии.

Основными недостатками данного метода является необходимость одно-временного расположения двух датчиков в разных точках, либо необходимость синхронной записи ЭКГ, а также потребность установки датчика в правую паховую область (что может у ряда пациентов вызывать этическую проблему), кроме того, точность оценки параметра Sf может быть снижена у пациентов с выраженной степенью ожирения. В целом результат методики в определенной степени зависим как от оператора и используемого оборудования, так и от наличия избыточной массы тела у пациента.

Представляется, что возможность косвенной оценки СРПВ по аорте во время рутинной каротидной доплерографии в одной точке локации имеет диагностическую ценность за счет значительного упрощения методики и требований к ней. В настоящее время влияние жесткости аорты на формирование каротидной доплерографической кривой недостаточно изучено, что ограничивает диагностические возможности каротидной доплерографии.

Методика и результаты. В настоящем исследовании приняли участие 157 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, средний возраст составил 59,65 лет. Каждому испытуемому проводилась оценка каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) ультразвуковым методом и оценка аортальной СРПВ по аорте по временным параметрам ранней и поздней систолических волн каротидной доплерограммы в рамках одного исследования. Целью исследования было сопоставление результатов измерения жесткости аорты обоими методиками.

Показатель СРПВ по аорте рассчитывался по модифицированной с учетом области измерения формуле расчета СРПВ по аорте: $(L \times 2) / (T2 - T1)$, где T1 — время начала ранней систолической волны, T2 — время начала поздней систолической волны, L — расстояние от яремной вырезки грудины до дистальной точки отражений пульсовой волны — бифуркации бедренной артерии, данное расстояние также присутствовало в протоколе измерений расстояний для оценки кфСРПВ. Время начала ранней систолической волны отмечалось в точке начала систолического подъема доплерограммы, начало поздней систолической волны отмечалось в точке окончания снижения скорости потока крови ранней систолической волны («точка перегиба», после которой начинается нарастание скорости потока крови вплоть до пика поздней систолической волны).

Статистический анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r, пакет Statistica 12), учитывая правильное распределение. Среднее значение ($M \pm \sigma$) кфСРПВ составило $8,59298246 \pm 2,60948164$ м/с, при этом среднее значение СРПВ по аорте было $9,36052368 \pm 1,8546257$ м/с. Выявлена высокодостоверная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,758443301$, $p < 0,00001$) показателей жесткости аорты кфСРПВ, измеренного ультразвуковым методом,

и показателя СРПВ по аорте, измеренного доплерографическим методом на сонных артериях.

Выводы. Показатель СРПВ по аорте, измеренный доплерографическим методом на сонных артериях может использоваться наряду с кфСРПВ измеренной ультразвуковым методом для оценки жесткости аорты в клинической практике.

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ЖЕСТКОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ

В. Р. Мкртчян¹, В. Д. Хайкин¹, А. А. Гудкова^{1,2}

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

² — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Артериальная жесткость считается независимым фактором риска инсульта и сердечно-сосудистой смертности, в том числе, обусловленной хроническими ишемическими изменениями головного мозга (ГМ) [1]. Среди методов оценки жесткости брахиоцефальных артерий (БЦА), а также интракраниальных артерий, доплерографические показатели, такие как конечная диастолическая скорость пульсового потока крови (end-diastolic velocity, EDV, см/с) и пульсаторный индекс (pulsatility index, PI), являются наиболее используемыми. В ряде исследований на больших выборках пациентов различного возраста представлены нормативные показатели PI и EDV для практически всех крупных экстракраниальных и интракраниальных артерий ГМ. Однако, у большинства пациентов получить технически качественные результаты со всех этих артерий не всегда возможно. Так, исследование ряда интракраниальных артерий ультразвуковым методом затруднено у пациентов пожилого и старческого возраста из-за уплотнения костных тканей «височного ультразвукового окна», а ультразвуковая оценка доплерографических параметров потока крови в экстракраниальных сегментах позвоночных артерий существенно ограничена из-за непрямолинейности их хода в межкостных промежутках вследствие патологии шейного отдела позвоночника. При этом, в настоящее время недостаточно исследована и не так часто используется оценка доплерографических показателей жесткости в вертебробазилярной области (ВБО) на основной (базилярной) артерии.

Материал и методики. В исследовании приняли участие 30 пациентов пожилого и старческого возраста, средний возраст составил 73,8 лет. Каждому испытуемому на ультразвуковом сканере в рамках одного исследования проводилась оценка пульсаторного индекса (сPI) и конечной диастоличе-

ской скорости потока крови (сEDV) с каротидных артерий справа и слева, а также аналогичных показателей (bPI и bEDV соответственно) с базилярной артерии, лоцируемой через большое затылочное отверстие. **Целью исследования** было сопоставление результатов измерения артериальной жесткости обеими методиками. Особая ценность представленных выше показателей состоит также и в возможности оценки жесткости артерий как бассейна средней мозговой артерии (как продолжения общих и внутренних сонных артерий), так и на базилярной артерии (как продолжении позвоночных артерий).

При статистической обработке результатов использованы непараметрические критерии Манна — Уитни и корреляционный анализ по Спирмену, так как распределение в группах было неправильным.

Результаты. Средний уровень cPI ($M \pm \sigma$) составил $1,835 \pm 0,53319$, показатель bPI — $1,013 \pm 0,19199$ ($p = 0,000000$), коэффициент корреляции Спирмена равен $0,536$, $p = 0,002$. Показатель сEDV = $14,301 \pm 4,5566$ см/с, bEDV = $23,812 \pm 5,0438$ см/с, ($p = 0,000000$), коэффициент корреляции по Спирмену = $0,7549$, $p = 0,000001$.

Выводы.

1. Результаты доплерографического исследования параметров артериальной жесткости PI и EDV на базилярной артерии могут использоваться в клинической практике, наряду с аналогичными показателями каротидной доплерографии.
2. Целесообразно проводить исследование параметров артериальной жесткости PI и EDV как в бассейне сонных артерий, так и на базилярной артерии.

ТЕХНИКА РЕДРЕССАЦИИ ПРИ ВЫРАЖЕННЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЯХ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

**Р. В. Шилов^{1,2}, В. В. Ахметов^{1,2}, К. В. Можаровский^{1,2}, М. С. Гапизов^{1,2},
И. П. Дуданов²**

¹ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Цель. Оценить результаты оптимизации техники реддрессации внутренней сонной артерии (ВСА) с транспозицией в «новое устье» при её патологической деформации.

Материалы и методы. В отделении сосудистой хирургии ГКБ им. А. К. Ерамишанцева за 2021 г. всего было выполнено 511 хирургических вмешательств на каротидных артериях. В данном исследовании оценены результаты операций 38

человек с выраженными патологическими деформациями ВСА. Во всех случаях потребовалась значимая транспозиция устья ВСА на 2 и более диаметра старого устья, из них 4 пациентам реконструкции выполнены с обеих сторон. Все пациенты были симптомными, большинство поступало в отделение неврологии по каналу «Инсультной сети».

Результаты. В основном извитости ВСА были представлены S- и Z-образными деформациями (73,8%) или петлями ВСА (21,4%). Формирование анастомоза при транспозиции ВСА в «новое устье» начиналось «с мыска» для фиксации оптимальной степени натяжения без необходимости её коррекции и адаптации в дальнейшем. Ушивание старого устья осуществлялось после пуска кровотока во ВСА для снижения времени ишемии головного мозга. Периоперационных и послеоперационных транзиторных ишемических атак и инсультов отмечено не было. При послеоперационном дуплексном контроле в послеоперационном периоде турбулентных потоков, стенозов и деформаций в области нового устья не отмечено.

Обсуждение. Хирургическое лечение выраженных патологических деформаций ВСА является эффективным методом профилактики недостаточности мозгового кровообращения.

Выводы. Редрессация ВСА без резекции ее избытка с транспозицией в новое устье является оптимальным способом реконструкции ВСА при её выраженных патологических деформациях. Формирование места анастомоза зависит от длины избытка ВСА. Во время создания нового устья ВСА необходимо максимально сохранять вид исходной анатомии луковицы ВСА и бифуркации общей сонной артерии.

КРИТЕРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ ПРИ ПОМОЩИ АНГИОСКОПИИ

М. С. Гапизов^{1,2}, И. П. Дуданов², В. В. Ахметов^{1,2}

¹ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Актуальность проблемы. Использование ангиоскопии в качестве метода контроля качества позволяет получить более точное представление о состоянии внутренней поверхности сонных артерий после эндартерэктомии, чем ангиография или внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Однако, показатели контроля качества при ангиоскопии для поверхности внутренней сонной артерии после эндартерэктомии так и не определены.

Цель исследования. Формирование критериев контроля качества каротидной эндартерэктомии с использованием интраоперационной ангиоскопии.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациентов с января 2022 года по июль 2022 года, которым была выполнена классическая каротидная эндартерэктомия с проведением ангиоскопии на завершающем этапе. Во всех случаях показаний для установки временного внутрипросветного шунта не было. Использовались эндоскопы с углом наблюдения 30°С и наружным диаметром от 1,8 до 3,0 мм.

Результаты. У всех пациентов с помощью ангиоскопии визуализирован дистальный участок поверхности внутренней сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Определены основные критерии контроля качества каротидной эндартерэктомии с использованием ангиоскопии. Суммарное время использование эндоскопа на завершающем этапе после каротидной эндартерэктомии составило 1–2 минуты.

Заключение. Ангиоскопия позволяет выявить в недоступных для прямой визуализации участках технические дефекты, при их наличии, до восстановления кровотока в зоне реконструкции и позволяет своевременно их устранить, что снижает число ранних и поздних осложнений вмешательства.

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

К. В. Можаровский^{1,2}, И. П. Дуданов², В. В. Ахметов^{1,2}

¹ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Актуальность. На долю полных завершённых инсультов приходится от 15% до 25% подтвержденных случаев окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА). Совокупный риск ишемического инсульта на стороне окклюзированной внутренней сонной артерии составляет 5–7% в год, несмотря на проведение оптимальной медицинской терапии.

Цель работы. Оценка эффективности эндартерэктомии из наружной сонной артерии при окклюзии внутренней сонной артерии, получение и анализ количественных показателей, характеризующих кровоснабжение головного мозга до и после оперативного вмешательства.

Материал и методы. Работа проводилась на базе городской клинической больницы им. А. К. Ерамишанцева г. Москва. С 2019 по 2020 год в отделении сосудистой хирургии на лечении находились 82 больных с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии, 16 пациентов включены в группу исследования.

Критерии включения. Окклюзия внутренней сонной артерии, гемодина-

мически значимое атеросклеротическое поражение наружной сонной артерии, наличие культи внутренней сонной артерии, инсульт в анамнезе.

Критерии исключения. Отсутствие подтвержденного ОНМК, либо тяжелый неврологический дефицит 4 и более баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Все пациенты имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Протокол предоперационного обследования включал общеклинические анализы, УЗДС, МСКТ-ангиографию экстра-интракраниальных отделов ВСА, осмотр невролога и кардиолога. В качестве метода оценки перфузии головного мозга перед операцией и для контроля результатов, выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Хирургическая техника: эндартерэктомия из ампулы ВСА с тромбэктомией из дистальных отделов. При отсутствии ретроградного кровотока по внутренней сонной артерии, операция заканчивалась эндартерэктомией из ОСА, НСА, лигированием ВСА.

В послеоперационном периоде проводилась антикоагулянтная, дезагрегантная терапия, на 5-е сутки послеоперационного периода выполнялась контрольная ОФЭКТ. Спустя 6 месяцев ОФЭКТ выполнялась амбулаторно. В зависимости от времени первичного возникновения окклюзии ВСА пациенты разделены на 2 группы:

Первая группа (n = 3): Время от начала ОНМК меньше месяца. Диаметр дистальной части ВСА превышал 4 мм.

Вторая группа: (n = 13) Время от начала ОНМК больше месяца. Диаметр дистальной части ВСА варьировался от 2 до 5 мм.

Результаты. Всем трем пациентам первой группы удалось восстановить кровотока по внутренней сонной артерии. При выполнении контрольной ОФЭКТ определялось увеличение перфузии на 36%, 45%, 89% в ипсилатеральном полушарии и на 18%, 12%, 42% в контралатеральном полушарии у первого, второго и третьего пациента соответственно. При контрольном УЗДС через 3 месяца кровотока по ВСА сохранялся, результаты ОФЭКТ спустя 6 месяцев — без отрицательной динамики.

У пациентов второй группы не удалось восстановить кровотока по ВСА, однако за счет улучшения кровотока по НСА отмечено улучшение перфузии головного мозга. После оперативного вмешательства перфузия ипсилатерального полушария увеличилась в среднем на 22% (9;40), перфузия контралатерального полушария увеличилась на 12% (8; 17), результаты ОФЭКТ спустя 6 месяцев без отрицательной динамики.

Среднее время наблюдения составило 25 месяцев (от 17 до 27 месяцев), ни у одного пациента не было повторного ОНМК.

Выводы. Успешное восстановление кровотока по окклюзированной ВСА возможно при сроках тромбоза менее месяца и наличии окклюдированной АСБ в ампуле ВСА. Ультразвуковыми критериями длительно существующей окклюзии ВСА являются малый диаметр ВСА и гомогенное содержимое в просвете

артерии. При невозможности получить удовлетворительный ретроградный кровоток по ВСА показано выполнение ЭАЭ из НСА с лигированием ВСА для усиления кровотока по межсистемным анастомозам, что в свою очередь приводит к улучшению кровоснабжения головного мозга.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БОЛЕЗНИ МЕЛКИХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

**И. К. Стулов, Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая, Л. В. Лукина, Н. А. Гомзякова,
Я. Д. Плюснина**

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

Цель исследования. Проанализировать объемы поражения белого вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) при болезни мелких церебральных сосудов (БМС) и в контрольной группе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материалы и методы. Всего обследовано 50 человек: 25 пациентов с УКР и 25 условно здоровых добровольцев. В группу пациентов с УКР относились пациенты в возрасте от 65 лет с клинико-нейропсихологическим профилем УКР по дисрегуляторному типу и наличием признаков БМС по данным МРТ. Контрольная группа — условно здоровые лица в возрасте от 65 лет без неврологической и психопатологической симптоматики, а также без существенных изменений на МРТ головного мозга.

В группе пациентов с УКР балл по MMSE составил $26,88 \pm 0,93$, в контрольной группе балл по MMSE составил $28,84 \pm 0,63$.

Сканирование проводилось на МРТ сканере с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Стандартный протокол МРТ головного мозга включал в себя импульсные последовательности (ИП) быстрого спинного эха (FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ), T2-ВИ, а также T2-FLAIR-ИП, T2* ИП и DWI. На следующем этапе выполнялась 3D T1 MPRAGE ИП по следующему протоколу: TR=12, TE=5, FOV=25.6, MTX=256, ST=1.0, FA=20.

Объем гипointенсивного белого вещества (БВ) измерялся с помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 на основании 3D T1 MPRAGE ИП. Затем полученные объемы были скорректированы на внутричерепной объем (ВЧО). Объем гиперинтенсивного БВ оценивался двумя врачами рентгенологами с использованием шкалы Fazekas.

Общий статистический анализ результатов исследований выполнялся с использованием пакетов статистических программ «Statistica 10.0 for Windows» и «Microsoft Excel 2007».

Результаты. Объем гипоинтенсивного белого вещества по данным Freesurfer 6.0 составил $0,74 \pm 0,41$ (% от ВЧО) у пациентов с УКР сосудистого генеза и $0,15 \pm 0,07$ (% от ВЧО) в контрольной группе. Отмечалась достоверная корреляция объема гипоинтенсивного белого вещества измеренной с помощью Freesurfer 6.0 с баллами по визуальной шкале Fazekas ($r = 0,83$, $p < 0,05$).

Заключение. В данном исследовании получены количественные показатели объемов поражения белого вещества с помощью Freesurfer 6.0, характерные для пациентов с БМС на стадии УКР. Определена достоверная корреляция между объемами гипоинтенсивного белого вещества, измеренного с помощью Freesurfer 6.0 с баллами по визуальной шкале Fazekas.

Полученные данные позволяют предположить, что измерение объема поражения БВ с помощью Freesurfer можно использовать для количественной оценки проявления БМС у пациентов с УКР, а также для оценки в динамике.

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗНОСТЕЙ В МОТОРНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ СЕТИ ПОСЛЕ КУРСА ИНТЕРАКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА ПО BOLD-СИГНАЛУ В РЕАБИЛИТАЦИИ ИНСУЛЬТА

Н. А. Хрущева¹, К. В. Калгин^{1,2}, Д. Д. Безматерных¹, М. Б. Штарк¹,
А. А. Савелов³, А. В. Шурунова²

¹ — ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

² — ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ — ФГБУН Институт Международный томографический центр Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Введение. Понятие «интерактивного мозга» и реализующие его технологии нейронного интерфейса рассматриваются современной нейронаукой с позиций перспективы создания алгоритмов управляемой нейропластичности после инсульта. Нейробиоуправление по сигналу гемодинамического отклика (blood oxygenation level dependent, BOLD-сигнал) в целевой зоне коры — интерактивная стимуляция мозга (ИСМ) — реализуется посредством функциональной магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени (rt-fMRI) и позволяет испытуемому (пациенту) обучиться контролировать и перестраивать работу собственного мозга в соответствии с поставленной задачей. Мозг, через призму его сетевой организации, функционирует как система структурно обособленных областей коры, демонстрирующих паттерны активации, коррелирующие во времени. Эти временные корреляции отражают функциональную связность (ФС) узлов церебральных сетей. Связности внутри одной сети и сложные межсетевые интеракции могут объяснить, с одной стороны, дисфункцию отдаленных, но функционально связанных с поврежденным узлом областей, с другой, — спо-

способность сохраненных узлов обеспечить (частично или вполне) восстановление функции пострадавшей вследствие инсульта сети.

Цель исследования. Изучить динамику моторной сети в процессе ИСМ-тренинга у больного в подострой стадии ишемического инсульта.

Пациент и методы. Пациент О., 48 лет (мужчина) с центральным правосторонним гемипарезом 3 балла после ишемического инсульта давностью 7 недель (очаг в проекции базальных ядер слева). В программу рутинного реабилитационного лечения включен ИСМ-тренинг в МР-сканере, оснащенный МР-совместимым 128-канальным электроэнцефалографом и электромиографом для синхронной регистрации активности мышц кисти. Тренинг состоял из 6 сессий по 19 минут каждая с интервалом 1–2 дня. Мишени биоуправления – дополнительная моторная область (SMA) и зона проекции руки в поле Бродмана 6 (BA6) на стороне поражения. Тренировочная сессия ИСМ включала 16 блоков с двухминутным отдыхом в середине; один блок — это воображение движения рукой, демонстрация обратной связи и отдых (40, 10 и 20 секунд, соответственно). Анализ активности регионов интереса проводился с помощью программного пакета SPM12; обратная связь возвращалась пациенту в виде числовой шкалы (от 0 до 100) на экране, кумулятивно отражающей прирост BOLD-сигнала и подавление активности в μ - и β -2 диапазонах, и была реализована программным комплексом Open NFT и программным обеспечением сканера PRIDE. До и после курса ИСМ проводились тестовые сессии с клинической оценкой (неврологический статус, динамометрия хвата, оценка по шкале Фугл — Майера, Vox-n-Blocks тест) и МРТ-исследования (последовательности 3DT1 MP-RAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo); фМРТ покоя, реального и воображаемого движения). Построение матрицы ФС между парами областей интереса проводилось в программе CONN; динамика ФС оценивалась на тестовых сессиях по коэффициентам корреляции активности двигательных зон областей коры в покое и во время реального движения паретичной (правой) и сильной (левой) рукой. Значимым принималось изменение коэффициента на $|0,25|$ и более.

Результаты и обсуждение. После курса ИСМ наблюдался прирост силы в руке с 3 до 4 баллов (динамометрия хвата 24 и 29 кг, соответственно) с улучшением координации, темпа движений и ловкости руки (прирост по шкале Фугл — Майера с 49 до 56, в Vox-n-Block — с 31 до 50). Это клиническое улучшение сопровождалось увеличением коэффициента ФС BA6 и левого (L), и правого (R) полушарий; существенно увеличилась также ипсилатеральная внутриполушарная и диагональная межполушарная ФС моторных зон (рис. 1). При движении левой (сильной) рукой паттерн динамики ФС к концу тренинга не был зеркальным — ФС увеличилась в здоровом полушарии (рис. 2), в то время как моторная сеть в состоянии покоя характеризовалась ослаблением внутриполушарных и усилением горизонтальных межполушарных ФС (рис. 3).

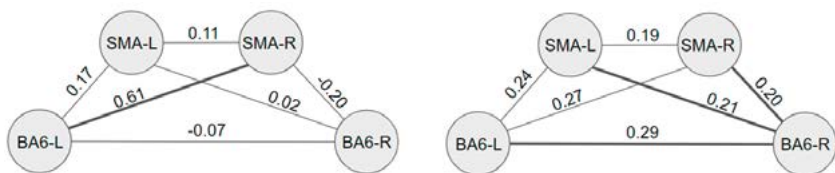
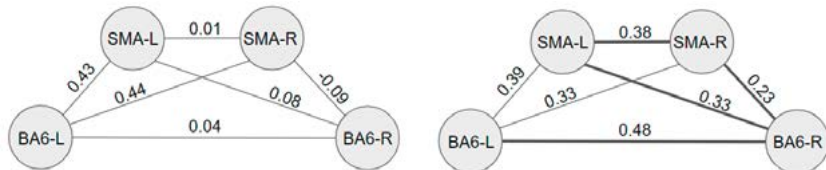


Рис. 1. Функциональные связности между моторными областями во время движения правой рукой. До (слева) и после (справа) экспериментальных сессий с обратной связью (здесь и далее изменения ФС выделены жирным)



z

Рис. 2. Функциональные связности между моторными областями во время движения левой рукой. До (слева) и после (справа) экспериментальных сессий с обратной связью

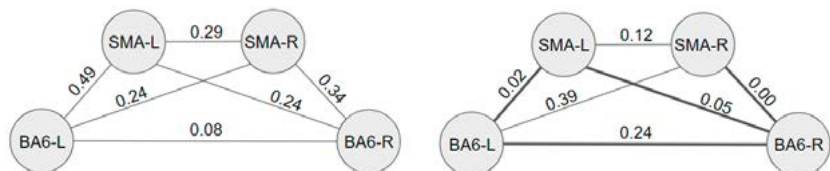


Рис. 3. Функциональные связности между моторными областями во время покоя. До (слева) и после (справа) экспериментальных сессий с обратной связью

Таким образом, к окончанию курса ИСМ основные события с ФС произошли между полушариями и внутри непораженного полушария. Ранее было показано, что двигательное восстановление в хронической стадии инсульта ассоциируется с укреплением именно межполушарных связей моторных областей. Между тем, в подострой стадии мозг «ищет» выгодные пути восстановления, и динамика моторных сетей кажется хаотичной с рекрутированием пусть слабых, но поведенчески оправданных связностей, в том числе, между немоторными зонами. Пока непонятно, какая структура в этом «хаосе» является опорой для выстраивания порядка и можно ли оптимально воздействовать на нее. Современная функциональная и количественная нейровизуализация служит, с одной стороны, инструментом наблюдения за перестройкой мозга после инсульта, а с другой — обеспечивает технологическую основу для «интерактивного мозга» и перевода спонтанной нейропластичности в управляемую.

Работа поддержана грантом РФФИ 20–015–00385.

ДИНАМИКА УСРЕДНЕННОГО КОЭФФИЦИЕНТА КУРТОЗИСА В МОТОРНОЙ КОРЕ ПОСЛЕ КУРСА ИНТЕРАКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА ПО BOLD-СИГНАЛУ (ФМРТ-НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЕ) У БОЛЬНОГО С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Д. А. Новиков¹, Д. В. Клебанский¹, Н. А. Хрущева², А. А. Савелов³,
Е. Д. Петровский³, М. Б. Штарк²

¹ — ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск, Россия

² — ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

³ — ФГБУН Институт Международный томографический центр Сибирского
отделения РАН, Новосибирск, Россия

Введение. Ключевым звеном в восстановлении функций после инсульта являются структурные и функциональные перестройки, происходящие в головном мозге как спонтанно, так и в результате целенаправленных реабилитационных мероприятий. Интерактивная стимуляция мозга (ИСМ) — это разновидность нейробиоуправления, реализуемого средствами функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) по сигналу гемодинамического отклика, зависящего от уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent, BOLD-сигнал) в конкретной области коры, выбранной в качестве мишени (региона интереса, ROI) тренинга. Опираясь на принцип сетевой организации работы мозга, мишенями для ИСМ в реабилитации пареза после инсульта обычно выбирают либо конкретные моторные области коры, либо их связи. Продольные фМРТ исследования инсульта показали функциональные перестройки связностей основных моторных зон, в то время как микроструктурные изменения, обеспечивающие их, остаются в тени. Диффузионно-куртозисная МРТ (ДК-МРТ) — метод диффузионного магнитно-резонансного исследования, позволяющий оценить негауссовскую диффузию воды в мозговой ткани за счет введения коэффициента куртозиса (экссесса), и визуализировать микроструктуру серого и белого вещества. Показатели куртозиса точнее других диффузионных методов отражают плотность нейронов и межнейронных соединений, а также их трехмерное распределение в конкретной области, что позволяет визуализировать изменения в сером и белом веществе раньше и с большей точностью, открывая возможность предсказывать развитие патологических процессов и динамику восстановления.

Цель исследования. Оценить микроструктурные изменения серого вещества головного мозга методами ДК-МРТ после курса ИСМ у больного с инсультом.

Пациент и методы. Пациент Л., 64 года (мужчина), с центральным правосторонним гемипарезом 3 балла вследствие ишемического инсульта (субкортикальный очаг в прецентральной извилине слева) давностью 5 недель. Помимо «обычной»

реабилитационной программы в стационаре, пациент проходил ИСМ-тренинг в МР-сканере, оснащённом МР-совместимым 128-канальным электроэнцефалографом и электромиографом для синхронной регистрации активности мышц кисти. Курс ИСМ состоял из 6 сессий по 19 минут с интервалом 1–2 дня. Каждая тренировочная сессия состояла из 16 блоков (один блок — воображение движения рукой/обратная связь/отдых — 40/10/20 секунд, соответственно) с отдыхом 2 мин между 8 и 9 блоками. В качестве мишени биоуправления выбрана дополнительная моторная область (SMA) и проекция руки в премоторной коре (PMC) на стороне поражения; визуальная обратная связь предъявлялась в виде шкалы (от 0 до 100) прироста BOLD-сигнала и подавления активности в μ - и β -2 диапазонах в зоне интереса. Протокол включал три тестовые сессии с клинической оценкой (неврологический статус, динамометрия хвата, шкала Фугл — Майера, Vox-n-Blocks тест) и МРТ-исследованием (последовательности 3DT1 MP-RAGE; фМРТ покоя, реального и воображаемого движения рукой; диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ); диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) и ДК-МРТ): до тренинга (тест 1), сразу по окончании (тест 2) и через 6 месяцев (тест 3). Изображения ДТ- и ДК-МРТ были получены с тремя значениями b-фактора (0, 1500 и 2500 с/мм²) в 32 направлениях градиента диффузии с использованием расширенного режима (enhanced), в котором предусмотрены направления диффузионного кодирования, расположенные преимущественно по рёбрам куба. TR/TE = 10724 мс / 72 мс, размер воксела — 2,33 × 2,33 × 2,33 мм, количество срезов — 25, матрица сбора данных — 96 × 96, время сбора данных — 14 мин. Обработка ДК-МРТ проводилась в программе DKE (<https://www.nitrc.org/projects/dke/>) с получением карты среднего коэффициента куртозиса (KK). Карты серого и белого вещества (сегментация) были получены на 3DT1 MP-RAGE в программе SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), далее T1 изображение корегистрировалось с картой среднего куртозиса. Сформированные изображения приводились к стандартной анатомии (нормализация) и накладывались на маски первичного проекционного центра движения (M1), PMC и SMA слева (L) и справа (R). Карты KK областей интереса были получены сначала для каждой из тестовых сессий, затем эти показатели усреднялись.

Результаты и обсуждение. К концу курса наблюдалось увеличение силы паретичной руки до 4 баллов (с 27,4 до 32,5 кг по динамометру); прирост в тесте Vox-and-Blocks с 44 по 54 кубиков/мин, в тесте Фугл — Майера — с 56 до 64 баллов. По данным ДК-МРТ в тесте 2 отмечался прирост усредненного показателя куртозиса в SMA-L (+1,2%) и снижение его в PMC-R (–1,4%). В остальных областях интереса этот показатель ко второму тесту (т.е. к 10-й неделе после инсульта) практически не менялся. Через полгода (тест 3) усредненный показатель куртозиса в SMA-L практически вернулся к исходному (тест 1), а в PMC-L и M1-L — вырос (до 6,1 и 8,0%, соответственно). Усредненный показатель куртозиса во всех трех областях интереса пораженного полушария увеличился (особенно отчетливо

в PMC-R (+6,3%). Отметим также симметрию билатерального прироста куртозиса в PMC-L и PMC-R: 6,1 и 6,3% (таб. 1).

Таблица 1. Усреднённые показатели куртозиса в моторных зонах мозга до и после ИСМ

	SMA-L	SMA-R	PMC-L	PMC-R	M1-L	M1-R
Тест 1	0,653	0,528	0,594	0,571	0,654	0,631
Тест 2	0,661 (+1,2%)	0,527 (-0,2%)	0,595 (+0,2%)	0,563 (-1,4%)	0,654 (+0,0%)	0,627 (-0,6%)
Тест 3	0,648 (-0,8%)	0,540 (+2,3%)	0,630 (+6,1%)	0,607 (+6,3%)	0,706 (+8,0%)	0,648 (+2,7%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что динамика клинических показателей в течение курса явно опережает микроструктурные изменения серого вещества моторных зон мозга. Однако в дальнейшем структура этих зон уплотняется билатерально. Это согласуется с результатами других исследований, хоть и безотносительно с ИСМ. В какой мере эти перестройки обусловлены ИСМ-тренингом, непонятно: исследования динамики структурной связности в парадигме нейробиоуправления, насколько нам известно, еще не проводились. Очевидно, что преобразования функциональной связности (внутри- и межполушарной) моторной сети, описанные в работах, посвященных нейробиоуправлению по BOLD-сигналу после инсульта, предполагают соответствующий структурный субстрат. Наши результаты описывают лишь отдельный феномен и подчеркивают возможности диффузионных методик МРТ в выявлении закономерностей микроструктурных изменений в постинсультном мозге *in vivo* вообще и под влиянием ИСМ, в частности.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-015-00385.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НА ДИНАМИКУ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕЧИ, ПРОФИЛЯ СЛУХОРЕЧЕВОЙ АСИММЕТРИИ ПРИ ПОСТИНСУЛЬНОЙ АФАЗИИ РАЗНОГО ТИПА, ДАВНОСТИ И СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОЧАГОВОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА

К. М. Шипкова

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

Методика дихотического прослушивания (*dichotic listening task*) (DL) применяется как в исследованиях закономерностей когнитивного онтогенеза, инволюции, нейрореабилитационного потенциала пациента, так и при анализе изменений механизмов межполушарной асимметрии и межполушарного

взаимодействия при очаговых поражениях мозга (Hugdabl, Andersson, 2011; Westerhausen, 2019; Studer-Luethi, Meier, 2021).

В исследовании DL использовалась как инструмент оценки исходного профиля и динамики слухоречевой асимметрии в ходе речевой нейрореабилитации у пациентов с постинсультной афазией.

Цель исследования. Определение вектора слухоречевой асимметрии, характерного для эфферентной моторной (эфф. мот. аф.) и акустико-мнестической афазии (ак. мн. аф.) и его сопряженности с давностью дефекта, объемом локального поражения мозга и динамикой количественных показателей восстановления речи.

Выборка. 106 пациентов (45 ± 20 лет) ($M \pm m$) с легкой и средней степенью грубости афазии: эфф. мот. аф. ($N = 56$), ак. мн. аф. ($N = 50$).

Методики обработка данных.

1. Методика DL – 16 парных серий по 4 односложных слова в каждой — 128 (64×2) слов (Котик, 1974). Громкость стимулов — $40 \text{ дБ} \pm 2$. Межсерийный интервал — 20 с. Определялось количество слов, воспроизведенных с правого (Кп) и левого (Кл) уха, индекс слухоречевой латеральности (значение и знак коэффициента правого уха) ($K_{пу}$) $-K_{пу} = K_{п} - K_{л} / K_{п} + K_{л}$ (Johnson, 1977). $+K_{пу}$ свидетельствует о ведущем правом ухе, $-K_{пу}$ — о левом.

2. Методика «Количественная оценка речи при афазии» (КОР) (Цветкова и др., 1981). Процедура проводилась дважды — до начала (КОР₁) и после завершения (КОР₂) 2–3-месячного курса речевой нейрореабилитации. Динамика речевого статуса оценивалась по итоговому баллу КОР₂ — КОР₁.

Статистический анализ. t-критерий Стьюдента. Уровень значимости $p < 0,05$. Обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics 28.0.1.1.

Результаты. Доминирующий профиль слухоречевой асимметрии при афазии зависит от давности речевого дефекта и типа афазии. При давности ≤ 12 мес между группами не отмечается достоверных различий в количестве ответов с $-K_{пу}$ и $+K_{пу}$ при DL: эфф. мот. аф. — $-0,17 \pm 0,15$ ($M \pm m$); ак. мн. аф. — $-0,41 \pm 0,14$. При давности ≥ 13 мес, в отличие от ≤ 12 мес, в группах формируются разнонаправленные векторы распределения ответов с установлением специфического доминирующего профиля слухоречевой латерализации ($t = -2,58$, $p = 0,014$): при ак. мн. аф. — $-K_{пу} - 0,46 \pm 0,13$; при эфф. мот. аф. $+K_{пу} - 0,002 \pm 0,12$.

При разных типах афазии выявляется разная степень зависимости знака $K_{пу}$ от структурных характеристик очагового поражения мозга. При малом очаге ($\leq 20 \text{ см}^3$) в гр. эфф. мот. аф. отмечается отчетливое доминирование $+K_{пу}$ ($0,27 \pm 0,14$), при обширном очаге ($> 20 \text{ см}^3$) — тенденция к уравниванию частоты распределения ответов между $-K_{пу}$ и $+K_{пу}$ ($-0,16 \pm 0,11$). Для гр. эфф. мот. аф. в целом высокий процент случаев с $+K_{пу}$ характерен для любой давности дефекта. При ак. мн. аф. независимо от размера очага наблюдается абсолютное превалирование ответов с $-K_{пу}$: малый очаг — $-0,28 \pm 0,18$; обширный очаг —

$-0,5 \pm 0,12$. Различия между группами носят достоверный характер: $\leq 20 \text{ см}^3$ ($t = -2,3, p = 0,025$); $> 20 \text{ см}^3$ ($t = -1,99, p = 0,05$).

В группах не выявляется значимого влияния знака Кпу на динамику восстановления речи, однако имеются различия между группами с разными типами афазии. У пациентов с -Кпу в гр. ак. мн. аф. более выраженная динамика восстановления речи ($17,57 \pm 1,98$), чем в гр. эфф. мот. аф. ($11,15 \pm 1,24$) ($t = 2,75, p = 0,008$). При +Кпу различий между группами не отмечено ($p > 0,05$).

Обсуждение. Латерализация профиля слухоречевой асимметрии является отражением межполушарной перестройки в организации нарушенных речевых процессов. Она происходит в первый год заболевания и выражается в активизации гомологичных отделов интактного полушария. Это выражается независимо от типа афазии в преимуществе левого уха в задаче DL. Впоследствии происходит стабилизация профиля асимметрии. Латеральность доминирующего профиля при афазии определяется ее типом. При эфф. мот. аф. наблюдается отчетливое левополушарное доминирование, при ак. мн. аф. — правополушарное.

Процесс восстановления речи не имеет прямой связи с вектором латерализации ведущего уха. Независимо от исходного знака Кпу, отмечена положительная динамика количественных показателей речи в группах. Вместе с тем сравнение групп по динамике речи выявляет, что при ак. мн. аф. -Кпу формирует более выраженный «положительный сдвиг», чем при эфф. мот. аф. Это может говорить о том, что правополушарный вектор латерализации слухоречевого восприятия при височных поражениях мозга, в отличие от лобных, является предиктором положительного реабилитационного прогноза. Полученные результаты подтверждают роль динамического диашиза (dynamic diathesis) в восстановлении функций (Price et al., 2001) и важность морфологической готовности гомологичных структур интактного полушария к межполушарной реорганизации речи (Xing et al., 2016).

Заключение. Механизмы нарушения и восстановления когнитивных процессов были и остаются центральными вопросами в нейропсихологической реабилитации. Понимание закономерностей распада когнитивных функций позволяет осуществить создание новых научных реабилитационных моделей, учитывающих важность сопряженной активизации ресурсов пораженного полушария с моделированием фокуса адресной топической нагрузки интактного полушария с целью достижения положительного реабилитационного сдвига в восстановлении нарушенных когнитивных функций.

ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ ДЛЯ ПЕРЕЗАГРУЗКИ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ
ПОВРЕЖДЕННЫЕ
НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МЕМБРАНЫ^{1,2}

СПОСОБУЕТ
СИНТЕЗУ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ^{1,2}

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ КОГНИТИВНЫХ,
АСТЕНИЧЕСКИХ, ДВИГАТЕЛЬНЫХ
И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ¹⁻⁵

ПОВЫШАЕТ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ³⁻⁵
И НОРМАЛИЗУЕТ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ФОН

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ³⁻⁵
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ЛЮБОГО ВОЗРАСТА



ГЕРОФАРМ

РЕКОГНАН ЦИТИКОЛИН

geropharm.ru

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Рекогнан. ПТС/по состоянию на июль 2021

2. Васильев И. С. Системная релаксация при фиброзном вулгарит. Эпидемиол. 1973; 3: 173

3. Мазин В. В. Совет. Мисоцидозная интоксикация: программа по оценке эффективности препарата релаксант (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений и позыничной с хронической цереброваскулярной патологией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117(9): 39-43

4. Назарова С. А. Совет. когнитивные и поведенческие нарушения у взрослых и подростков при вирусной энцефалите: эффективность препарата релаксант (цитиколин). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 121: 11-18

5. Чубко А. С. и совет. Нарушение когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119(4): С. 32-37

ТЕХНОЛОГИИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. А. Захарова

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Вопрос улучшения процессов памяти, как огромного ресурсного компонента приводит к большому количеству исследований в области психологии. Ставя вопрос об эффективности реабилитационно-восстановительных мероприятий пациентов при нарушениях мозгового кровообращения, мнестические функции играют существенную роль. В Российской Федерации согласно статистическим данным за 2017 г. диагноз «хроническая ишемия мозга» имеют более 6,5 млн человек.

Отмечается, что наличие когнитивных расстройств, причиной которых стала хроническая сосудистая патология, существенно снижает приверженность лечению и сказывается на прогнозе течения любого заболевания. Часть информации утрачивается на приеме у врача. Актуальным является вопрос — на каком этапе обработки (рабочая память), сохранения (консолидация) и актуализации информации (реконсолидация) происходит потеря и искажение данных. В связи с этим можно говорить о проблематике изучения мнестического компонента деятельности при данной нозологии. И, в связи с этим, будет возможным разработка рекомендаций по преодолению данной проблемы.

Отмечается 2 пути формирования семантической памяти: первый, используя гиппокамп, включает формирование эпизодической памяти. Большинство закодированных эпизодов со временем поддаются абстрагированию и потере деталей, а также подвергаются семантической обработке, что происходит, когда закономерности извлекаются из нескольких переживаемых эпизодов или когда один эпизодический опыт подвергается анализу. Происходит консолидация, реактивация, извлечение, реконсолидация, затем повторение данного цикла. Второй способ осуществляется за пределами гиппокампа, когда происходит серия обучающих мероприятий. Это повторение проб кодирования соответствует циклам реактивации и реконсолидации эпизодических воспоминаний.

Цель исследования. Изучение процессов консолидации и реконсолидации слухоречевой памяти при хронической ишемии головного мозга и при последствиях перенесенного ишемического инсульта левосторонней и правосторонней локализации.

Методы исследования. В основе исследования лежал эксперимент — реконструкция Ф. Бартлетта и его основная идея о схематизации памяти. В качестве исследования процессов слухоречевой памяти пациентам был предложен текст

«Война духов», взятый из эпоса индейцев древней Канады. Текст был предложен аудиально, без возможности восприятия его зрительно. Была предложена следующая инструкция: «Я прочитаю Вам текст, послушайте его внимательно, а после постарайтесь пересказать максимально приближенно к оригиналу, сохраняя как можно больше подробностей. Текст оценивался непосредственно после предъявления, через 40 минут, 4 часа и 36 часов. Последующие пробы сопровождалась более глухими инструкциями: «Помните, Вам был предложен текст для пересказа, перескажите его, пожалуйста, еще раз». Для фиксирования информации текст записывался на диктофон, что было отражено в форме информированного согласия. Текст состоял из 33 предложений и 79 семантических единиц. Под семантической единицей подразумевалась конструкция, имеющая определенное содержание и представленное следующими составляющими: предмет и описание, предмет и действие, предмет и место, предмет и время. Для более наглядной оценки данных были разработаны семантические карты. Оценивание осуществлялось по следующим параметрам: количество сохраненных предложений, количество искажений предложений, количество нарушений последовательности предложений. Те же параметры использовались относительно семантических единиц.

Характеристики выборки. Общий объем выборки составлял 57 человек в возрасте $65,2 \pm 2,78$ лет. Среди них 21 человек с хронической ишемией головного мозга, 17 человек — с левосторонней локализацией очага, 19 человек — с правосторонней локализацией. Выборка была уравнена по полу. Все участники подписали форму информированного согласия. Среди критериев исключения было наличие грубого сенсорного дефицита, не позволяющего воспринять полученную информацию аудиально, а также наличие когнитивного снижения (менее 23 баллов по шкале MMSE).

Обсуждение результатов. Семантическое содержание более полно воспроизводили пациенты с хронической ишемией головного мозга. Потеря семантического содержания при непосредственном воспроизведении составила 61,7%. При ишемическом инсульте потеря также составляет от 60 до 63% (при левополушарной локализации очага ишемического инсульта 60,9%; при правополушарной локализации очага ишемического инсульта — 63,1%). Следует отметить увеличение количества бессвязных предложений, не имеющих семантического содержания, при каждой последующей реконсолидации при наличии очага. Общей тенденцией можно считать схематизацию и конкретизацию текста. Для пациентов с хронической ишемией головного мозга характерным является упрощение предложения с искажением его семантического содержания, употребление предложений либо коротких, либо, наоборот, объединенных в одно несколько предложений. Для пациентов с левосторонней локализацией очага ишемического инсульта характерно нарушение последовательности семантических единиц, а также их существенная потеря, отмечаются множественные

привнесения и детализация. Пациенты с правосторонней локализацией очага ишемического инсульта при сохранении общей логической последовательности изложения семантического содержания, пропускают существенный объем деталей, что, в свою очередь, приводит к искажению семантического содержания вплоть до полной его потери.

В отличие от пациентов с хронической ишемией головного мозга, при ишемическом инсульте фиксируются искажения семантического содержания и семантические конфабуляции. То есть, можно говорить, что для хронической ишемии в большей степени свойственны количественные изменения, а при наличии локального поражения — качественные.

Таким образом, исходя из полученных данных можно давать определенные рекомендации для каждой группы пациентов. В случае с хронической ишемией головного мозга, где изменения носят преимущественно динамический характер — введение внешнего опосредующего фактора, усиление контролирующей функции мотивационного компонента. Это могут быть рекомендации по ведению записей, ассоциированию, использованию мнемотехник. При локальном поражении головного мозга — работа, направленная на устранение конфабуляций и привнесений путем введения большего структурирования. Т.е. нарушения преимущественно мотивационного и операционального компонента должны быть скорректированы усилением динамического потенциала. Это может быть введение поэтапной инструкции, разделение сложной программы мнестической деятельности на ряд компонентов.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ЗАРУБЕЖНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В. А. Исанова

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

Восстановление жизненно важных функции при повреждении ЦНС, даже в случаях стойких анатомо-морфологических дефектах, возможно путем организации структурно-функциональных связей головного мозга, на основе адаптивных компенсаторных механизмов различными «резервными» возможностями ЦНС, что особенно относится к коре головного мозга. В реабилитации больных и инвалидов с нервными заболеваниями, имеющими двигательные и когнитивные нарушения, является актуальным выбор специфических, патогенетических средств реабилитации.

В ответ на патологический процесс происходят изменения нервной системы в форме:

— дедифференцировки тканей, контролируемых очагом повреждения;

- деиннервации — комплекс изменений в постсинаптических образованиях в связи с нарушением проведения нервных импульсов;
- появлении в мышце спектра ферментов эмбрионального типа;
- деафферентации, при которой повышается возбудимость нейрона или его отдельных участков.

С точки зрения общей патофизиологии, изменения в нервной системе в ответ на патологический процесс представлены повреждением морфологических структур с нарушением функциональных связей. В этой связи нами использовался метод «Кинезотерапия в медико-кондуктивной реабилитации неврологических больных с двигательными нарушениями» (№ ФС-2006/135, разработан на основе метода PNF) в комплексе с нейроортопедическим устройством «Атлант». Реабилитационное, техническое средство «Атлант», адаптированный высотнотонизирующий костюм ВКК-6, зарегистрирован как новое медицинское техническое средство реабилитации. Нейрофизиологические свойства реабилитационного костюма, такие же, как и в методе кинезотерапии — активизация ауторегуляции мышечного тонуса на спинальном уровне в ответ на усиленную афферентацию при аппроксимации мышечно-суставного и связочного аппарата с помощью натяжных устройств в костюме. Проведенные клинично-инструментальные исследования (1990–1995 гг.) в Казанском ГМУ по докторской диссертации, автора инновационных технологий, профессора Исановой В. А. показали эффективность разработанного метода «Кинезотерапии в медико-кондуктивной реабилитации неврологических больных с двигательными нарушениями и РПК «Атлант» в методе» при заболеваниях и повреждениях нервной системы, инсульте, спинномозговой и черепно-мозговой травмах, ДЦП.

По данным стат-отчетной документации (2020–2021 гг.) по реабилитационным учреждениям министерства соцзащиты РТ, достигли бытовой активности 40% пациентов в резидуальном периоде болезни, получавших неоднократную, непрерывную реабилитацию за 2021 год, поступили в образовательные учреждения около 30% инвалидов детей и подростков, обрели адекватные профессии и навыки к труду 40% больных и инвалидов неврологических профиля с нарушениями двигательными функций. Для достижения наилучшего для больного исхода необходимо формирование реабилитационного подхода, который направлен не только на лечение первичной патологии, но и на устранении возникших при этом нарушений на всех интегрированных уровнях функционирования организма.

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПАРЕТИЧНОЙ И СОХРАННОЙ РУК ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСА «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР» И ЭКЗОКИСТИ

А. А. Кондур

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

Введение. Известно, что вследствие очагового поражения мозга нарушаются межполушарные связи, что сказывается на состоянии двигательной функции (ДФ) сохранной руки. Нарушение моторики сохранной руки после инсульта выражено гораздо в меньшей степени, чем паретичной, однако это влияет на функциональную активность пациента, особенно в случае тяжёлых поражений, т.к. в этом случае больные используют сохранную руку в 3–6 раз чаще, чем паретичную. Таким образом, в случае тяжелых парезов, когда основная двигательная нагрузка падает на сохранную руку, она в наибольшей степени нуждается в реабилитационных мероприятиях. Однако, общепринятая стратегия нейрореабилитации после инсульта направлена в основном на восстановление ДФ паретичной руки. В связи с этим восстановление с использованием интерфейса мозг-компьютер (ИМК), управляющего экзоскелетом кисти на основе активного воображения движения пациентом, представляется единовременным воздействием как на паретичную, так и на сохранную руку. Кроме того, для пациентов с тяжелыми парезами — этот метод является единственным активным в реабилитации постинсультных парезов.

Цель исследования. Изучение зависимости ДФ сохранной руки от латерализации поражения и тяжести пареза на основе биомеханического анализа движений паретичной и сохранной рук до и после реабилитационных процедур ИМК+экзоскелет кисти.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 24 пациента, прошедших курс постинсультной реабилитации, включающей экзоскелет кисти, управляемый ИМК, основанном на кинестетическом воображении движения пациентом. 12 пациентов имели поражение в левом полушарии, 12 — в правом. Из них 6 пациентов с умеренным и 6 с тяжёлым парезом в каждой группе. Для управления ИМК пациент должен был воспроизводить следующие три состояния: расслабление (покой), кинестетическое представление разгибания пальцев левой или правой кисти. Движения сохранной и паретичной рук регистрировали до и после курса реабилитации. Активные и пассивные движения регистрировали с помощью 4 датчиков электромагнитной системы, установленных на тыльной поверхности кисти, на дистальной части предплечья, на плече и на акромионе лопатки. По данным регистрации пассивных движений вычислялись индивидуальные положения осей вращения в суставах, а по данным регистрации активных

движений — суставные углы, соответствующие всем степеням свободы руки. Суставные скорости определяли численно по пятиточечной схеме с весами 1, 2, 4, 2, 1. В исследовании анализировались изолированные движения в локтевом суставе: пронация-супинация при вертикальном (psev) и горизонтальном (pseh) положениях предплечья и сгибание-разгибание (fee).

Результаты. Средние значения суставных моментов сохранной руки до процедур были выше для левополушарных инсультов (ЛПИ), чем для правополушарных инсультов (ППИ), как для умеренного, так и для тяжёлого парезов. Прогресс ДФ паретичной руки в виде увеличения величины ΔV после курса с ИМК в наибольшей степени был выражен для ЛПИ, кроме движения пронации-супинации в локтевом суставе (ПСЛ) в случае тяжёлого пареза: при совершении этого движения ΔV выросла на 59% для ЛПИ и на 67% для ППИ. Прогресс ДФ сохранной правой руки при ППИ был выше, чем при ЛПИ во всех случаях, кроме движения psev в случае тяжёлого пареза. В результате курса реабилитации с ИМК степень изолированности суставного движения как паретичной, так и сохранной рук не имела такого явно выраженного прогресса в результате процедур, как моменты мышечных сил.

Для ЛПИ суставные моменты паретичной руки возрастали в большей степени, чем сохранной во всех случаях, кроме fee в случае тяжёлого пареза. Однако, после процедур статистически достоверное отличие суставных моментов сохранной и паретичной рук сохранялось.

Для ППИ в большинстве случаев суставные моменты сохранной руки возрастали в большей степени, чем паретичной. Статистически достоверных отличий между суставными моментами сохранной и паретичной рук не было обнаружено ни до, ни после процедур.

Увеличение степени изолированности суставных движений паретичной руки более, чем на 20%, имело место только для пациентов с ППИ: для psev в случае как тяжёлого, так и умеренного парезов и для pseh в случае умеренного пареза.

Выводы. Суставные моменты сохранной руки были больше в случае ЛПИ, чем в случае ППИ. Причиной этого может быть более выраженная активность левого (доминантного) полушария при управлении левой сохранной рукой, по сравнению с активностью правого (не доминантного) полушария при управлении правой сохранной рукой. Благодаря меньшему поражению силы мышц сохранной руки в случае ЛПИ, левая сохранная рука больше вовлечена в каждодневную двигательную активность и, как следствие, её двигательный дефицит, в отличие от двигательного дефицита правой сохранной руки в случае ППИ коррелирует с функциональной независимостью пациента.

Для ЛПИ увеличение суставных моментов паретичной руки в большинстве случаев было больше, чем сохранной, что приводит к более симметричному паттерну суставных моментов. Это может свидетельствовать об эффективности процедур, способствующих восстановлению баланса активностей полушарий,

нарушенного в результате инсульта. Для ППИ, в большинстве случаев суставные моменты сохранной руки возрастали после процедур в большей степени, чем суставные моменты сохранной. И до, и после процедур для ППИ не было статистически достоверных различий между суставными моментами сохранной и паретичной руки. Таким образом, тренировки кинестетического воображения движений были более эффективными для пациентов с ЛПИ и выражались не только в росте суставных моментов, но и в уменьшении асимметрии суставных моментов сохранной и паретичной рук — возможным индикатором восстановления баланса активностей полушарий.

ГЛАВА III.
КЛИНИКА ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

АВТОНОМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

А. В. Лебедева^{1,3}, М. А. Лебедева^{1,2}, Н. С. Семеновых¹

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

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

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

Цель. Интериктальная автономная дисфункция нередко встречается среди пациентов с эпилепсией. У пациентов с фокальной формой эпилепсии часто присутствуют изменения в структурах головного мозга, относящихся к лимбической системе и принимающих участие в вегетативной регуляции организма. Таким образом, вегетативная дисфункция при фокальной эпилепсии может быть более выражена у пациентов с поражением лимбических структур по сравнению с пациентами без поражения лимбических структур. Целью нашего исследования было сравнить параметры вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих фокальной эпилепсией, с наличием и отсутствием структурных изменений в лимбической системе.

Методы. В исследование были включены 36 пациентов с фокальной эпилепсией (20 ЛС+ пациентов, 16 ЛС- пациентов, средний возраст $34,8 \pm 9,0$ лет, 15 мужчин) и 30 сопоставимых по полу и возрасту здоровых испытуемых (средний возраст $31,3 \pm 6,3$ лет, 13 мужчин). Мы регистрировали у пациентов электрокардиограмму (в частности, длительности последовательных RR-интервалов, RRI), систолическое артериальное давление на каждый сердечный удар (BPsys) и частоту дыхания в течение 5 минут в покое в положении лёжа. Мы анализировали стандартное отклонение RR-интервалов (RRI-SD), коэффициент вариации RR-интервалов (RRI-CV), общую мощность спектра variability RR-интервалов (RRI-TP), которые отражают общую вегетативную модуляцию сердечного ритма, мощность спектра низких частот variability RR-интервалов (RRI-LF) и систолического артериального давления (BPsys-LF), отражающие симпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности, квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD) и мощность спектра высоких частот variability RR-интервалов (RRI-HF), отражающие парасимпатическую активность, а также чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (BRS). Мы сравнили вегетативные параметры между пациентами с поражением и без поражения лимбических структур и группой контроля, используя критерий Краскела — Уоллиста и post hoc критерий Манна — Уитни с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом.

Результаты. Мы обнаружили статистически значимые различия в значе-

ниях всех вегетативных параметров между тремя сравниваемыми группами на основании критерия Краскела — Уоллиса. У всех пациентов с эпилепсией анализируемые вегетативные параметры были снижены по сравнению с контрольной группой. У пациентов с поражением структур лимбической системы, при сравнении с группой пациентов без подобных структурных изменений, были снижены только два вегетативных параметра: BPsys-LF (2,5 [1,73–3,38] vs 5,2 [2,68–6,95] mm Hg²; p = 0,012) и RRI-LF (234 [172–378] vs 501 [276–744] msec²; p = 0,004).

Заключение. У пациентов с фокальной эпилепсией наблюдалось снижение активности симпатической и парасимпатической регуляции сердечно-сосудистой системы. У пациентов с поражением лимбических структур снижение симпатической модуляции сердечного ритма и артериального давления было более выражено по сравнению с пациентами без структурных изменений лимбической системы.

ПАЦИЕНТ С ПЕРВЫМ СУДОРОЖНЫМ ПРИСТУПОМ. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ЭТИОЛОГИЯ

И. С. Каменский

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

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в мире насчитывается около 50–65 млн больных эпилепсией. Также известно, что до 10% населения Земли могут иметь однократный приступ на протяжении всей жизни. Прогноз у пациентов с однократным приступом достоверно неизвестен. Это состояние может возникнуть один раз или развиваться повторно на протяжении всей жизни.

На базе межкружного отделения пароксизмальных состояний № 2 проводится исследование, целью которого планируется установить частоту встречаемости и этиологические характеристики пациентов с однократным приступом, а также данные по коморбидности и исходам в течение 1 года у пациентов с однократным приступом.

Промежуточный анализ пациентов возрастом от 18 до 88 лет (средний 40,2 лет), госпитализированных в ГКБ им В. М. Буянова ДЗМ за 2021 год: всего пациентов: 216. Из них с однократным приступом: 158 (73,15%); серией приступов: 54 (25%); эпилептическим статусом: 2 (0,93%); серией фокальных приступов: 2 (0,93%).

У 38 (17,59%) описанных выше пациентов были выявлены изменения (очаговые изменения, церебральная атрофия) на КТ головного мозга; у 178 (82,41%) пациентов изменений не выявлено.

Возможными причинами приступов являлись: злоупотребление алкоголем: 115 (53,24%); гипогликемия: 1 (0,46%); ПАВ: 1 (0,46%); эпилептические приступы у больных эпилепсией: 29 (13,43%); без четкой причины: 70 (32,41%).

Ранее имели приступы: 101, из них: приступы, связанные с злоупотреблением алкоголем: 33 (32,67%); эпилептические приступы у больных с установленным диагнозом «эпилепсия»: 58 (57,43%); гипогликемия в анамнезе: 1 (0,99%); приступы неизвестного генеза: 9 (8,91%).

Продолжается комплексная оценка этиологических факторов, особенностей течения и исходов у пациентов с развившимися судорожными приступами, а также анализ когнитивных функций у пациентов с однократным неспровоцированным приступом после приступа и в динамике через 1 год. На основании полученных результатов в дальнейшем может быть проведена оценка прогностической значимости развития однократного приступа на больших популяциях.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОДНОКРАТНЫМ ПРИСТУПОМ

Ф. К. Ридер¹, И. С. Каменский^{1, 2}, Я. С. Вавилина^{1, 2}, А. М. Сидоров³

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

² — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва,
Россия

³ — ГБУ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова
ДЗМ, Москва, Россия

Цель. В настоящее время известно, что у пациентов с эпилепсией чаще встречается целый ряд коморбидных соматических заболеваний. В то же время распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с первым приступом мало изучена.

Целью исследования был анализ распространенности различных соматических заболеваний у взрослых пациентов с однократным приступом в Москве.

Методы. В исследование «случай-контроль» были включены 70 пациентов старше 18 лет с первым приступом (ПП) (41,69 ± 15,37 лет, 32 женщины) и 211 контролей (41,85 ± 15,44 лет, 95 женщин). Учитывалась распространенность следующих заболеваний, данные по которым были получены с использованием системы ЕМИАС: бессонница; головная боль и мигрень; цереброваскулярные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; болезни суставов; аллергии; артериальная гипертензия; сахарный диабет; ожирение; заболевания легких; онкологические заболевания; язвенная болезнь и болезни печени; заболевания почек; патология щитовидной железы. В качестве метода статистической обработки использовался Хи-квадрат Пирсона.

Результаты. Наиболее часто встречающимися коморбидными патологиями в обеих группах были: артериальная гипертензия (328,6 на 1000 в группе

с ПП и 241,7 на 1000 в контрольной группе) и заболевания суставов (171,4 на 1000 в группе с ПП и 170,6 на 1000 в контрольной группе). Значимые различия между группами были обнаружены только в данных по заболеваниям ЖКТ и печени (143 на 1000 в группе с ПП и 66 на 1000 (контроль), $p = 0,047$), а также — заболеваниями органов дыхания (225,6 на 1000 в группе с ПП и 37,9 на 1000 (контроль), $p = 0,000$).

Заключение. Частота встречаемости ряда коморбидных заболеваний у ПП была выше в сравнении с контрольной группой. Необходимы дальнейшие исследования для оценки коморбидности у ПП.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ И ФАКТОРОВ РИСКА ОСТРЫХ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ

С. В. Фрейман^{1,2}, В. А. Хаузер³, Ф. К. Ридер¹, С. М. Ярославская¹,
О. А. Сажина⁴, Е. Е. Владимирова⁵, И. Л. Каймовский^{1,4}, А. А. Шпак⁶,
Н. В. Гуляева^{1,2}, А. Б. Гехт^{1,4,7}

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 — Центр Гертруды Х. Сергиевски, Колледж врачей и хирургов, Нью-Йорк, США

⁴ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

⁵ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского ДЗМ, Москва, Россия

⁶ — ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ, Москва, Россия

⁷ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире. Острые постинсультные судорожные приступы (ОПП) повышают риск смертности и неблагоприятного исхода инсульта. Согласно литературным данным, частота ОПП значительно варьировала от 1 до 18%. Основной целью этого исследования было выявление всех клинически представленных ОПП в когорте пациентов, перенесших инсульт. Вторая цель состояла в выявлении факторов риска ОПП.

В исследование были включены 424 пациента с острым инсультом. Пациенты, их родственники и члены бригады скорой помощи были опрошены в отделении неотложной помощи, чтобы выявить острые приступы, происходившие до поступления больных в стационар. Наличие ОПП во время пребывания в больнице регистрировалось неврологом, имеющим опыт в эпилептологии, и специально

обученным персоналом больницы. Квалифицированный эпилептолог был доступен в любое время, чтобы подтвердить припадок в сложных случаях.

Результаты. Результаты были получены у 97 (23%) всех пациентов, перенесших инсульт. Первый ОПП произошел в течение 24 часов после начала инсульта в 85% всех случаев ОПП. Многомерная логистическая регрессия показала, что независимыми факторами риска развития ОПП являются начальная тяжесть инсульта, измеренная по шкале NIHSS (OR 1,1, $p < 0,001$), тип геморрагического инсульта (OR 2,1, $p = 0,01$) и фибрилляция предсердий (OR 1,9, $p = 0,01$). ОПП был независимым предиктором госпитальной смертности; 47 (48%) пациентов с ОПП скончались во время пребывания в больнице.

Таким образом, частота ОПП, особенно с тонико-клоническими признаками, может быть недооценена клиницистами. ОПП значительно увеличивают риск смерти в течение нескольких дней после инсульта.

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ПРОСПЕКТИВНОМ СТАЦИОНАРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

**С. В. Фрейман^{1,2}, В. А. Хаузер³, Ф. К. Ридер¹, С. М. Ярославская¹,
О. А. Сажина⁴, Е. Е. Владимирова⁵, И. Л. Каймовский^{1,4}, А. А. Шпак⁶,
Н. В. Гуляева^{1,2}, А. Б. Гехт^{1,4,7}**

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 — Центр Гертруды Х. Сергиевски, Колледж врачей и хирургов, Нью-Йорк, США

⁴ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

⁵ — ГБУЗ Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского ДЗМ, Москва, Россия

⁶ — ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ, Москва, Россия

⁷ — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Проведено проспективное стационарное исследование на 424 пациентах, перенесших инсульт. Клинические и демографические данные, данные о припадках до поступления были собраны при поступлении; неврологическое состояние и припадки наблюдали в динамике во время пребывания в больнице. За пациентами наблюдали в течение двух лет после выписки. В течение периода наблюдения отслеживали данные о судорогах, неврологическом восстановлении и повторном инсульте.

Острые симптоматические судороги в течение недели после инсульта

произошли у 97 (23%) пациентов. Постинсультная эпилепсия (PSE) была диагностирована у 30 пациентов с кумулятивным риском развития PSE в течение двух лет после инсульта 9,7% в анализе Каплана — Майера. Наличие кровоизлияния значительно повышало риск развития PSE (log-rank test, $p = 0,01$). Неврологическое восстановление было значительно отсрочено у пациентов, у которых впоследствии развилась PSE (ANOVA-RM, $p = 0,01$). Инфаркт пограничной зоны (ОР 2,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–3,1, $p < 0,005$) и увеличение времени активации тромбопластина при поступлении (ОР 1,02, ДИ 1,1–1,04, $p = 0,01$) были независимыми факторами риска развития PSE в многофакторной регрессии Кокса.

Таким образом, инфаркт пограничной зоны и увеличение времени активации тромбопластина были идентифицированы как независимые факторы риска развития PSE. Показано, что ранняя постинсультная динамика имеет решающее значение для эпилептогенеза, а острые постинсультные осложнения могут увеличить риск развития PSE.

НАРУШЕНИЕ АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Д.В. Журавлёв¹, Ф.К. Ридер¹, А.В. Лебедева^{1,2}

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

² — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Известно, что у пациентов с эпилепсией нередко имеет место снижение активности автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, которое может быть одним из патогенетических звеньев феномена внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP). Целью нашего исследования было сравнить состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с фокальной и генерализованной формами эпилепсии.

Методы. В исследование были включены пациенты с тонико-клоническими приступами с фокальным или генерализованным началом, не имевшие клинически явных сопутствующих соматических или психических заболеваний: 33 пациента с фокальной эпилепсией (средний возраст $32,0 \pm 8,0$ лет, 12 мужчин), 15 пациентов с генерализованной эпилепсией (средний возраст $29,9 \pm 10,2$ лет, 4 мужчины), а также 30 здоровых испытуемых (средний возраст $30,6 \pm 6,5$ лет, 12 мужчин). Мы регистрировали у пациентов электрокардиограмму (в частности, длительности последовательных RR-интервалов, RRI), систолическое артериальное давление на каждый сердечный удар (BPsyst) и частоту дыхания во время пребывания в покое в положении лёжа в течение 5 минут и в момент активной вертикализации. Мы анализировали стандартное отклонение RR-интервалов (RRI-

SD), коэффициент вариации RR-интервалов (RRI-CV), общую мощность спектра variability RR-интервалов (RRI-TP), которые отражают общую вегетативную модуляцию сердечного ритма, мощность спектра низких частот variability RR-интервалов (RRI-LF) и систолического артериального давления (BPsys-LF), отражающие симпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности, квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD) и мощность спектра высоких частот variability RR-интервалов (RRI-HF), отражающие парасимпатическую активность, чувствительность спонтанного артериального барорефлекса в положении лёжа (BRS) и отношение максимального к минимальному RR-интервалов при вертикализации около 30 и 15 сердечного удара соответственно (индекс RRI-30:15), отражающее барорефлекторный ответ на изменение положения тела. Мы сравнили вегетативные параметры между пациентами с фокальной и генерализованной формами эпилепсии и группой контроля, используя критерий Краскела — Уоллиса и post hoc критерий Манна — Уитни с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом.

Результаты. Мы обнаружили статистически значимые различия в значениях всех вегетативных параметров между тремя сравниваемыми группами на основании критерия Краскела — Уоллиса. При сравнении с контрольной группой у пациентов с фокальной формой эпилепсии были снижены все вегетативные параметры. У пациентов с генерализованной формой эпилепсии значения вегетативных параметров не отличались от значений контроля. При сравнении между собой двух групп пациентов с разными формами эпилепсии у пациентов с фокальной формой был ниже параметр RRI-CV (4,18 [3,34–5,61] vs 5,37 [4,02–7,23]; $p = 0,044$) и выше частота дыхания (15,0 [13,0–18,0] vs 11,0 [9,0–15,0]; $p = 0,008$), другие параметры не различались между группами пациентов.

Заключение. У пациентов с фокальной эпилепсией имело место тотальное снижение активности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, в то время как у пациентов с генерализованной эпилепсией не было выявлено признаков вегетативной дисфункции. Нарушение автономного контроля сердечно-сосудистой деятельности является известным фактором риска неблагоприятного исхода заболеваний и преждевременной смертности. Наши данные могут помочь в понимании того, почему смертность среди пациентов с фокальной формой эпилепсии выше, чем среди пациентов с генерализованной формой.

НАРАСТАНИЕ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ

М. А. Лебедева^{1,2}, Д. В. Журавлёв¹

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

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

Цель. Одной из вероятных причин феномена внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP) считают интериктальную вегетативную дисфункцию. Риск SUDEP особенно высок у пациентов с длительностью эпилепсии более 15 лет. Целью нашего исследования было сравнить состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с коротким течением (15 лет и менее) и длительным течением (более 15 лет) фокальной эпилепсии.

Методы. В исследование были включены 26 пациентов с коротким течением эпилепсии (средний возраст $32,4 \pm 6,8$ года, 11 мужчин), 17 пациентов с длительным течением эпилепсии (средний возраст $34,2 \pm 5,9$ года, 7 мужчин) и 30 здоровых испытуемых (средний возраст $31,3 \pm 6,3$ года, 13 мужчин). Мы регистрировали у пациентов электрокардиограмму (в частности, длительности последовательных RR-интервалов, RRI), систолическое артериальное давление на каждый сердечный удар (BPsys) и частоту дыхания во время пребывания в покое в положении лёжа в течение 5 минут, пробы с метрономным дыханием в течение 75 секунд и в момент активной вертикализации. Мы анализировали стандартное отклонение RR-интервалов (RRI-SD), коэффициент вариации RR-интервалов (RRI-CV), общую мощность спектра variability RR-интервалов (RRI-TP), которые отражают общую вегетативную модуляцию сердечного ритма, мощность спектра низких частот variability RR-интервалов (RRI-LF) и систолического артериального давления (BPsys-LF), отражающие симпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности, квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD), мощность спектра высоких частот variability RR-интервалов (RRI-HF) и отношение максимального к минимальному RR-интервалов во время метрономного дыхания на выдохе и вдохе соответственно (индекс RRI-E: I), отражающие парасимпатическую активность, чувствительность спонтанного артериального барорефлекса в положении лёжа (BRS) и отношение максимального к минимальному RR-интервалов при вертикализации около 30 и 15 сердечного удара соответственно (индекс RRI-30:15), отражающее барорефлекторный ответ на изменение положения тела. Мы сравнили вегетативные параметры между пациентами с коротким и длительным течением эпилепсии и группой контроля, используя критерий Краскела — Уоллиста и post hoc критерий Манна — Уитни с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Мы обнаружили статистически значимые различия в значениях всех вегетативных параметров между тремя сравниваемыми группами на основании критерия Краскела — Уоллиса. При сравнении с контрольной группой, у пациентов с коротким течением фокальной эпилепсии были снижены значения параметров RRI-SD, RRI-CV, TP-RRI, HF-RRI, LF-RRI, LF-BPsys. При сравнении с контрольной группой и группой пациентов с коротким течением эпилепсии, у пациентов с длительным течением эпилепсии была выше частота дыхания и сердечный ритм и значимо снижены все остальные вегетативные параметры, за исключением LF-BPsys (при сравнении с группой пациентов с коротким течением эпилепсии).

Заключение. Пациенты с длительностью течения фокальной эпилепсии более 15 лет имели более выраженное снижение активности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами с меньшей длительностью течения эпилепсии. Наши данные согласуются с фактом более высокого риса SUDEP у лиц с длительным течением эпилепсии.

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЧАСТОТА СУДОРОЖНЫХ ПРИСТУПОВ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

А. В. Лебедева^{1,3}, М. А. Лебедева^{1,2}

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

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

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

Цель. Интериктальная автономная дисфункция может быть одним из патогенетических звеньев внезапной смерти пациентов с эпилепсией (SUDEP). Риск SUDEP выше у пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами и увеличивается по мере увеличения частоты приступов. Целью нашего исследования было оценить взаимосвязь вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и частоты тонико-клонических приступов у пациентов с фокальной эпилепсией.

Методы. В исследование были включены 40 пациентов с тонико-клоническими приступами и фокальной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (средний возраст составил $34,7 \pm 9,0$ лет, 16 мужчин, медиана частоты тонико-клонических приступов составила 4 приступа в год с межквартильным интервалом от 1 до 12 приступов в год) и 33 здоровых испытуемых (средний возраст $31,8 \pm 7,0$ лет, 13 мужчин). Мы регистрировали у пациентов электрокардиограмму, в частности, длительности последовательных RR-интервалов (RRI), систолическое артериальное давление на каждый сердечный удар (BPsys) и частоту дыхания во время пребывания в покое в положении лёжа в течение 5

минут, во время пробы с метрономным дыханием в течение 75 секунд и в момент активной вертикализации. Мы использовали следующие вегетативные параметры: (1) стандартное отклонение RR-интервалов (RRI-SD), коэффициент вариации RR-интервалов (RRI-CV) и общую мощность спектра variability RR-интервалов (RRI-TP), которые отражают общую вегетативную модуляцию сердечного ритма; (2) мощность спектра низких частот variability RR-интервалов (RRI-LF) и систолического артериального давления (BPsys-LF), отражающие симпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности; (3) квадратный корень разностей между нормальными RR-интервалами (RMSSD), мощность спектра высоких частот variability RR-интервалов (RRI-HF) и отношение максимального к минимальному RR-интервалов во время метрономного дыхания на выдохе и вдохе соответственно (индекс RRI-E: I), отражающие парасимпатическую активность; (4) чувствительность спонтанного артериального барорефлекса в положении лёжа (BRS) и отношение максимального к минимальному RR-интервалов при вертикализации около 30 и 15 сердечного удара соответственно (индекс RRI-30:15), отражающее барорефлекторный ответ на изменение положения тела. Мы сравнили вегетативные параметры между пациентами и группой контроля, используя критерий Манна — Уитни с уровнем статистической значимости $p < 0,05$, и оценили корреляцию между вегетативными параметрами и частотой тонико-клонических приступов, используя коэффициент корреляции Спирмена с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении с контрольной группой, у пациентов с фокальной эпилепсией значения всех вегетативных параметров оказались снижены. Наиболее выраженное снижение ($p < 0,001$) наблюдалось у параметров RRI-SD, RRI-CV, RMSSD, RRI-HF, RRI-LF, RRI-TP. Нам не удалось выявить статистически значимой корреляции между частотой тонико-клонических приступов и каким-либо вегетативным параметром.

Заключение. У пациентов с фокальной эпилепсией имело место нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. При этом, частота тонико-клонических приступов с фокальным началом не коррелировала с тяжестью интериктальной автономной дисфункции.

АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АПТАМЕРОВ — ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Т. Н. Замай, А. С. Кичкайло, О. С. Коловская, А. Н. Шуваев, А. А. Усольцева, Д. В. Дмитренко

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск, Россия

Эпилепсия — широко распространенное хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся спонтанными рецидивирующими приступами или эпилептическими приступами короткого или продолжительного характера. Лекарства от эпилепсии нередко бывают токсичны и вызывают нежелательные реакции. В настоящее время большое внимание уделяется доставке молекул лекарственных средств посредством взаимодействия со специфическими переносчиками или рецепторами, экспрессированными на эндотелиальных клетках. В последнее время функциональными аналогами антител являются аптамеры, представляющие собой короткие олигонуклеотиды РНК или ДНК, способные связываться с молекулой-мишенью с высокой аффинностью и специфичностью.

Цель. Разработать препарат на основе аптамеров, проникающих через гематоэнцефалический барьер, направленный на доставку вальпроевой кислоты (ВК) в головной мозг.

Материалы и методы. Использовали проходящие через гематоэнцефалический барьер аптамеры Brain 1 и Co 451, полученные по технологии *in vivo*-SELEX, аффинность которых определяли с помощью флуоресцентной микроскопии проточной цитометрии. Препарат для адресной доставки ВК получен с помощью её конъюгации, биотинилированных аптамеров и белка стрептавидина. Противозепилептическую эффективность препарата оценивали на мышах ICR с литий-пилокарпиновой моделью развития эпилепсии. После введения пилокарпина за животными велось круглосуточное видеонаблюдение. Для лечения эпилепсии использовали ВК в дозе 130 мг/г массы животного. При лечении препаратом адресной доставки дозу ВК снижали до 5 мг/г. Оценка эпилептического статуса у мышей проводили с помощью шкалы Расина. Связывание лекарств с тканями гиппокампа оценивали с помощью электрофизиологии. Готовили срезы с последующей регистрацией полевого возбуждающего постсинаптического потенциала (пВПСП). Измерялась амплитуда пВПСП, время нарастания, время затухания и усиление парных импульсов. Статистический анализ: мы оценили различия между отдельными группами с помощью модели ANOVA.

Результаты. У животных при использовании литий-пилокарпиновой модели эпилептический статус формировался на разных стадиях — от первой до пятой. У всех мышей на момент терапии наблюдались различные стадии развития

эпилептического статуса; для оценки эффективности исследований в качестве информативного показателя использовали множественные изменения стадии эпилептического статуса. Суммарное изменение эпилептического статуса у мышей без лечения составило 0,5, при этом снижение стадии составило «пять». При лечении ВК общее изменение эпилептического статуса было нулевым, у 4/10 мышей стадия эпилептического статуса уменьшилась. У мышей с адресной доставкой общее значение составило 8,5, количество мышей со снижением стадии эпилептического статуса — восемь. Для проведения электрофизиологического исследования использовали ткани вентрального гиппокампа. При использовании одиночных стимулов в области СА1 и СА3 вентрального гиппокампа предварительное введение ВК и ВК с аптамерами достоверно снижало амплитуды пВПСП ($p = 0,0197$). Время нарастания пВПСП после применения индивидуальных стимулов изменялось в группе нелеченых больных эпилепсией ($p = 0,0412$). В зоне СА3 у животных с эпилепсией без лечения обнаружены комплексные пВПСП со вторым и третьим спайками.

Выводы. В заключение следует отметить, что мыши, получавшие фиксированную дозу ВК с аптамерами, имели наилучшую выживаемость, наибольшее общее снижение эпилептического статуса и наибольшее количество животных со снижением эпилептической стадии. Приведены данные электрофизиологического исследования статистически значимого эффекта в группе ВК с/без аптамеров. При этом количество ВК в комплексе для его адресной доставки с аптамерами уменьшено в 26 раз. На основании полученных данных мы сделали вывод о наличии научной платформы для разработки таргетных противоэпилептических препаратов с высокой эффективностью и низкой токсичностью.

ГЛАВА IV.
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ И НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ. БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ: КРАТКИЙ ОБЗОР

Я. С. Вавилина^{1,2}, Л. В. Брылев^{1,2}

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

Большая группа заболеваний, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель нервных клеток и одновременно постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга, относится к нейродегенеративным заболеваниям. В стратегии борьбы с нейродегенеративными заболеваниями ключевое значение придается максимально ранней диагностике патологического процесса и, в особенности, диагностике болезни на доклинической стадии. Биомаркеры нейродегенерации можно разделить на три категории: нейрофизиологические и нейропсихологические, нейровизуализационные и молекулярно-биохимические. Первые две категории определяются при клинических проявлениях и повреждении более половины нейронов, последняя категория может быть информативна в латентном периоде. Нейрофиламенты (Нф), по-видимому, являются наиболее изученным потенциальным биомаркером заболеваний, поражающих нервную систему. Нф отвечают за целостность цитоскелета и структуру нейронов центральной нервной системы, а также периферической нервной системы. Они высвобождаются в ликвор и периферическую кровь вследствие аксональной дегенерации, независимо от причины события. По сути, любой патофизиологический процесс или заболевание, приводящие к повреждению аксонов, могут привести к повышению уровня Нф. Таким образом, мониторинг изменений уровня Нф имеет потенциальную актуальность в качестве биомаркера при различных неврологических расстройствах, что доказано многочисленными исследованиями. Предполагается, что легкие цепи Нф (лНф) попадают в ликвор либо непосредственно в результате разрушения нервных клеток, либо путем активной секреции через мультивезикулярные тельца. Известно, что уровень лНф ликвора физиологически увеличивается с возрастом со скоростью 3,30% в год, начиная с 20 лет, и что у мужчин уровни выше, чем у женщин. Рассматривая боковой амиотрофический склероз (БАС) как многоступенчатое нейродегенеративное заболевание с доклинической и продромальной фазами, во время которых нейродегенерация уже началась и прогрессирует, Нф являются молекулами-кандидатами, отражающими этот процесс, выявляющий повреждение аксонов до появления клинических симптомов заболевания, что подтверждается рядом исследований. Важно отметить, что раннее повышение Нф как в сыворотке, так и в ликворе позволяет диагностировать БАС на ранней стадии заболевания, т.е. в течение шести месяцев после появления симптомов.

Также известно, что уровень лНф ассоциирован с течением рассеянного склероза. В ходе исследований (включавших 312 пациентов с прогрессирующим течением) установлено, что лНф в ликворе или крови выше при прогрессирующем течении по сравнению с рецидивирующе-ремиттирующим или что уровень данного маркера увеличивается быстрее при прогрессирующем течении. По данным других исследований, однако, известно, что уровни лНф ниже при прогрессирующем течении по сравнению с рецидивирующе-ремиттирующим течением или контрольной группой. При этом часть исследований не выявили существенной разницы между стадиями заболевания. Помимо показателей активности заболевания, уровень лНф был связан с патологическими МРТ-биомаркерами рассеянного склероза. Так, например, была обнаружена взаимосвязь уровня лНф с объемом поражения на T2 изображениях: у пациентов с вторично-прогрессирующим (ВПРС) и с первично-прогрессирующим (ППРС) течениями высокий уровень лНф в первой точке обследования был связан с более высоким процентом снижения объема мозга на 12-м месяце (высокий лНф по сравнению с низким лНф: $-0,8\%$ против $-0,2\%$ при ВПРС, $p < 0,0001$ и $-0,8\%$ против $-0,4\%$ при ППРС, $p = 0,0044$) и на 24-м месяце ($-1,5\%$ против $-0,5\%$ в ВПРС и $-1,9\%$ против $-0,8\%$ в ППРС; оба $p < 0,0001$), что может служить прогностическим маркером атрофии головного мозга. Повышение уровня тяжелых цепей Нф также было связано с активностью рецидивирующего процесса, показателями инвалидизации по шкале EDSS и MSSS и объемом поражения в режиме T2 по результатам МРТ. Несмотря на иногда противоречивые результаты исследований, существующие данные позволяют рассматривать нейрофиламенты в качестве маркера нейродегенерации у пациентов с рассеянным склерозом для тщательного мониторинга активности заболевания, прогрессирования инвалидности и терапевтического ответа.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА С ОБОСТРЕНИЯМИ

М. В. Давыдовская

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия
ГБУ МО Научно-практический центр Клинико-экономического анализа МЗ МО, Красногорск, Россия

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунное воспаление и демиелинизация, приводящие к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация и значительное снижение качества жизни пациентов. Поскольку способов излечения РС сегодня не существует, целью современной терапии является снижение риска обострений и прогрессирования инвалидизации. В последнее время,

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИСОКОАКТИВНЫМ РС

ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ

БЕЗ

ГРАНИЦ

- **Эффективность короткого курса: 75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет^{1,2}**
- **Восстановление числа лимфоцитов после завершения приема^{1,3}**
- **Легкий мониторинг и удобство пероральной формы⁴⁻¹¹**

СИЛЬНЫЙ. НАДЁЖНЫЙ. УДОБНЫЙ**

1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168–174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594–1604. 3. Giovannoni G et al. N Engl J Med. 2010;362(5):416–426 (and suppl.). 4. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157–167. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидер®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиланья. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Тазаротин. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Оксриве®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Абаджио. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрадо®.

ПРИМЕЧАНИЕ: * МАВЕНКЛАД® (кладрибин в таблетках) предназначен для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным клиническими и радиологическими исследованиями.

** Максимальная длительность курса лечения – 20 дней перорального приема в первые два года, без необходимости приема препарата в последующие два года. Под «легким мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на декабрь 2021 года.

Сокращённая* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад®

МАВЕНКЛАД® (кладрибин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания к применению:** препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности; непереносимость фруктов; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). **С осторожностью:** у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. **Способ применения и дозы.** Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. **Рекомендуемая доза.** Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®, – $2,0 \times 10^9/л$ перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. **Особые группы пациентов.** Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие* – опоясывающая лишай, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алопеция, лимфопения, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кладрибином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения препаратом МАВЕНКЛАД® (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Особые указания.** Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9/л$, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. **Инфекционные заболевания.** До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. **Опоясывающая лишай.** Серонегативный к вирусу ветряной оспы пациентом до начала терапии кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникают клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контроль у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщины детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности у своей партнерши во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переживание кризиса. Рекомендуется консультация специалиста-онколога. Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты. У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессивными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Переносимость. Особые указания для детей. Место. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Информация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. * Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 июня 2021. Соответствует CDiS cladribine v 11.1.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

с появлением новых ПИТРС и новых подходов к терапии, в частности, терапии иммунной реконституции (ТИР), терапевтические возможности существенно расширились. Ранняя постановка диагноза в сочетании со своевременным началом оказания надлежащей медицинской помощи и индивидуально подобранной терапии способны существенно замедлить прогрессирование и, как следствие, инвалидизацию пациента.

Современные принципы терапии РС с обострениями включают: максимально раннее начало патогенетического лечения, тщательный мониторинг эффективности и безопасности проводимой терапии, перевод на более эффективный препарат в случае признаков активности (при условии, что сроки начала ожидаемого эффекта терапии соблюдены), по возможности раннее назначение высокоэффективных ПИТРС (с учетом активности процесса и предпочтений пациента).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. В. Шумилина

Амбулаторно-клиническое отделение Санкт-Петербургского Городского центра рассеянного склероза, Санкт-Петербург, Россия

Кладрибин в таблетках — это высокоэффективный препарат селективной терапии иммунной реконституции (ТИР), который вызывает апоптоз лимфоцитов, основных участников патологического процесса при рассеянном склерозе, не оказывая существенного влияния на клетки врожденного иммунитета. Курс лечения состоит из двух недель приема в течение 1-го и 2-го года. После завершения курсов 1-го и 2-го года дальнейший прием препарата в течение 3-го и 4-го года не требуется.

При ТИР фаза деплеции лимфоцитов сменяется фазой репопуляции, в результате которой восстанавливается нормальная эффекторная функция иммунной системы в отношении инфекций, ответа на вакцинацию, контроля над опухолями. Пероральная ТИР не предусматривает частое посещение клиники, требования к мониторингу проще, чем у других высокоэффективных ПИТРС.

Результаты долгосрочного наблюдения (медиана наблюдения 10,9 лет) за пациентами, участвовавшими в клинических исследованиях кладрибина, говорят о стойком сохранении мобильности и ответа на терапию. С момента регистрации препарата в ЕС в 2017 году и в США в 2019 году накоплен достаточный опыт применения препарата в рутинной клинической практике. Показано, что профиль эффективности и безопасности полностью соответствует данным, полученным в исследованиях III фазы. Данные регистров свидетельствуют о большей эффективности препарата у ранее нелеченых пациентов или переведенных в ПИТРС первой линии.

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НАТАЛИЗУМАБОМ

И. О. Штанг, Д. М. Якушин

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

Актуальность. Пациенты с рассеянным склерозом относятся к категории повышенного риска по заболеваемости и развитию осложнений новой коронавирусной инфекции в связи с иммуноопосредованным патогенезом заболевания. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, оказывают воздействие на различные звенья иммунитета, поэтому тяжесть течения и особенности клинических проявлений инфекции COVID-19 напрямую зависят от вида применяемой терапии.

Цель. Оценить влияние инфекции COVID-19 на физическое и психологическое состояние пациентов, находящихся на терапии натализумабом в период пандемии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 100 пациентов, получающих терапию натализумабом с весны 2020 по осень 2021 года.

Результаты. Инфекцию COVID-19 за период наблюдения перенесли 34 пациента из 100 обследованных, при этом, контакт с заболевшими отмечался у 46 человек. Во всех случаях получены положительные тесты ПЦР. Основные клинические проявления: у 25 пациентов отмечалось повышение температуры тела до 38,5 градусов, в 15 случаях наблюдались кашель и одышка, потеря вкуса и обоняния — у 23 человек, головная боль — у 14 обследованных, астения — у 31 пациента. Основная симптоматика купировалась в течение первых двух недель от начала заболевания. Нежелательные явления (такие как сыпь, ЖКТ расстройства) наблюдались у 4 человек. Депрессивные и тревожные состояния — у 14 пациентов. На КТ легкие признаки пневмонии 1 степени отмечались у 8 человек, 2 степени — у 6 пациентов. Антибактериальная терапия проводилась у 22 человек, дополнительные препараты принимало 9 обследованных. Тяжелое течение, потребовавшее стационарного лечения, наблюдалось у 7 пациентов, из них двоим проводилась дополнительная оксигенация кислородом. ИВЛ не потребовалась ни одному пациенту. Летальных случаев не наблюдалось. Обострения рассеянного склероза на фоне перенесенной инфекции COVID-19 выявлены у 3 человек: у 2 — легкой степени, у 1 — средней степени тяжести.

Заключение. Ведение пациентов с рассеянным склерозом на терапии натализумабом в период пандемии COVID-19 демонстрирует положительный результат как в плане заболеваемости и тяжести течения инфекции, так и в плане развития обострений, что вероятно обусловлено тем, что натализумаб не оказывает иммуносупрессивного влияния на организм человека.

Для Ваших пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза

1 ПАК
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

ТИЗАБРИ

(натализумаб)

ТИЗАБРИ: БОЛЕЕ 15 ЛЕТ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ* 1

92%

снижение СЧО в 1-й год
после начала терапии Тизабри²

49%

кумулятивная вероятность регресса инвалидизации
через 3 года при раннем начале терапии Тизабри* 3,3



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИЗАБРИ от 22.06.2021

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10. **Торговое наименование:** Тизабри. **Международное непатентованное наименование (МНН):** натализумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления растворов для инфузии. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания и применение:** Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокочастотной формы ремитирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациентов с активным течением заболевания, неспособных на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Общие указания»)

Им:

• Пациентов с быстрой прогрессирующей формой (вариантом) рассеянного склероза (т.е. в паренхиме 2 или больше числа инвалидизирующих очагов в течение года и с результатами 1 и более раз по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, позволяющими констатировать наличие МРТ-содержащих очагов, либо анатомическое увеличение объема поражения в режиме Т2 по сравнению с предыдущим предельным МРТ)

Противопоказания:

- гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ;
- прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ);
- повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получающие иммунодепрессанты, такие как митогантин или циклофосфамид, см. также раздел «Общие указания»);
- одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза;
- злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи;
- дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся эпидемиологических данных предполагается, что препарат Тизабри не влияет на исход беременности. В проспективном регистре применения Тизабри содержатся данные о 355 случаях беременности. Частота аномалий соответствует показателям из других регистров беременности у пациентов с рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфически повышенной частоты врожденных аномалий развития, связанных с применением Тизабри. В опубликованных литературных источниках сообщается о случаях беременности (включая беременность в первом триместре беременности, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности). Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременует во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость смены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность рецидива заболевания после отмены терапии. Натализумаб выделяется с грудным молоком. Взаимодействие натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мг/100 мл раствора натрия хлорида 1 раз в 4 недели. **Полное действие:** Во время пилотного-рандомизированного исследования на 1617 больных ПМЛ, получающих натализумаб в течение 2 лет (группа 1135), наблюдались случаи, приводившие к достроению продолжительности жизни, наблюдались у 538 пациентов, получавших натализумаб (4,8%), получавших плацебо (1,9%). **НП инфекции:** инфекции мочевыводящих путей, пеллофрингит, крапивница, гиперчувствительность, головная боль, головокружение, усталость, тошнота, боль в суставах, онемение, лихорадка, утомляемость. Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, спленита и лейкопении, частота пациентов в результате тяжелого течения острого невроза сетчатки. **Ис-вирусной транзиторно-клеточной нейротоксичности:** реакции со стороны печени, анемии (в т.ч., гемолитической), злокачественные новообразования, изменение лабораторных показателей (числа лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитарной массы). В детской популяции оценка серьезных нежелательных реакций была проведена в мета-анализе 821 ребенка, показавшая отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности. **Парадоксиальная:** Случаев парадоксиальной не сообщалось. **Общие указания:** Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC-ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самим пациентам и осуществляющим уход за ними лиц следует информировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и симптомах. Врачу следует избегать применения и реинтродукции препарата Тизабри с пациентом и предоставлять ему специальную карточку, содержащую самую последнюю информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности в т.ч. серьезные общие реакции. В лечении ущемления должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессантами или пролиферомоторными препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или нежелательные реакции на инфузию могут свидетельствовать о надобности перерыва в лечении препаратом Тизабри. За период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат продолжает циркулировать в крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие примерно 12 недель после введения последней дозы. У пациентов с антигенами JC-вируса, расширенный мониторинг дозирования препарата Тизабри (включая дозирование около 8 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ по сравнению с стандартным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным мониторингом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.ч. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствует соотношению польза/риск в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться к информации для врача и информации для пациентов, сопровождающей препарат натализумаб. **Внимание на способность управлять автомобилем или другим механизмом:** Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторной реакции, не проводились. Тем не менее при применении препарата Тизабри частота отчетливых случаев головокружения, тошноты, усталости, пациентов с этой нежелательной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами. **Условия хранения:** Концентрат и готовый к применению раствор при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в холодильнике для детей места. **Срок годности:** Концентрат - 4 года. Готовый к применению раствор - 8 часов. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска:** Отпускать по рецепту.

Взаимодействие с другими препаратами: Евгений Анат. Лимитов, Волгоградский, Инновационный Хаус, 70, Нордэн Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AT. **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 37, корп. 2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

PEPDA ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЛЕНИЕ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

Список литературы:

1. Linker R., Kesselner B. Innovative Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2008;1(1):31–42.
2. Vukobratovic N. et al. Long term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data by the TYSABRI Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:1–9.
3. Swainman T. et al. In Treatment-Naïve Patients with Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA, P350.

• В 2006 году Тизабри был одобрен FDA и EMA как первое моноклональное антитело для терапии рассеянного склероза¹.

• Кумулятивная вероятность уменьшения балла по EDSS, подтвержденной в течение 24 недель при начале терапии ≤ 1 года до постановки диагноза.

• * По данным EDSS.

NEBA = No Evidence of Disease Activity - отсутствие признаков активности заболевания (Отсутствие устойчивого (12-недельного) прогрессирования инвалидизации, отсутствие Gd+ очагов, отсутствие новых или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2); **EDSS** = расширенная шкала оценки инвалидизации; **СЧО** = среднее число очагов; **Gd+** = контрастное вещество на основе гадолиния.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. РЕКЛАМА CP-327279 июль 2022

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПОСТКОРОНАВИРУСНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В. А. Малько, Г. Н. Бисага, М. П. Топузова, А. И. Власенко, А. Г. Михеева
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на аутоиммунную природу рассеянного склероза (РС) на настоящий момент до конца не изучено. В различных сравнительных исследованиях описаны симптомы инфекции COVID-19 у пациентов с РС, предположены факторы риска инфекции, влияние приема препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, изучаются уровни антител после перенесенной инфекции и вакцинации, однако, данные не всех исследований однозначны. Описание посткоронавирусного синдрома у пациентов с РС представлено малым числом наблюдений и требует более длительных исследований с тщательной оценкой течения РС.

Цель исследования. Оценка характера течения инфекции COVID-19 и посткоронавирусного синдрома у пациентов с РС.

Материалы и методы. Было обследовано 52 пациента с РС. 32 пациента с РС, перенесших инфекцию COVID-19 (43,8% мужчин, 56,2% женщин, $40,34 \pm 12$ лет, группа 1), в качестве сравнения использовалась группа из 20 пациентов (45% мужчин, 55% женщин, $36,4 \pm 10$ лет, группа 2) с РС, не болевших инфекцией COVID-19. Всем пациентам был проведен неврологический осмотр, тестирование по нейропсихологическим шкалам, оценка по расширенной шкале инвалидности Курцке (EDSS, Expanded Disability Status Scale) и комплексной функциональной шкале рассеянного склероза (MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite), включающей 25-футовый тест ходьбы, 9-колышковый тест и тест символично-цифрового кодирования.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в программе IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Среди пациентов, переболевших инфекцией COVID-19, у 17 человек наблюдался (53,1%) ремиттирующий РС, у 10 (31,25%) — прогрессирующие типы РС, у 5 (15,6%) — радиологически изолированный синдром, что соответствует общей распространенности типов РС в популяции. Большинство пациентов переболели в легкой форме (22 чел., 68,75%), меньшая их часть — в средней форме (6 чел., 18,75%) и бессимптомно (4 чел., 12,5%). Пациенты со

среднетяжелой формой переболели инфекцией COVID-19 летом 2021 года, во время преобладания дельта-штамма SARS-CoV-2. Компенсация по критериям No Evidence of Disease Activity-3 не являлась риском инфекции COVID-19 (21 чел., 65,5% компенсированных пациентов в 1-й группе; 7 чел., 35% во 2-й группе, $p = 0,046$). Фактором риска COVID-19 был прием ПИТРС, 11 человек (34,38%) в группе 1 против 2 человек (10%) в группе 2 ($p = 0,0498$). 8 больных из 11 принимали препараты второй линии терапии. Также не было статистически значимых различий по шкалам EDSS, MSFC и наличию сопутствующих заболеваний. В 1-й группе было достоверно больше привитых пациентов, чем во 2-й (3 чел. (9,4%) против 11 чел. (55%), $p = 0,0007$). Среди симптомов посткоронавирусного синдрома чаще встречались депрессия (8; 25%), тревога (10; 31,25%), нарушение толерантности к физической нагрузке (12; 37,5%), однако статистической значимости между группами выявлено не было. Нарушения и извращения вкуса (5; 15,62%), обоняния (3; 9,4%), нарушения сна (2; 6,25%) наблюдались только у переболевших инфекцией COVID-19 пациентов с РС.

Заключение. Среди факторов риска заболевания инфекцией COVID-19, по данным нашего небольшого исследования, можно выделить только прием ПИТРС, иных факторов риска выявлено не было. Результаты тестирования по шкалам EDSS, MSFC статистической значимости между пациентами обеих групп не показали. При сравнении пациентов, переболевших инфекцией COVID-19 в средней и легкой формах заболевания, значимых различий не было выявлено, отмечалось, что пациенты, переболевшие в среднетяжелой форме, болели в период преобладания дельта-штамма SARS-CoV-2. На основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что для пациентов с РС риски заболевания инфекцией COVID-19 не выше, чем для пациентов без РС. Вакцинация имеет преимущества для больных с РС, тяжелых осложнений в поствакцинальном периоде не отмечалось и преобладание вакцинированных пациентов наблюдалось в группе пациентов с РС, не болевших инфекцией COVID-19. Симптомы посткоронавирусного синдрома не отличались от таковых симптомов в общей популяции пациентов, переболевших инфекцией COVID-19, согласно данным литературы. Наиболее частыми из них были депрессия и тревога, нарушение толерантности к физической нагрузке, нарушения и извращения вкуса, а также обоняния, нарушения сна. Необходимо отметить, что в связи с особенностями эмоционального состояния пациентов с РС, у пациентов, не болевших инфекцией COVID-19, также наблюдались тревога и депрессия, апатия, постоянная усталость. В связи с полученными данными, мы видим необходимость в продолжении наблюдения пациентов, с целью изучения влияния инфекции COVID-19 на течение РС (особенно в группе пациентов, принимающих ПИТРС) в долгосрочной перспективе.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК С БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А. Г. Буняк, С. А. Лихачев, М. П. Можейко

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

Введение. У пациентов с прогрессирующими формами рассеянного склероза (ПРС) происходит постепенное ухудшение неврологического статуса, что приводит к значительному снижению повседневной активности. Существующие лекарственные средства из группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, не оказывают существенного положительного эффекта в отношении коррекции уже имеющегося неврологического дефицита, а симптоматическое лечение у таких пациентов не всегда оказывает положительное действие, несмотря на известные эффекты в отношении ряда симптомов. Метод ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) можно рассматривать как перспективное средство лечения различных проявлений РС, учитывая механизм лечебного действия, относительную простоту, безопасность и узкий круг противопоказаний. Стабилометрические тренировки с биологической обратной связью (БОС) могут использоваться для коррекции имеющихся у пациентов неврологических нарушений, особенно функции поддержания вертикальной позы и произвольного постурального контроля. Поэтому актуальным является изучение эффективности использования стабилометрических тренировок с БОС в сочетании с рТМС у пациентов с ПРС в отношении коррекции различных неврологических нарушений.

Цель. Оценить эффективность использования стабилометрических тренировок с БОС в сочетании с рТМС у пациентов с ПРС в отношении коррекции неврологических нарушений.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС), из них 18 женщин, 12 мужчин, медиана возраста 42,0 [36,5; 48,0] года, длительность заболевания 13,0 [11,0; 15,0] лет. Стабилометрические тренировки проводились на стабиллоплатформе с БОС. Для оценки функции поддержания вертикальной позы до и после курса тренировок, через 1 месяц использовали скоростные и временные показатели «Теста Ромберга», для оценки произвольного постурального контроля показатели «Теста на устойчивость», «Упражнения мячики». Тренировки включали «Тест на устойчивость» 2 подхода 2 минуты, «Упражнение мячики» минимум 2 подхода по 2 минуты за одно занятие с повышением уровня сложности при успешном выполнении

задания в течение 7–10 дней. Все пациенты получали сеансы низкочастотной рТМС кольцевым или восьмиобразным койлом в состоянии покоя лежа на спине. Индукция магнитного поля подбиралась равной или несколько выше (на 20%) двигательного порога в соответствии с индивидуальной переносимостью и составляла 0,5–1,0 Тл. Лечение из расчета 1200 стимулов за сеанс 1 раз в день в течение 7–10 дней проводилось с индивидуальным расчетом временного интервала воздействия, частоты стимуляции для каждого пациента.

Для оценки неврологического статуса использовались расширенная шкала инвалидизации (EDSS) с оценкой пирамидной функциональной системы (ФС), оценкой мозжечковой ФС, показатель пройденная дистанция и комплексная функциональная шкала (MSFC), включающая тест с 9 колышками (9-НРТ), тест 25 футовой (7,5 м) ходьбы (Т25-FW). Оценку неврологического статуса и стабилметрических показателей проводили до лечения и после проведенного курса лечения через 10 дней и 1 месяц.

Результаты и выводы. Медиана оценки неврологического статуса по шкале EDSS, оценки по пирамидной и мозжечковой ФС, показатель пройденная дистанция после проведенного лечения в течение 1 месяца не изменились ($W, p > 0,05$).

Выявлена статистически значимая разница времени прохождения теста Т25-FW и теста 9-НРТ по шкале MSFC после лечения в течение 1 месяца. Ранговый DA Фридмана и конкордация Кендалла времени прохождения теста Т25-FW составили DA $X^2 = 6,067, p = 0,005$, коэффициент конкордации = 0,585. Ранговый DA Фридмана и конкордация Кендалла времени выполнения теста 9-НРТ доминантной рукой составили DA $X^2 = 6,614, p = 0,004$, коэффициент конкордации = 0,578. Ранговый DA Фридмана и конкордация Кендалла времени выполнения теста 9-НРТ недоминантной рукой составили DA $X^2 = 3,6, p = 0,04$, коэффициент конкордации = 0,601.

В «Тесте Ромберга» сразу после тренировок через 10 дней выявлена статистически значимая разница по показателю коэффициент резкого изменения направления движений (КРИНД) при выполнении теста с закрытыми глазами ($W, p = 0,001$), увеличение линейной средней скорости по сагиттали при выполнении теста с открытыми глазами ($W, p = 0,04$).

Статистически значимой динамики стабилметрических показателей «Теста на устойчивость» за период 1 месяц у исследуемой группы пациентов не выявлено ($W, p > 0,05$).

После проведенного курса лечения выявлено положительное изменение ряда скоростных и временных показателей «Упражнения Мячики» через 10 дней после лечения и сохранение показателей через 1 месяц. Наблюдалось увеличение площади эллипса через 10 дней 15805,3 [12397,7; 21131,7] мм² ($W, p = 0,0009$) и через 1 месяц до 18603,3 [14126,5; 27273,4] мм² ($W, p = 0,02$), увеличение средней скорости перемещения центра давления (ССПЦД) через 10 дней до 83,43 [67,85; 115,01] мм/с ($W, p = 0,0005$) и через месяц до 119,8 [78,9; 138,9] мм/с ($W,$

$p = 0,003$); увеличение скорости изменения площади стабиллограммы через 10 дней до 1141,3 [843,1; 1794,6] мм/с ($W, p = 0,0006$) и через 1 месяц до 1767,8 [904,9; 2378,3] мм/с ($W, p = 0,009$), увеличение среднего разброса общего центра масс через 10 дней до 43,1 [38,1; 49,7] мм ($W, p = 0,001$) и через 1 месяц до 46,6 [40,3; 55,3] мм ($W, p = 0,02$), уменьшение длительности интервала захвата через 10 дней до 2,2 [1,8; 2,5] с ($W, p = 0,0004$) и через 1 месяц до 2,2 [1,9; 3,8] с ($W, p = 0,04$), уменьшение длительности интервала укладки через 10 дней до 2,1 [1,8; 3,2] с ($W, p = 0,003$) и через 1 месяц до 1,9 [1,6; 2,2] с ($W, p = 0,003$), увеличение скорости захвата через 10 дней до 90,2 [77,79; 125,1] мм/с ($W, p = 0,0003$) и через месяц до 113,3 [80,97; 151,9] мм/с ($W, p = 0,02$); увеличение скорости укладки через 10 дней до 86,8 [69,33; 109,9] мм/с ($W, p = 0,003$) и через месяц до 111,5 [81,5; 150,8] мм/с ($W, p = 0,01$).

За период тренировок при выполнении «Упражнения Мячики» увеличилось количество набранных очков до 26 [20; 28] ($W, p = 0,001$) и сохранялось через 1 месяц 28 [17; 30] ($W, p = 0,004$).

Таким образом, при проведении курса лечения, включающего стабиллометрические тренировки с БОС в сочетании с рТМС в течение 7–10 дней у пациентов с ПРС за 1 месяц наблюдения оценки по функциональным системам и оценка по шкале EDSS статистически значимо не изменялись, но выявлено уменьшение времени выполнения теста Т25-FW и 9НРТ, что может свидетельствовать об улучшении функции верхних и нижних конечностей и двигательной активности в целом. Наблюдалось увеличение скоростных характеристик и уменьшение временных показателей при выполнении упражнения «Мячики» через 10 дней и сохранением показателей в течение 1 месяца, что может свидетельствовать об улучшении функции произвольного пострурального контроля пациентов, изменение нескольких стабиллометрических показателей в «Тесте Ромберга» через 10 дней может свидетельствовать об улучшении функции поддержания вертикальной позы пациентов. Для уточнения длительности сохранения достигнутых результатов и необходимости в повторных курсах лечения, достоверности полученных данных требуется проведение дальнейших исследований.

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Е. С. Новикова

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

Актуальность. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) — группа редких хронических аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний

центральной нервной системы с монофазным или рецидивирующим течением, объединенных схожей клинической симптоматикой, при этом внутри самой группы существует несколько подтипов, различающихся по патогенезу и биологическим маркерам. Несмотря на более позднее начало заболевания, инвалидизации подвергаются люди среднего возраста, работоспособные и сохранившие репродуктивную функцию. Существует ряд препаратов, зарегистрированных для лечения ЗСОНМ, серопозитивных по антителам к аквапорину-4. Терапия же для остальных вариантов ЗСОНМ назначается off-label.

Цель. Изучить динамику восстановления аффективных нарушений и качество жизни у пациентов с ЗСОНМ, получающих анти-В-клеточную терапию препаратом ритуксимаб.

Материалы и методы. Шкала тревоги и депрессии HADS, шкала градации степени усталости, опросник качества жизни SF-36.

Результаты. В исследовании приняли участие 35 пациентов с установленным диагнозом ЗСОНМ (в соответствии с критериями D.M. Wingerchuk от 2015 года), среди них было 8 человек с аквапорин-4 серопозитивным статусом, 12 человек с серонегативным статусом и 15 человек с положительными антителами к MOG, все они получали анти-В-клеточную терапию препаратом ритуксимаб. Протокол лечения представлял собой следующую схему: первый курс (индукционная терапия) — внутривенные инфузии ритуксимаба по 1000 мг в 1-й и 15-й день, второй и последующие курсы (поддерживающая терапия) — внутривенные инфузии ритуксимаба 1000 мг 1 раз в 6 месяцев. Период наблюдения составил 18 месяцев. Большинство пациентов были женского пола, соотношение мужчин и женщин — 1: 2. Возраст пациентов, получивших анти-В-клеточную терапию, на момент обращения в Московский областной центр рассеянного склероза находился в пределах от 20 до 51 года. При оценке показателя «тревога» по шкале HADS медиана до начала лечения составила 5 [4; 10] баллов и 4 [3; 11] баллов через 18 месяцев лечения ($p > 0,05$). При оценке показателя «депрессия» по шкале HADS было выявлено статистически значимое снижение через 18 месяцев использования анти-В-клеточной терапии. Медиана до начала лечения составляла 5 [4; 10] а через 18 месяцев терапии 3,5 [3; 8] ($p < 0,05$). Медиана шкалы градации степени усталости до начала терапии составила 30 [25; 52], и 21,5 [17; 36] через 18 месяцев терапии, выявлено достоверное различие между показателями в динамике ($p < 0,05$). По результатам оценки показателей опросника качества жизни SF-36, до начала терапии медиана физического и психического компонентов здоровья составляла 41,4 [35,6; 43,8] и 42,5 [35,8; 48,4], а через 18 месяцев после начала терапии 39,8 [30,7; 51,8] и 40,1 [39,2; 58] соответственно. Статистически значимого изменения на фоне терапии не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, в результате динамического наблюдения за пациентами в ходе использования анти-В-клеточной терапии, выявлены достоверные различия между показателями тестирования по шкале

градации степени усталости, на фоне терапии уменьшается степень утомляемости пациентов ($p < 0,05$), отмечается достоверное улучшение показателей по результатам оценки госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS по показателю «депрессия».

Заключение. Использование эффективных методов терапии позволяет не только стабилизировать состояние пациентов с ЗСОНМ, но и достоверно улучшить качество их жизни.

ГЛОБОИДНО-КЛЕТОЧНАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е. В. Желудевич¹, С. Л. Куликова², С. А. Лихачёв²

¹ — ООО Центр современной педиатрии, Минск, Беларусь

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

Введение. Глобoidно-клеточная лейкодиcтрофия (галактозилцерамидный липидоз, болезнь Краббе, ГКЛД) — лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся прогрессирующей демиелинизацией. Является орфанным аутоcомно-рецессивным генетическим заболеванием. В основе патогенеза ГКЛД лежит дефицит кислой гидролазы галактозилцерамидазы (GALC), которая отвечает за распад галактозилцерамидов и сфинголипидов, находящихся в миелиновых мембранах, что приводит к токсическому накоплению галактозилсфингозина в олигодендроцитах и шванновских клетках с последующим их распадом и формированием глобoidных клеток. Описаны инфантильная, ювенильная и взрослая формы болезни, среди которых младенческая форма наиболее распространённая. Дебют инфантильной формы ГКЛД наблюдается к 6 месяцам, средняя продолжительность жизни составляет от двух до четырёх лет. Лечение ГКЛД носит симптоматический характер. Используемый метод трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с ГКЛД лишь замедляет прогрессирование заболевания, даже при условии инициации терапии до появления клинических симптомов.

Цель исследования. Описать собственное клиническое наблюдение пациента с ГКЛД.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находится пациент с клинической картиной ГКЛД.

Результаты и обсуждение. Пациент М., мужского пола. Родился от 1-й беременности в сроке 279 дней. При рождении состояние удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 4150 г. В анамнезе врождённая эквиноварусная деформация правой стопы (лечение гипсованием). Рос и развивался в соответствии с возрастными нормами. В возрасте 5 месяцев появились тонические спазмы в виде отведения верхних конечностей и переразгибания

позвоночника с запрокидыванием головы (длительностью до нескольких минут), нарушение сна, регресс психического и моторного развития (перестал гулить, интересоваться игрушками, удерживать голову, переворачиваться), отмечалась гиперестезия (реагировал плачем на прикосновения, смену положения, тонические спазмы), наблюдался тетрапарез по спастическому типу с элементами экстрапирамидного.

При МРТ-исследовании головного мозга выявлено снижение плотности в режиме T1 и повышение плотности в режиме T2 от белого вещества семио-вальных центров, мозжечка, внутренней капсулы и кортикоспинальных трактов. В спинномозговой жидкости обнаружено значительное повышение белка до 1237 мг/л, цитоз 2×10^9 /л.

Принимая во внимание регресс психомоторного развития, данные ней-ровизуализации, повышение белка в ликворе, заподозрено наследственное заболевание из группы лейкодистрофий. При исследовании активности лизо-сомных ферментов в лейкоцитах обнаружено снижение активности фермента бета-галактоцереброзидазы (1,5 нмоль/ч на мг белка при норме 14–47 нмоль/ч).

Учитывая клиническую картину, наличие распространенной демиелинизации по данным МРТ-исследования и снижение активности фермента бета-галак-тоцереброзидазы выставлен диагноз: глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе), ранняя инфантильная форма с регрессом психомоторного развития, спастическим тетрапарезом, тоническими спазмами и выраженной гиперсенситизацией.

В ходе прогрессирования заболевания у пациента наблюдались продол-женный регресс психического и моторного развития, развитие частичной атрофии зрительных нервов, расходящееся косоглазие, угасание сосательного и глотательного рефлекса (с переходом на зондовое кормление), гипорефлексия с последующей арефлексией, снижение мышечного тонуса, эпизоды апноэ со снижением сатурации. В разные периоды заболевания наблюдались стереотип-ные ритмичные движения с приведением ног к животу; приступы длительной икоты в течение 4–5 часов.

В возрасте 1 года пациент имел следующий неврологический статус: окружность головы 44 см, большой и малый родничок закрыты. Масса тела 7100 г — дефицит массы тела 2 степени (масса/возраст –2,46). Низкорослость (рост/возраст –2,08). При осмотре бодрствует. На осмотр реагирует гримасой, не улыбается, не гулит, плачет тихо. На звуки не реагирует, источник шума не ищет. Предметы не захватывает. Взгляд не фиксирует, за предметом не прослеживает, движение глазных яблок плавающие. Зрачки D = S, прямая и об-ратная реакция на свет значительно снижена. Расходящееся косоглазие с двух сторон. Глазные щели равные. Лицо симметричное, голос тихий (дисфония), сосательный рефлекс отсутствует, зондовое кормление. Мышечный тонус дистон-ичен. Сухожильно-периостальные рефлексы отсутствуют с верхних и нижних

конечностей. Патологический рефлекс Бабинского с двух сторон. В положении на животе голову не приподнимает, не удерживает, не переворачивается, не садится, не ползает. Двигательная активность значительно снижена. Проба на тракцию отрицательная. Опоры на ноги нет. Получает с 6 месяцев баклофен 2 мг в сутки, габапентин 133 мг в сутки. На фоне приёма препаратов тонические спазмы отсутствуют, гиперсенситизация отсутствует.

В возрасте 10 месяцев, при попытке снижения дозировки баклофена в связи со снижением мышечного тонуса и отсутствием тонических спазмов, последние возобновились, появился постоянный плач, что потребовало возвращение к прежней дозе баклофена.

Заключение. Представленный случай демонстрирует типичные клинические проявления инфантильной формы ГКЛД. Знание точного диагноза позволяет корректно проводить симптоматическую терапию, определять прогноз и осуществлять медико-генетическое консультирование семьи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Т. М. Алексеева¹, В. В. Крючкова²

¹ — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² — ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Миастения неравномерно распределена в различных странах мира и регионах Российской Федерации, показатели распространенности варьируют от 2,17 до 32 случаев на 100 тыс. населения. Немногочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют противоречивые показатели распространенности, смертности и заболеваемости миастенией. Несмотря на преобладание среди заболевших лиц молодого возраста, в большинстве научных работ, посвященных проблеме эпидемиологии миастении, в последние годы отмечается увеличение количества больных старше 50 лет, рост числа больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте. Точные эпидемиологические сведения необходимы для планирования ресурсов системы здравоохранения, повышения диагностики и лечения миастении.

Цель исследования. Анализ клинико-эпидемиологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге для оптимизации диагностических, лечебных и диспансерных мероприятий.

Материалы и методы. В исследование были включены 376 пациентов с установленным диагнозом приобретенной аутоиммунной миастении, проживающие в Санкт-Петербурге и проходившие лечение в период с 2008 по 2017 годы в специализированных отделениях для лечения нервно-мышечных

заболеваний. Заболеваемость рассчитывали как соотношение числа впервые выявленных случаев миастении к среднегодовой численности населения, умноженное на 100000. Распространенность рассчитывали как соотношение всех больных миастенией в текущем году к среднегодовой численности населения, умноженное на 100000. Смертность рассчитывали как соотношение между количеством умерших пациентов к общей численности населения в изучаемый период времени, умноженное на 100000. Для анализа эпидемиологических показателей был применен метод стандартизации по возрасту и полу на европейской популяции (Waterhaus J. et al., 1976). Данные о половом и возрастном составе населения Санкт-Петербурга за 2008–2017 годы были получены по запросу о предоставлении официальной статистической информации в Управлении Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. Математико-статистическую обработку данных осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003–2007 («Анализ данных», «Мастер диаграмм»), и пакета программ по статистической обработке данных IBM SPSS.

Результаты. Среди включенных в исследование 376 пациентов мужчин было 33,2% ($n = 125$), женщин — 66,8% ($n = 251$). Соотношение мужчин и женщин составило 1: 2. Медиана возраста всех пациентов на момент госпитализации составила 61 год ($Q_1 - Q_3$: 47–73 г.), среди них у мужчин — 61 год ($Q_1 - Q_3$: 53–74 г.), у женщин — 62 года ($Q_1 - Q_3$: 39–73 г.) ($p = 0,08$). Медиана возраста дебюта миастении составила 58 лет ($Q_1 - Q_3$: 51,2–55,2 г.). Среди всех исследуемых, преобладали пациенты с генерализованной формой миастении — 331 человек (88,1%), глазная форма была диагностирована лишь у 45 человек (11,9%), обе формы одинаково часто встречались как у мужчин, так и женщин ($p = 0,09$).

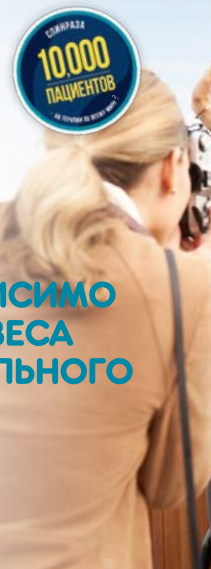
Показатель распространенности миастении в Санкт-Петербурге непрерывно увеличивался за весь период наблюдения с 3,17 в 2007 г. до 6,38 в 2017 г. на 100000 населения. В 2016 году мы зарегистрировали самую высокую общую распространенность миастении для обоих полов — 6,41 на 100000 населения, тогда как в 2008 этот показатель составил лишь 3,17 на 100000 населения.

Разброс показателя заболеваемости миастенией, стандартизованного по полу и возрасту, в Санкт-Петербурге за период с 2008 г. по 2017 г. составил от 0,17 до 0,65 на 100000 населения в год. Однозначного увеличения заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге в течение этого периода времени не выявлено ($p = 0,032$). Заболеваемость миастенией была значимо выше среди женщин ($p = 0,032$).

Анализ частоты появления того или иного симптома миастении в дебюте заболевания у пациентов разных возрастных групп показал, что только один симптом, птоз, встречался достоверно чаще у пациентов пожилого возраста — 60 лет и старше ($p = 0,027$). Остальные симптомы дебюта встречались с равной частотой у пациентов всех возрастных групп. Среди обследованных больных преобладали пациенты с умеренной слабостью мышц конечностей и туловища,

СПИПРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СМА НЕЗАВИСИМО ОТ ВОЗРАСТА, ВЕСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА³

Лорен
возраст 20 лет
СМА III типа
Получает терапию препаратом Спипраза



РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИПРАЗОЙ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СПИПРАЗА

Регистрационный номер: ЛП-005730. Торговое наименование: Спипраза. МНН: нусинерсен. Лекарственная форма: раствор для интратекального введения. Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** препарат Спипраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА) 5q. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы ультразвуковой или иные визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спипраза. При наличии клинических показаний, рекомендуется выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателя свертываемости крови и количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимуществом и риском лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны. **Способ применения и дозы:** введение препарата должно проводиться медицинскими работниками, обладающими опытом выполнения люмбальной пункции. Препарат Спипраза предназначен для интратекального введения посредством люмбальной пункции. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спипраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим дозирования: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63 (нагрузочные дозы). Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца (поддерживающие дозы). **Пропущенные или отсроченные дозы.** Если нагрузочная или поддерживающая доза отсрочена или пропущена, препарат Спипраза следует вводить в соответствии со следующей схемой:

Отсроченная или пропущенная доза	Время введения дозы
От 0 до 4 до 8 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее отсроченную поддерживающую дозу; затем Следующая поддерживающая доза вводится в первоначально запланированную дату, если эти две дозы вводятся с интервалом не менее 14 дней*
От 8 до 16 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу и затем следующую дозу через 14 дней*
От 16 до < 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите как можно ранее пропущенную дозу, затем следующую дозу через 14 дней, а затем третью дозу через 14 дней*
≥ 40 месяцев после введения последней дозы	<ul style="list-style-type: none"> Введите две нагрузочные дозы в соответствии с предписанными интервалами (дни 0, 14, 28 и 63)*

Медицинским работникам просит сообщать о любых побочных нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратиться в ООО «Джонсон & Джонсон» или к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

Инструкция по применению препарата СПИПРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спипраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 18.07.2022.
- Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/ce31eed8-8862-4bec-a637-f3c0fdee15a1>
- G. Coratti et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 13;16(1):430.

Рекламный материал.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Дата выпуска: сентябрь 2022

CP-182937

*затем, после выполнения приведенных выше рекомендаций, поддерживающую дозу следует вводить через 4 месяца после введения последней дозы и повторять ее каждые 4 месяца.

Эффективность и безопасность применения препарата Спипраза изучалась у детей в возрасте от 0 до 17 лет. Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность и безопасность нусинерсена у взрослых пациентов со СМА II и III типа. Применение у пожилых пациентов старше 65 лет, пациентов с нарушениями функций почек и печени не изучено. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением препарата Спипраза, были: головная боль, рвота и боль в спине. Нежелательные реакции, связанные с применением препарата Спипраза, приведены следующей таблицей.

Класс систем органов MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Менингит	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность**	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль* Асептический менингит	Очень часто Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота*	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине*	Очень часто

Нежелательные реакции изложены по классам систем органов и согласно категориям частоты, основанным на следующих определениях: очень часто (≥1/10); неизвестно (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно); **нежелательные реакции, которые могут быть расценены как проявления постинфекционного синдрома; *чаще, чем эпизодически; хронический и острый.

Лекарственные взаимодействия: Нусинерсен метаболизируется нуклеозидом и не является индуктором или ингибитором метаболизма, опосредованного ферментами цитохрома P450. Результаты исследований in vivo говорят о низкой вероятности взаимодействия с другими препаратами. **Условия хранения:** при температуре 2-8 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пакете) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пакете) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С, не допускается. Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдекс Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владелцем) РФ принимать сведения о нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон, Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2. Тел: +7 (495) 755-83-57; факс: +7 (495) 755-83-58.



Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2.
Контактный телефон: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58

умеренным вовлечением в процесс бульбарной мускулатуры, что соответствовало умеренной степени тяжести заболевания, классу 2А по шкале MGFA — 132 пациента (35,1%). Тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся тяжелой степенью слабости мышц конечностей и туловища, бульбарной и дыхательной мускулатуры (4А, 4В, V) встречались редко (2 пациента — 0,5%; 16 пациентов — 4,3%; 1 пациент — 0,5% соответственно). Общая доля пациентов с кризами в анамнезе составила 9% (34 пациента). Медиана возраста у данных пациентов составила 52,5 года, у пациентов без данного осложнения — 63,0 года. Установлено, что в Санкт-Петербурге кризы осложняли течение миастении более часто у пациентов молодого и среднего возраста (41,2% — 15 пациентов и 32,3% — 11 пациентов соответственно) ($p = 0,04$).

Из 376 пациентов к окончанию периода исследования умерло 52 человека (13,83%), из них 26 мужчин (50%) и 26 женщин (50%). В 3 случаях смерть наступила от осложнений, связанных с миастеническим кризом (5,8% от числа умерших, 0,8% от общего числа пациентов). Смерть остальных пациентов не была связана с миастенией и произошла в связи с декомпенсацией жизненно важных функций на фоне сопутствующих заболеваний, в подавляющем большинстве случаев в связи с патологией сердечно-сосудистой системы.

Заключение. За период с 2008 по 2017 гг. произошел рост распространённости миастении в Санкт-Петербурге за счет увеличения числа пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет, а также на фоне увеличения продолжительности жизни пациентов, что может быть связано с повышением эффективности терапии миастении. При этом однозначного роста заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге выявлено не было. Средний возраст дебюта миастении в Санкт-Петербурге оказался наиболее высоким по сравнению с данными других отечественных исследований и составил 58 лет. Осложнения миастении (миастенический криз) у пациентов в Санкт-Петербурге редко (в 5,8% случаев) становятся непосредственной причиной летального исхода, что соответствует данным других исследований (McGrogan A. et al., 2010; Somnier F. E., 1994; Grob D. et al., 2008) и демонстрирует представление о том, что миастения является корабельным заболеванием.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Ю. Н. Рушкевич, О. В. Галиевская, Н. И. Черненко, Е. Л. Осос, Т. Г. Гвищ,
С. А. Лихачев

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

Введение. Миастения гравис (МГ) — хроническое аутоиммунное заболевание из группы нервно-мышечных болезней (НМБ), клинически проявляющееся

патологической мышечной утомляемостью и суточной флюктуацией степени выраженности мышечной слабости. МГ является курабельным заболеванием с хорошим прогнозом на фоне терапии. Одним из факторов, который негативно влияет на прогноз заболевания, является дисфункция дыхательной системы вследствие слабости дыхательной мускулатуры, которая развивается у 30% пациентов МГ и является одной из основных причин смертности. Учитывая то, что часть дыхательных нарушений при НМБ протекает латентно и выявляется только при углубленном исследовании ночного сна, поиск диагностических возможностей по раннему выявлению респираторных расстройств является актуальной задачей.

Цель исследования. Выявить УЗ-характеристики структур, участвующих в акте дыхания, у пациентов с МГ.

Материалы и методы. УЗИ респираторных мышц было выполнено у 59 человек: 24 пациента с МГ и 35 пациентов без признаков нервно-мышечной патологии и поражения дыхательной системы вошли в группу сравнения.

Из пациентов МГ 8 (33%) мужчин и 16 (67%) женщин, медиана возраста составила 48,5 [33,5; 62,5] лет. По классификации MGFA: 1 класс тяжести — 5 (21%) пациентов, 2а класс тяжести — 3 (12,3%) пациента, 2б класс тяжести — 5 (21%) пациентов, 3а класс тяжести — 1 (4,1%) пациент, 3б класс тяжести — 7 (29,3%) пациентов, 4а класс тяжести — 1 (4,1%) пациент, 4б класс тяжести — 1 (4,1%) пациент, 1 (4,1%) пациентка в состоянии компенсации. Группу контроля составили 35 человек (12 (34%) мужчин и 23 (66%) женщины). Медиана возраста составила 47 [32; 57] лет. Группы соответствовали по возрасту ($U, p = 0,62$) и полу ($\chi^2, p = 1,0$).

В группе МГ 5 (21%) пациентов из 24 предъявляли жалобы на затруднение дыхания, появление одышки при нагрузке, затруднение дыхания по утрам. Ме частоты дыхания составила 17,0 [17,0; 17,0] дыханий в минуту. Клинически признаки нарушения дыхания выявлены у 1 (4,2%) из 24 пациентов в виде увеличения частоты дыхания при нагрузке (разговоре).

Диагностика проводилась в положении пациента лёжа на спине с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц и конвексного датчика 2–5 МГц в 2D-режиме и M-режиме. Все измерения проводились справа и слева, при спокойном и глубоком дыхании. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакетов прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение. При сравнении результатов УЗ-исследования в группе МГ значения всех параметров (толщины диафрагмы, амплитуды движения диафрагмы, величины межреберных промежутков, дыхательной подвижности почек и коэффициента утолщения диафрагмы) были ниже, чем в группе контроля. Отмечено значимое снижение амплитуды движения диафрагмы при глубоком дыхании справа ($U, p < 0,05$) и величины межреберных промежутков при глубоком дыхании слева ($U, p < 0,05$), а также коэффициента

утолщения диафрагмы слева ($U, p < 0,05$). Снижение остальных УЗ-параметров не значимо ($U, p > 0,05$).

Значимое изменение УЗ-параметров при МГ выявлено при возросшей нагрузке (в виде глубокого дыхания) на респираторные мышцы: снизилась амплитуда движения диафрагмы при глубоком дыхании справа ($U, p = 0,04$) и уменьшилась величина межреберных промежутков в конце глубокого вдоха слева ($U, p = 0,03$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии латентной слабости респираторных мышц при МГ и объясняют предрасположенность к развитию дисфункции дыхательных мышц. Изменения УЗ-параметров выявлены среди группы пациентов, клинический осмотр которых выявил признаки респираторной дисфункции только у 1 (4,2%) пациента.

Таким образом, УЗИ, являясь неинвазивным, доступным, легко воспроизводимым и недорогим методом исследования, дает более полную информацию о состоянии респираторной системы. Разработка методики УЗИ дыхательных мышц требуется для дальнейшего широкого практического применения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПОСТКОРОНАВИРУСНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ ГРАВИС

П. Ш. Исабекова, Т. М. Алексеева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ) пациенты с аутоиммунными нервно-мышечными заболеваниями подверглись более высокому риску декомпенсации состояния. Миастения гравис (МГ) — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, которое может быть фактором риска развития более тяжелой формы COVID-19 из-за патогенетической терапии иммуносупрессивными препаратами, исходной слабости дыхательной мускулатуры и приема препаратов для лечения COVID-19. По данным исследований в качестве наиболее важных предикторов тяжелого течения COVID-19 у пациентов с МГ были декомпенсация МГ с наличием слабости дыхательной мускулатуры, длительный прием кортикостероидов, пожилой возраст и онкоанамнез. Однако некоторые исследователи сообщали о том, что заболеваемость и исходы COVID-19 у пациентов с МГ не отличались от таковых в общей популяции, а иммуносупрессивная терапия может играть защитную роль, снижая выраженность иммунного ответа и риск развития воспалительного цитокинового шторма. Таким образом, нет научного консенсуса по вопросу о взаимовлиянии МГ и инфекции COVID-19.

Цель исследования. Изучить влияние новой коронавирусной инфекции

COVID-19 на течение МГ и посткоронавирусные неврологические осложнения у пациентов с миастенией.

Материалы и методы. В исследование были включены 46 пациентов (средний возраст $43,69 \pm 2,26$ года) с установленным диагнозом аутоиммунной миастении, которые наблюдались амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» в период с 2020 по 2022 год. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа — это пациенты с МГ, которые перенесли инфекцию COVID-19 в указанный период. В качестве сравнения использовали группу пациентов с МГ, которые не болели COVID-19 в этот период. Анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica, различия считались значимыми при $p < 0,005$.

Результаты. Из 46 пациентов с МГ было 39 женщин и 7 мужчин (средний возраст $42,92 \pm 2,54$ года и $46 \pm 4,31$ лет соответственно). Средний возраст дебюта составил $35,20 \pm 2,73$ лет, средний стаж заболевания — $8,42 \pm 1,07$ лет. По степени тяжести согласно классификации MGFA, пациенты разделились следующим образом: I — 2 (4,35%), II A — 24 (52,17%), II B — 3 (6,52%), III A — 10 (21,74%), III B — 7 (15,22%). Первую группу пациентов, перенесших НКИ, составил 31 человек (67,39%), вторую — 15 пациентов (32,61%). По классификации MGFA наблюдали следующее распределение у переболевших НКИ пациентов: I — 1 (3,22%), II A — 20 (64,52%), II B — 2 (6,45%), III A — 5 (16,13%), III B — 3 (9,68%). Большинство пациентов 1-й группы перенесли НКИ легкой степени тяжести (36; 67,75%), меньшая часть — средней степени тяжести (9; 29,03%) и у 1 пациента (3,22%) наблюдали тяжелую степень НКИ. Госпитализация потребовалась 6 пациентам. Среди переболевших НКИ 15 пациентов (48,39%) принимали во время заболевания глюкокортикостероиды, что значительным образом не повлияло на тяжесть течения НКИ ($p = 0,1$), 5 пациентов (16,13%) принимали цитостатики, что также не повлияло на тяжесть НКИ ($p = 0,14$). По шкале MGFA тяжесть течения миастении не менялась после перенесенного COVID-19. Только 5 пациентам (16,13%) после перенесенной НКИ потребовались изменения в схеме лечения миастении (увеличение дозы калимина). 15 (32,61%) пациентов из общей выборки (8 в первой группе, 7 во второй, $p = 0,243$) имели сопутствующие хронические заболевания (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания), которые не оказали значимого влияния на тяжесть течения НКИ. Среди симптомов посткоронавирусного синдрома выявили гипосмию (6; 19,35%), депрессию (6; 19,35%), апатию (5; 16,13%), нарушение памяти (3; 9,68%), артериальную гипотензию (2; 6,45%), головную боль (1; 3,23%). Малая часть пациентов с миастенией была вакцинирована (9; 19,57%), 6 пациентов в первой группе, 3 — во второй, поэтому оценить влияние вакцинации не представилось возможным.

Заключение. Исследование показало, что иммуносупрессивная терапия не является фактором риска для инфекции SARS-CoV-2, однако глюкокортикосте-

роидные и цитостатические препараты принимала небольшая часть пациентов среди переболевших. Интересно, что ни у одного из пациентов не было ухудшения тяжести миастении после COVID-19 по классификации MGFA. Важно отметить, что ни один пациент в исследуемой группе не умер из-за COVID-19, не находился на ИВЛ, и ни одному пациенту не пришлось прекращать иммуносупрессивную терапию или менять ее схему во время заболевания. Оценить влияние вакцинации на заболеваемость не представляется возможным из-за малого числа вакцинированных пациентов. По данным литературы тяжелая форма COVID-19 развивалась только у пациентов с выраженными бульбарными и дыхательными нарушениями (класс MGFA \geq IV). В нашей выборке преобладали пациенты с компенсированной МГ без выраженных бульбарных и дыхательных нарушений. Требуется продолжать набор пациентов для получения более точных выводов о влиянии НКИ на течение МГ.

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИЕЙ

С. И. Дедаев, Ю. Э. Лесс, Д. А. Тумуров

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

Введение. Диабетическая невропатия (ДН) является частым осложнением сахарного диабета (СД) и независимым прогностическим фактором развития вегетативных нарушений (Scheinberg N. et al., 2016; Balcioğlu A. S. et al., 2015). При этом 80% случаев ДН приходится на дистальную симметричную сенсорную и сенсомоторную полиневропатию (ДПН). Компрессионные невропатии являются локальными формами ДН и широко представлены у больных сахарным диабетом (Tesfayes S. et al., 2010). Синдром запястного канала (СЗК) является самой распространенной мононевропатией у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. 14–25% случаев СЗК при СД протекают бессимптомно, являясь случайной находкой при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) (Padua L. et al., 2017). В основе патофизиологии вегетативных расстройств у больных с СД лежит автономная невропатия, которая характеризуется ранней и диссеминированной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы. Более того, это ведет не только к ухудшению качества жизни, но и к повышению заболеваемости и смертности больных СД (Tesfayes S. et al., 2010). Ранний скрининг ДН является клинически важным, особенно для стратификации риска и прогноза течения заболевания, а также для ранней коррекции целей терапии СД. Целью данного исследования является определение нейрофизиологических особенностей вегетативных нарушений у пациентов с ДН.

Материалы и методы. Было обследовано 198 пациентов с СД 2 типа. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились клинический неврологический осмотр и стандартное электронейромиографическое исследование (ЭНМГ). Увеличение терминальной моторной латентности по п. medianus > 3,8 мс, одновременно со снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам срединного нерва < 50 м/с расценивалось в качестве электрофизиологического критерия наличия СЗК (Kimura J. et al., 2001). Оценка вегетативной нервной системы производилась с помощью анализа временной области вариабельности сердечного ритма (ВСР) и опросника COMPASS-31. Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты. ЭНМГ — изменения соответствовали выбранному критерию СЗК у 87 больных (из них, у 45 с 2-х сторон) — 1 группа, что составило 43,9% от всей группы пациентов с СД 2 типа. В то же время, клинические проявления СЗК встречались у 41 больного или у 20,7% от всех обследованных. 2-ю группу исследования составили 111 (56,1%) пациентов без клинических и ЭНМГ-признаков СЗК. Показатели ВСР значительно различались между группами. Параметр SDRR, отражающий все долговременные компоненты и циркадные ритмы, был ниже у пациентов с СЗК. Значение RMSSD, которое отражает преимущественно парасимпатическую активность, было также значительно ниже у пациентов с СЗК. Различия были найдены в показателях COMPASS-31. Пациенты из группы 1 имели достоверно более высокие значения по шкале COMPASS-31, чем пациенты из группы 2 (χ^2 Пирсона, $p = 0,00$). У пациентов 1 группы, у которых отмечалось сочетание СЗК с клиническими и электрофизиологическими признаками ДПН, показатели ВСР были достоверно ниже, чем у пациентов с СЗК без признаков ДПН.

Заключение. Согласно настоящему исследованию, СЗК у пациентов с СД тесно связан с вегетативной дисфункцией, но при сочетании с ДПН это может быть признаком значительно более серьезного течения СД. С клинической и практической точки зрения этот факт означает, что пациентам с СЗК или с ДПН, сочетающейся с СЗК, требуется периодический скрининг вегетативной дисфункции, чтобы получить объективную оценку автономной невропатии.

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ, СЕНСОРНЫЙ ДЕФИЦИТ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

С. И. Дедаев, Ю. Э. Лесс, Д. А. Тумуров

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

Введение. Синдром запястного канала (СЗК) является наиболее распространенной формой компрессионной невропатии. Распространенность СЗК варьирует от 6,3 до 11,7% и зависит от критериев постановки диагноза (Padua L. et al., 2016). Распространенность СЗК среди женщин выше в 3 раза, так Becker и соавт. определили, что женский пол и возраст от 41 до 60 лет являются отдельными факторами риска развития СЗК (Becker J. et al., 2002). Клиническая картина представлена парестезиями, болью и онемением в зоне иннервации срединного нерва на кисти. В большинстве случаев первыми в патологический процесс вовлекаются чувствительные волокна, что сопровождается сенсорными нарушениями и болевым синдромом. Характерно, что болевой синдром не является классическим проявлением СЗК, пациенты чаще жалуются на сенсорные расстройства (Latinovic R. et al., 2006; Meys V. et al., 2011; Hameso A. et al., 2017). В большинстве случаев первыми в патологический процесс вовлекаются чувствительные волокна, что сопровождается сенсорными нарушениями и болевым синдромом. Идентификация типа боли и понимание патофизиологических механизмов являются важными для определения терапевтических подходов и выбора рациональной медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Цель. Целью данной работы было выявление частоты встречаемости нейропатической боли при синдроме запястного канала (СЗК) с выделением нейрофизиологических особенностей болевой формы СЗК.

Материал и методы. В период с мая 2021 по апрель 2022 года было обследовано 102 пациента с инструментально верифицированным СЗК. Все пациенты были осмотрены неврологом с детальным исследованием поверхностных и глубоких видов чувствительности в конечностях, собирался анамнез боли. Оценивалась интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), заполнялись опросник нейропатической боли DN4. Пациентам проводилось стандартное электронейромиографическое исследование (ЭНМГ) нервов верхних конечности, исследовались терминальная латентность, амплитуда М-ответа и скорость распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным и моторным волокнам срединного и локтевого нервов. Увеличение терминальной моторной латентности > 3,8 мс, одновременно со снижением СРВ по сенсорным волокнам срединного нерва < 50 м/с расценивалось в качестве электрофизиологического критерия наличия СЗК.

Для статистической обработки данных использован пакет прикладных ста-

тистических программ. Хи-квадрат использовался для сравнения качественных переменных. Для сравнения количественных данных применялся критерий Манна — Уитни. Статистически значимым считался показатель $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст обследованных больных составил $54,14 \pm 6,9$ лет. При ЭНМГ-исследовании, электрофизиологические признаки невропатии срединного нерва были подтверждены у всех 102 пациентов. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений. Первую подгруппу составили 33 пациента с болью в зоне иннервации срединного нерва. Во вторую подгруппу вошли 69 больных с клиническими проявлениями СЗК в виде преобладания сенсорных нарушений, при отсутствии жалоб на боль. Средняя длительность болевого синдрома в 1 подгруппе составила $6,4 \pm 2,2$ месяцев, а интенсивность боли на момент осмотра $5,4 \pm 1,1$ балла по ВАШ. У пациентов, с сенсорными нарушениями, сопровождавшимися болью, вопросник DN4 подтвердил наличие нейропатической боли (средний балл составил $5,5 \pm 1,1$). ЭНМГ-параметры срединного и локтевого нервов значимо не различались в 2 выделенных подгруппах.

Выводы. В настоящей работе болевая форма СЗК отмечалась с частотой 32%. Преобладающий тип боли при СЗК — нейропатический. ЭНМГ-параметры у больных с болевой формой СЗК значимо не отличались от пациентов с безболевым синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Д. А. Тумуров, С.И. Дедаев

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

Введение. Синдром запястного канала (СЗК) является самой распространенной мононевропатией у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. 14–25% случаев СЗК при СД протекают бессимптомно, являясь случайной находкой при проведении электронейромиографии (ЭНМГ) (Padua L. et al., 2017; Duck P. J. et al., 1992). В большинстве случаев первыми в патологический процесс вовлекаются чувствительные волокна, что сопровождается сенсорными нарушениями и болевым синдромом. Характерно, что болевой синдром не является классическим проявлением СЗК, пациенты чаще жалуются на сенсорные расстройства. В то же время, сведения о существовании прогностических факторов возникновения боли и клинических проявлений при СЗК на фоне СД противоречивы (Aboonq M. S. et al., 2015; Duckworth A. D. et al., 2013). Целью работы было выявление частоты встречаемости болевой формы СЗК на фоне

СД 2 типа, с выделением характерного паттерна ЭНМГ-изменений, а также определение прогностических факторов, приводящих к возникновению боли.

Материал и методы. Было обследовано 198 пациентов с СД 2 типа. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась стандартная ЭНМГ. Увеличение терминальной моторной латентности по n. medianus > 3,8 мс, одновременно со снижением СРВ по сенсорным волокнам срединного нерва < 50 м/с расценивалось в качестве электрофизиологического критерия наличия СЗК (Perkins В. А. et al., 2002).

Больные с жалобами на боль и/или сенсорные симптомы в руке заполняли вопросник PainDETECT.

Результаты. ЭНМГ-изменения соответствовали выбранному критерию СЗК у 87 больных (из них, у 45 с 2-х сторон), что составило 43,9% от всей группы пациентов с СД 2 типа. В то же время, клинические проявления СЗК встречались у 41 больного или у 20,7% от всех обследованных. Пациенты с ЭНМГ-изменениями (таб. 1), характерными для СЗК были разделены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений. Первую подгруппу составили пациенты без клинических проявлений СЗК. Во вторую подгруппу вошли пациенты с клиническими проявлениями СЗК в виде преобладания сенсорных нарушений, при отсутствии жалоб на боль. Третью подгруппу составили пациенты, у которых сенсорные нарушения сопровождались болью.

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов с ЭНМГ-признаками СЗК

Параметр	Без клинических проявлений	Сенсорные нарушения	Сенсорные нарушения + боль	Достоверность
n = 87	46	27	14	
Возраст, лет	63,6 ± 8,5	63,2 ± 8,4	61,7 ± 7,7	p > 0,05
Мужчин, n (%)	8 (17,3%)	7 (25%)	2 (14,2%)	p > 0,05
Длительность диабета, лет	9,7 ± 6,7	8,74 ± 6,19	9,3 ± 7,28	p > 0,05
Индекс массы тела, кг/см ²	31,56 ± 6,17	32,3 ± 6,52	32,2 ± 5,06	p > 0,05
Симптом Тиннеля, n (%)	3 (6,52%)	19 (70%)	12 (85%)	p < 0,05
Нарушения чувствительности в кистях рук, n (%)	0	17 (62,9%)	13 (92,8%)	p < 0,05
Hb1ac, %	7,4 ± 1,1	6,51 ± 0,94	7,5 ± 1,27	p > 0,05
ЭНМГ-признаки ДПН, n (%)	14 (30%)	10 (37%)	6 (42%)	p > 0,05

У пациентов 2-й подгруппы вопросник PainDETECT не подтвердил наличие нейропатической боли (средний балл составил $9,71 \pm 2,89$). У пациентов 3-й подгруппы, нейропатический тип боли был подтвержден с помощью вопросника PainDETECT в 93% случаев.

Не было выявлено достоверных различий в 3 выделенных подгруппах в зависимости от параметров ЭНМГ — латентности и амплитуды М-ответа, СРВ по моторным и сенсорным волокнам.

Выводы. В настоящей работе ЭНМГ-признаки СЗК на фоне СД 2 типа отмечались с частотой 43,9%, при этом у 20,7% пациентов СЗК проявлялся клинически. Болевой синдром, вызванный СЗК, встречался с частотой 7% среди всех больных с СД 2 типа, не имел специфического ЭНМГ-паттерна и носил преимущественно нейропатический характер. Паттерн боли и сенсорных расстройств при СЗК на фоне СД определяется не клинико-демографическими характеристиками заболевания и тяжестью его течения, а, вероятнее всего, обусловлен степенью повреждения тонких волокон срединного нерва.

ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНО-ПУНКТУРНОЙ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА КАМПТОКОРМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАПИРАМИДНЫМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

С. А. Лихачев, С. А. Миронов

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

Введение. В клинике экстрапирамидных заболеваний камптокормия (КК) является трудно поддающимся коррекции синдромом, длительное прогрессирование которого приводит, в первую очередь, к патологическим изменениям в костно-мышечной системе и, как следствие, к формированию вторичного миофасциального болевого синдрома (МФБС). Также существование данного синдрома отражается на эмоционально-психическом состоянии пациента, что также ведет к утяжелению болезни, снижению качества жизни.

Аппаратно-пунктурная противоболевая терапия (АПП-терапия) — инновационный аппаратный метод лечения миофасциального болевого синдрома, осуществляемый посредством использования полуавтоматического-противоболевого аппарата (ППА-01) с внутримышечным введением раствора лекарственного средства, содержащего смесь толперизона (миорелаксанта центрального действия) и лидокаина.

Цель. Показать результаты применения АПП-терапии при коррекции КК у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, опираясь на изменение интенсивности вторичного МФБС и степени тораколумбальной флексии.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 18 пациентов с КК,

которым наряду со стандартным консервативным лечением (миорелаксанты, мануальная и физиотерапия) проводились сеансы АПП-терапии. В описанной группе было 4 пациента, у которых выраженность КК нарастала при феномене истощения дозы.

Для клинической оценки степени выраженности КК использовалось гониометрическое измерение степени тораколюмбальной флексии, рассчитываемой как угол между вертикальной плоскостью и плоскостью, проходящей через край акромиона. Как правило, КК считают переднюю флексию, превышающую угол наклона 45°.

Каждому пациенту было проведено 3 сеанса АПП-терапии с перерывом в один день, эффект от проведенного сеанса оценивался на следующий день после проведенной процедуры. Воздействие производилось в треугольниках мышечной боли (ТМБ), расположенных на задней поверхности спины, причем наибольшее количество триггерных точек было обнаружено в ТМБ, расположенных «крест-накрест».

Применяя данный метод в лечении пациентов с КК, мы пытались уменьшить влияние вторичного МФБС на позную установку туловища пациента и качество жизни.

Результаты. В ходе наблюдения за пациентами установлено:

1. Уменьшение скованности и болевого синдрома в поясничном и грудном отделах позвоночника отмечалось у 15 (83,3%) из 18 пациентов.
2. Снизилась зависимость выраженности КК от феномена истощения дозы.
3. Увеличился объем движений в позвоночнике с 70–90° относительно вертикальной оси до 30° без опоры на ходунки или трость, при опоре пациенты смогли удерживать позу с наклоном кпереди примерно 15° относительно вертикальной оси.

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ ЦЕРВИКОКРАНИАЛГИИ И ШУМА В УШАХ

А. Р. Гиляева¹, Г. И. Сафиуллина², С. Б. Мосихин²

¹ — ГАУЗ Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия

² — Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Казань, Россия

Введение. Шум в ушах, головная боль, а также боль в шее являются распространёнными патологическими состояниями в человеческой популяции. В литературе описывается их частое сочетание.

Чаще всего шум в ушах диагностируется у пациентов с мигренью (Langguth B., 2017) и с головной болью напряжения (Bessa R. B., 2021). Авторами также выяв-

лена взаимосвязь между дегенеративно-дистрофическими изменениями III–VI позвонков шейного отдела позвоночника, напряжением мышц разгибателей шеи и интенсивностью тиннитуса (Koning H. M., 2021). Вероятно, краниалгии, цервикалгии и шум в ушах имеют в своей основе схожие патогенетические механизмы возникновения, что объединяет данные расстройства.

Цель исследования. Изучить клинические характеристики шума в ушах у пациентов с краниалгией, цервикалгией.

Материал и методы исследования. Были обследованы 128 человек (94 женщины и 34 мужчины), средний возраст которых составил $48,1 \pm 9,3$ лет. Все пациенты предъявляли жалобы на шум в ушах или в голове.

Были проведены: изучение анамнеза, неврологический и отоневрологический осмотры, оценка боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка степени выраженности тиннитуса по психоакустическому опроснику (tinnitus handicap inventory (ТНИ)), оценка реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) по тесту Спилбергера — Ханина, тональная аудиометрия. Головные боли дифференцировались по международной классификации головных болей 2018 года.

Были исключены пациенты с заболеваниями наружного и среднего уха, с органической патологией нервной системы (опухоли, перенесенные ишемические и геморрагические инсульты, последствия черепно-мозговых травм и травм позвоночника), с системным головокружением, с объективным, тимпанальным, вестибулярным, контралатеральным тиннитусом, с дисфункцией слуховой трубы.

Все пациенты были разделены на три подгруппы: I — пациенты с краниалгией (45 человек), II — пациенты с цервикалгией (37 человек), III — пациенты без болевого синдрома (46 пациентов).

Результаты исследований. Всех участников беспокоил шум в ушах или голове разной степени выраженности. Возникновение данного симптома большинство испытуемых связывало преимущественно со стрессовыми факторами (39%, $n = 50$).

У 35,1% ($n = 45$) пациентов были отмечены периодически возникающие головные боли; у 38,2% ($n = 49$) — боли в области шеи, из них 9,3% ($n = 12$) предъявляли жалобы как на боль в шее, так и на головную боль; у 1,5% пациентов ($n = 3$) регистрировались боли в области височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

В ходе клинического исследования у 72% ($n = 90$) обследованных была выявлена рассеянная микроочаговая симптоматика.

Значения боли по визуально-аналоговой шкале составили $5,6 \pm 0,5$ балла у пациентов с цервикалгией и $5,7 \pm 1,1$ балла — у пациентов с краниалгией.

Среди всех пациентов с краниалгией головная боль напряжения встречалась в 55,5% ($n = 25$), мигрень — в 15,5% ($n = 7$), цервикогенная головная боль — в 22,2% ($n = 10$), головная боль, связанная с артериальной гипертензией — в 13,3% ($n = 6$), головная боль, связанная с травмой головы — в 8,8% ($n = 4$), лекарственно-

индуцированная головная боль — в 2,2% (n = 1), головная боль, обусловленная болью в ВНЧС — в 2,2% (n = 1) наблюдений.

Выявлено, что модуляция тиннитуса (изменение интенсивности шума при двигательных манёврах) у пациентов с цервикалгией чаще возникала при поворотах головы, встречном сопротивлении головой рукам врача (39,2%), у пациентов с краниалгией при поворотах головы (35,7%) и при пальпации мышц (28,5%).

У пациентов без болевого синдрома тиннитус чаще менял свои характеристики при движении челюстью по сравнению с пациентами с болевым синдромом (42%; $\chi^2 = 0,4$; $p < 0,05$). Отмечено, что у данных пациентов отсутствовала модуляция тиннитуса при движении головой (0%; $\chi^2 = 0,42$; $p < 0,05$).

Средние значения по опроснику ТНІ у пациентов с цервикалгией составили 42 (34; 60) балла, с краниалгией — 52 (34; 68) балла, что соответствовало 3 степени выраженности шума в ушах. Тогда как у пациентов без болевого синдрома степень отягощенности была ниже и составила 24 (18; 39) балла ($p < 0,05$).

Результаты теста Спилбергера — Ханина продемонстрировали наличие умеренной реактивной и высокой личностной тревожности у пациентов с цервикалгией и краниалгией. Значения реактивной и личностной тревожности у пациентов с цервикалгией составили 2 (24; 38) и 50 (34; 53), у пациентов с краниалгией — 30 (28; 41) и 54 (45; 55) балла соответственно. Пациенты без болевого синдрома имели низкую РТ (27 (20; 35) балла) ($p < 0,05$) и умеренную ЛТ (41 (34; 50) балла).

При аудиометрическом обследовании у 43% (n = 55) пациентов была выявлена сенсоневральная тугоухость различной степени выраженности. Тугоухость одинаково часто встречалась у пациентов с наличием болевого синдрома и без него.

Заключение. Головная боль у пациентов с тиннитусом встречалась в 35,1% случаев, боль в шее — в 38,2% наблюдений. Чаще всего у данной категории пациентов отмечалась головная боль напряжения. Клинические характеристики шума в ушах при краниалгии и цервикалгии не имели значимых различий. В то же время наличие болевого синдрома влияло на интенсивность и модуляцию тиннитуса.

Вероятно, при головной боли и цервикалгии в патогенезе тиннитуса участвуют структуры тригеминоцервикального комплекса, что поддерживает реализацию шума в ушах. Таким образом, все пациенты с тиннитусом должны быть обследованы на наличие головной боли, боли в области шеи для определения терапевтической тактики.

ГЛАВА V.
ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

ПОГРАНИЧНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КАК ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЁННОГО COVID-19

Р. Г. Акжигитов, И. И. Дачевская, М. С. Зинчук

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

Последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуются сложным симптомокомплексом, включающим широкий спектр психоневрологических признаков, симптомов, синдромов и расстройств. Данные проявления могут начинаться как во время самой инфекции, так и *de novo* после того, как наступило выздоровление. Воздействие на психическую и неврологическую сферы возникают как вследствие непосредственно вирусной инфекции, так и следующих за ней нарушений регуляции иммунного ответа и/или микроциркуляции.

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты, продолжительности, течения и факторов риска, связанных с развитием постковидных психоневрологических расстройств у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Всего анкетировано и опрошено по шкалам депрессии Бека и тревожности Спилбергера — Ханина 2678 пациентов, перенесших COVID-19. Из них подробное обследование с помощью Международного нейропсихиатрического интервью MINI и тестов на оценку когнитивных функций прошли 1424 пациента, имевшие подтверждённый депрессивный эпизод.

Результаты. Предварительный анализ данных показал широкую распространённость сохраняющихся или впервые возникших психоневрологических симптомов после перенесённого COVID-19 среди пациентов с различными непсихотическими психическими расстройствами. Больные продолжали испытывать выраженную слабость, сниженное настроение, затруднения концентрации внимания, снижение памяти и т.д., что в совокупности сохраняло их временную нетрудоспособность и не позволяло полноценно вернуться к повседневной активности и труду. В ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ с учетом рекомендаций ВОЗ был разработан специализированный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий наряду с фармакотерапией широкий спектр нелекарственных воздействий — психотерапию, специализированную релаксационную гимнастику с элементами авторской методики «Нейрофитнес», рефлексотерапию, физиотерапию и другие методики, что обеспечивало неизменно высокий уровень оказываемой медицинской помощи данному контингенту больных с высокими результатами эффективности и восстановления трудоспособности больных.

Выводы. Вследствие широкомасштабной вакцинации в Москве выработан коллективный иммунитет, благодаря которому число случаев с тяжелым течением COVID-19 неуклонно снижается. Тем не менее, востребованность в специализированном лечении по поводу последствий COVID-19 остается высокой,

так как их развитие не находится в прямой зависимости от тяжести инфекции и часто встречается в том числе у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме и даже бессимптомно. Исследование в настоящее время продолжается.

СУИЦИДАЛЬНЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ТЕКУЩИМ ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ И ЕГО СВЯЗЬ С ПЕРЕНЕСЁННЫМ COVID-19

**М. С. Зинчук, Ю. Е. Брызгалова, Е. А. Святская, С. Б. Попова,
Н. И. Войнова, М. А. Терентьева, Р. Г. Акжигитов**

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

Цель. Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на психическое здоровье людей по всему миру. Эксперты в области самоповреждающего поведения предполагали увеличение числа суицидов с самого начала пандемии. Помимо социальных факторов, непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на некоторые биологические процессы (например, ренин-ангиотензиновую систему, никотиновые рецепторы, центральное и системное воспаление) может способствовать развитию суицидального поведения. По некоторым данным, пациенты с большим депрессивным расстройством, перенесшие COVID-19, могут иметь более высокий уровень суицидальности. Целью нашего исследования было оценить распространённость суицидального риска среди пациентов, госпитализированных по поводу большого депрессивного расстройства в период пандемии COVID-19, и связь данного риска с перенесённым COVID-19.

Методы. В период с 29 декабря 2020 года по 29 декабря 2021 года мы проводили сплошной набор пациентов с лабораторно подтверждённым перенесённым COVID-19 из числа поступающих в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Пациенты без клинически выраженных когнитивных нарушений проходили структурированное интервью по Краткому международному нейропсихиатрическому опроснику MINI, который включал в себя модуль суицидальности, а также заполняли шкалу депрессии Бека, шкалы тревожности Спилбергера и анкету с вопросами о перенесённом COVID-19 и демографическими данными. Сравнительный анализ качественных переменных мы проводили методом Хи-квадрат Пирсона, количественных — с помощью критерия Манна – Уитни. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини – Хохберга путем коррекции критического уровня значимости. При проведении мультивариантного анализа проводилось построение обобщенной линейной модели с включением переменных, показавших свою значимость в унивариантном анализе.

Результаты. За указанный период было осмотрено 6757 пациентов. На основании результатов MINI диагноз большого депрессивного расстройства был поставлен 1605 пациентам (23,74%, средний возраст $46,9 \pm 15,1$ лет, 1256

женщин). Среди них 844 пациента перенесли новую коронавирусную инфекцию (625 пациентов перенесли симптомно, при этом у 501 пациента выявлены признаки «долгого» COVID-19). Среди пациентов с большим депрессивным расстройством 17,76% (95% доверительный интервал 15,97–19,70%) имели серьёзный средний/тяжёлый суицидальный риск по данным MINI. Факторами, связанными с суицидальным риском, по данным мультивариантного анализа, были возраст ($\eta^2 = 0,1178$, $p < 0,001$), несуйцидальное самоповреждающее поведение в анамнезе ($0,0905$, $p < 0,001$), высокие баллы шкал депрессии Бека ($\eta^2 = 0,0479$, $p < 0,001$) и ситуативной тревоги Спилбергера ($\eta^2 = 0,002$, $p = 0,03$), но не факт перенесённого COVID-19. Пациенты, перенесшие COVID-19 и имевшие серьёзный суицидальный риск, были значительно моложе и перенесли COVID-19 в домашних условиях. Мультивариантный анализ подтвердил значимость фактора возраста ($\eta^2 = 0,0727$, $p < 0,001$). Наличие конкретных симптомов в остром периоде болезни, время после перенесённой коронавирусной инфекции, а также наличие симптомов «долгого» COVID-19 не были связаны с суицидальным риском.

Заключение. Представленность суицидального риска среди пациентов с большим депрессивным расстройством в период пандемии COVID-19 оказалась ниже по сравнению с показателями до начала пандемии. Предикторами суицидального риска были молодой возраст, высокие баллы шкал ситуативной тревоги и депрессии, а также несуйцидальное самоповреждающее поведение в анамнезе. Мы не обнаружили связи суицидального риска с перенесённым COVID-19.

УРОВЕНЬ ТРЕВОГИ И ПРЕДУБЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД COVID-19

С. Б. Попова, Н. И. Войнова, А. Г. Герсамяя, Р. Г. Акжигитов

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

Цель. В период пандемии COVID-19 различные исследования выявили рост числа тревожных, депрессивных и связанных со стрессом психических расстройств среди населения. Целью нашего исследования было оценить уровень тревоги, а также отношение к заболеванию COVID-19 и методам борьбы с пандемией среди пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и участниками без психических расстройств.

Методы. Исследование было выполнено в дизайне случай-контроль с соотношением 1: 4 в период обязательной самоизоляции в Москве в апреле 2020 года. Мы проводили сплошной набор пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, поступающих в ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. С целью набора

контрольной группы мы опрашивали дистанционным способом (на площадках социальных сетей и популярных Российских онлайн-ресурсов) сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев, никогда ранее не обращавшихся за психиатрической помощью. Всем участникам исследования предлагали заполнить специально разработанный опросник, который состоял из нескольких блоков с вопросами, касающихся социодемографических данных, влияния пандемии на ежедневную активность, когнитивных и поведенческих паттернов, появившихся с начала пандемии. Ответы оценивались по 4-балльной шкале Ликерта. Для оценки уровня тревоги мы использовали шкалы личностной и ситуативной тревоги Спилбергера в адаптации Ханина. Сравнительный анализ качественных величин мы проводили с помощью метода Хи-квадрат, количественных — с помощью критерия Манна — Уитни. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Полностью опросник и шкалы заполнили 355 человек: 71 пациент с непсихотическими психическими расстройствами и 284 здоровых участника. Средний возраст участников исследования составил 42,1 года со стандартным отклонением 12,5 лет, женщины составили 70%. Среди пациентов с непсихотическими психическими расстройствами был выше уровень личностной тревоги ($52,14 \pm 11,28$ vs $42,45 \pm 9,87$, $p < 0,001$), при этом уровень ситуативной тревоги не различался между участниками исследования. Лица с психическими расстройствами значительно чаще высказывали опасения и озабоченность по поводу негативных последствий пандемии на их жизнь ($p = 0,025$), выражали большую уверенность в появлении симптомов COVID-19 в случае заражения ($p = 0,017$) и тяжёлого течения заболевания ($p = 0,004$), демонстрировали субоптимальную приверженность мерам профилактики ($p < 0,001$), были недовольны количеством поступающей информации о COVID-19 ($p < 0,001$) и переживали из-за возможности стать жертвой домашнего насилия ($p < 0,001$).

Заключение. Лица с непсихотическими психическими расстройствами имели более высокий уровень личностной тревоги и были склонны к развитию комплекса дезадаптивных предубеждений в отношении пандемии. Предубеждения в совокупности с недостатком информации о коронавирусной инфекции могут приводить к неправильному пониманию и пренебрежению рекомендациями по мерам профилактики инфекции. Образовательные мероприятия и кампании по вакцинации должны учитывать данные особенности категории пациентов с непсихотическими психическими расстройствами.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВЕГЕТАТИВНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОГО COVID-19

Ю. Е. Брызгалова, Д. В. Журавлёв

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

Цель. Ряд публикаций свидетельствует о том, что у некоторых пациентов после перенесённого COVID-19 может возникать вегетативная дисфункция. При этом пациенты психоневрологического профиля также склонны к развитию симптомов нарушения работы автономной нервной системы. Целью нашего исследования было оценить распространённость вегетативных симптомов среди пациентов с непсихотическими психическими расстройствами после перенесённого COVID-19.

Методы. С февраля 2021 года по январь 2022 года мы проводили сплошной набор пациентов с лабораторно подтверждённым перенесённым COVID-19 из числа поступающих в ГБУЗ НПЦ им. Соловьёва ДЗМ. Включённых в исследование пациентов мы просили заполнить анкету о перенесённом заболевании. Анкета содержала среди прочего шесть вопросов о наличии симптомов, возникших после заболевания COVID-19 и отражающих нарушение вегетативной регуляции в пяти доменах: ортостатическая непереносимость и обмороки, изменения потоотделения, диарея, нарушения мочеиспускания, фотосенситивность.

Результаты. Анкету заполнили 2053 пациента (1583 женщины, 470 мужчин, средний возраст 55 лет со стандартным отклонением 16,5 лет). Из них 1175 пациентов отметили наличие как минимум одного вегетативного симптома (57,2%). В частности, 538 пациентов сообщили о наличии головокружения в вертикальном положении (26,2%) и 53 — о наличии обмороков (2,58%), 712 пациентов указали на изменения потоотделения (34,7%), 115 пациентов — на наличие диареи (5,6%), 267 пациентов — на проблемы с мочеиспусканием (13%), 350 сообщили о повышенной чувствительности глаз к свету (17,1%).

Заключение. Вегетативные симптомы присутствовали у 57% пациентов психоневрологического профиля, перенесших COVID-19. Наиболее распространёнными постковидными вегетативными симптомами были нарушения потоотделения и ортостатическая непереносимость.

ПРИЗНАКИ АФФЕКТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В КАРТИНЕ ПОСТКОРОНАВИРУСНОГО СИНДРОМА

А. Г. Михеева, М. П. Топузова, Т. М. Алексеева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В структуре посткоронавирусного синдрома, который на фоне пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) получил повсеместное распространение, довольно часто встречаются неврологические нарушения.

Цель исследования. Изучить распространённость и особенности аффективных и эмоциональных нарушений в структуре посткоронавирусного синдрома.

Материалы и методы. В исследование вошёл 91 человек (38 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 24 до 84 лет (средний возраст: 58,7 лет). 78% пациентов (71 человек) во время острого периода COVID-19 проходили стационарное лечение на базе лечебно-реабилитационного комплекса НМИЦ им. В. А. Алмазова. Во время амбулаторного приёма сбор анамнеза проводился с помощью специально разработанного нами опросника, дополнительно проводился анализ электронных историй болезни в системе qMS и выписных эпикризов. Для оценки когнитивных функций использовали опросники MoCA, MMSE, FAB; для выявления признаков тревоги и депрессии — опросники BDI, HADS, шкалу апатии Starskein; для оценки усталости — FIS, FSS; для выявления нарушений сна — FIRST, ESS, PSQI, ISI; для оценки качества жизни — EQ5D (КЖ). Оценку неврологического статуса проводили по стандартной методике. Статистический анализ проводили в IBM SPSS Statistics.

Результаты. Медиана выздоровления составляла 7 месяцев. В исследуемой группе 71,4% (65 пациентов из 91) имели проявления посткоронавирусного синдрома. Признаки психоэмоциональных нарушений наблюдались в 50,8% случаев (33 из 65). При этом среди них наиболее часто встречались апатия (78,7% — 26 человек), тревожность (66,7% — 22 человека) и усталость (60,6% — 20 человек). Признаки депрессии были выявлены у 36,3% пациентов (12 человек). Стоит отметить, что ретроспективно пациенты исследуемой группы не отмечали у себя каких-либо признаков аффективных или эмоциональных нарушений до COVID-19. У 7 пациентов (21,2%), во время тестирования выявили снижение когнитивных функций. У 48,5% пациентов (16 из 33) обнаружили нарушения сна в виде инсомнии, однако ретроспективно у 56,2% (9 человек из 16) подобные нарушения отмечались до заболевания COVID-19. Установлено, что риск развития аффективных и эмоциональных нарушений в посткоронавирусном периоде возрастает при наличии в остром периоде COVID-19 признаков тревоги и депрессии (субъективно) в 2,8 раза; нарушений сна — в 2,7 раза; гипо- или аносмии — в 2 раза; гипо- или агевзии — в 1,8 раз. Выявлена прямая взаимосвязь

между развитием признаков депрессии и усталостью, согласно данным BDI, FIS и FSS ($r_s = 0,711$; $r_s = 0,453$), признаков депрессии и тревоги ($r_s = 0,366$), усталостью и апатией ($r_s = 0,350$). Наличие тревожности повышало риск развития инсомнии ($r_s = 0,683$). Выявлено, что при наличии вышеописанных нарушений снижается КЖ, вследствие негативного влияния длительно сохраняющейся усталости и развития депрессивных нарушений. Средний балл по шкале EQ5D в исследуемой группе составил $8,308 \pm 1,32$.

Заключение. Различные проявления аффективных нарушений, развивающихся после перенесённого COVID-19, тесно связаны между собой, усугубляя проявления друг друга. Кроме того, необходимо помнить, что нарушения сна, наличие признаков тревоги и депрессии, гипо-/аносмия, а также гипо-/агевзия в остром периоде COVID-19 являются факторами риска развития данных нарушений в картине посткоронавирусного синдрома. Раннее выявление и лечение таких расстройств с привлечением, при необходимости, психотерапевтов и психиатров позволит улучшить КЖ и сохранить трудоспособность пациентов.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Г. С. Рахимбаева, Г. Т. Ишанходжаева, Н. И. Асомова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

После перенесенного COVID-19, у детей возможно развитие различных неврологических последствий, которые длятся от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначального выздоровления. По результатам многих исследования, среди детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, когнитивные нарушения выявлялись у 1/4 пациентов, несмотря на отсутствие в анамнезе когнитивных расстройств. COVID-19 может вызвать когнитивные нарушения, которые могут развиваться в различные сроки от момента заболевания и сохраняться неопределенное время.

Цель. Целью нашего исследования явилась нейропсихологическая оценка когнитивной дисфункции у детей с COVID-19 ассоциированной энцефалопатией.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 68 детей, анамнестически перенесших COVID-19, осложненный энцефалопатией. Из них 33 мальчиков и 35 девочек. Нейропсихологическая оценка уровня вербального и невербального интеллекта проводилась с помощью теста Векслера для детей. Детям были проведены 8 субтестов теста Векслера: 4 вербальных и 4 невербальных.

Результаты исследования. При проведении нейропсихологического исследования у детей с постковидной энцефалопатией все дети справились с субтестами как вербального, так и невербального характера.

При выполнении заданий вербального характера 79% детей справились с первой попытки, тогда как 31% детей имели затруднения при выполнении, и им требовалось некоторое время для освоения вопросов и сосредоточивания в ответах, что удлиняло время выполнения заданий и вызывало истощение внимания. Нейропсихологическая оценка уровня вербального интеллекта согласно тесту Векслера для детей показала, что уровень интеллектуальной осведомленности и словарный запас ($13,45 \pm 0,95$ и $10,08 \pm 0,82$ (в контрольной группе соответственно $16,53 \pm 0,67$ и $13,23 \pm 0,71$)) не колеблются в значительных диапазонах в сравнении с детьми контрольной группы, что свидетельствовало о нормальном уровне понятийного и конкретного мышления, тогда как уровень показателей понятливости и сходства был ниже в сравнении с контрольной группой. Данный показатель может свидетельствовать о некотором снижении уровня абстрактно-логического мышления. Показатели субтестов «Сходство» и «Повторение Цифр» имели статистически значимые различия по сравнению с данными контрольной группы, составляя $11,32 \pm 0,65$ (в контрольной группе $18,45 \pm 0,27$) и $9,12 \pm 0,48$ (в контрольной группе $19,78 \pm 0,51$). Данные показатели субтестов свидетельствовали о расстройстве активного внимания в виде рассеянности.

Показатели невербальной интеллектуальной деятельности также имели различия. С заданиями невербальных субтестов справились все дети, а с первой попытки — 65% испытуемых детей. Особые затруднения при выполнении заданий наблюдались в субтестах «Кубики Кооса» и «Складывание фигур». С 1-й попытки с заданиями справились менее 50% обследуемых детей. Данные значения свидетельствовали о нарушении конструктивного мышления и пассивности детей в образно-пространственных мыслительных процессах. В показателях субтестов «Лабиринты» и «Недостающие детали» статистически значимые различия с данными контрольной группы были незначительными. Данный результат может свидетельствовать о сохранении зрительной памяти и внимания.

Выводы. У детей с COVID-19 ассоциированной энцефалопатией интеллектуальные способности снижаются в большей степени за счет ухудшения невербального восприятия, при этом отмечаются проявления в виде пассивности поведения и мыслительных процессов, инертности конструктивного мышления и сниженного абстрактного мышления. Характеристика интеллектуальной активности у детей с COVID-19 ассоциированной энцефалопатией может служить критерием дальнейшей коррекционной психореабилитации и неврологического подхода к лекарственной терапии данной категории больных.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПЫТОМ ОДНОПОЛЫХ ОТНОШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СУИЦИДАЛЬНОЙ ИДЕАЦИЕЙ

М. С. Зинчук¹, Е. А. Святская¹, Г. В. Кустов¹, А. С. Аведисова^{1,2}

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

² — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Согласно исследованиям, проведённым на отличающихся этнокультуральных выборках, негетеросексуальные люди имеют более высокий, по сравнению с общей популяцией, риск развития неблагоприятных исходов в сфере здоровья, включая психическое здоровье. Суицидальное и несуйцидальное самоповреждающее поведение представляет собой комплексный феномен, в генезе которого принимают участие множество генетических, биологических, средовых факторов. В некоторых исследованиях отмечались более высокие уровни суицидальности среди лиц с опытом однополых отношений по сравнению с теми кто не имел такого опыта. Согласно недавним исследованиям, люди с психическими расстройствами, имевшие опыт однополых отношений (ООО), чаще практикуют различное самоповреждающее поведение. Данный феномен может быть следствием «стигмы меньшинства» или «двойной стигмы» (психическое расстройство и негетеросексуальность). В таком случае, выраженность суицидальности у лиц с опытом однополых отношений будет неодинакова в различных странах, находясь в прямо пропорциональной связи с доминированием в конкретном обществе гетеронормативной идеологии. На текущий момент большинство проведённых в данной области исследований было выполнено в странах с высоким уровнем дохода и высокой толерантностью общества к проявлениям альтернативной сексуальной и гендерной идентичности. Такое положение вещей затрудняет тестирование гипотезы о значении стигмы для развития суицидальности в данной популяции, а также затрудняет формирование адекватной потребностям конкретного общества системы медицинской помощи. В настоящее время существует дефицит исследований, посвящённых изучению суицидальности у лиц с ООО в Российской Федерации.

Цель. Целью исследования было изучение факторов, ассоциированных с ООО, у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (НППР) и суицидальными мыслями (СМ), проживающими в городе Москве.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования на базе ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ было проведено исследование «случай-контроль»: 92 женщины с НППР и СМ (средний возраст 24,83 (6,5) года), имевшие однополый опыт в течение жизни, сравнивались со 138 аналогичными пациентками (средний возраст — 24,94 (6,69) года), не имевшими гомосексуального опыта. Все пациенты прошли структурированное интервью «Интервью о суицидаль-

ных мыслях и поведении» (SITBI), а также полуструктурированное интервью, разработанное непосредственно для целей исследования, предназначенное для сбора информации о демографических, биографических, клинических и поведенческих характеристиках участников исследования. В качестве статистических методов были использованы точный критерий Манна — Уитни, Фишера и хи-квадрат Пирсона.

Результаты. Различий между группами по возрасту, уровню образования, семейному положению, семейному анамнезу суицидального поведения, перенесенным травмирующим событиями и нарушениям пищевого поведения в течение жизни выявлено не было ($p > 0,05$). Среди пациентов с ООО значимо большее число имели несуицидальные самоповреждения (НССП) у близких родственников (6,5% vs 18,5%, $p = 0,006$), были неудовлетворены стилем воспитания (73,2% vs 89%, $p = 0,004$), чаще вступали в незащищенные сексуальные контакты с малознакомыми партнёрами (1,4% vs 13%, $p < 0,001$), чаще имели более 10 сексуальных партнеров на протяжении жизни (10,9% vs 8%, $p = 0,001$), участвовали в групповых сексуальных практиках (6,5% vs 43,5%, $p = 0,001$), перенесли сексуальное насилие (26,1% vs 56,5%, $p < 0,001$), имели опыт употребления наркотических веществ (48,6% vs 68,5%, $p = 0,004$), курили никотинсодержащие субстанции (54,3% vs 71,7%, $p = 0,008$), имели пирсинг (31,2% vs 52,2%, $p = 0,002$), татуировки (39,1% vs 63%, $p = 0,001$) и татуировки, скрывающие шрамы (2,9% vs 21,7%, $p = 0,001$), а также тяжелые бодимодификации (7,2% vs 16,3%, $p = 0,031$). Наличие суицидального плана в течение жизни (47,1% vs 69,6%, $p = 0,001$), суицидальных попыток в течение жизни (37% vs 62%, $p < 0,001$), а также НССП (67,4% vs 83,7%, $p = 0,009$) также значительно чаще встречались у людей с ООО.

Обсуждение и выводы. Было обнаружено, что ряд таких факторов суицидального риска более распространен у людей с ООО. У них чаще выявлялась отягощенная по НССП наследственность, дисгармоничный стиль воспитания, рискованное сексуальное поведение, опыт употребления запрещенных психоактивных веществ, курение никотиносодержащих веществ, а также нанесение татуировок, пирсинга и телесных модификаций. Гомосексуальный опыт у лиц с непсихотическими психическими расстройствами оказался связан с повышенным риском развития НССП, разработки суицидального плана и суицидальной попытки. Выявленные особенности пациентов с ООО позволяют рекомендовать выделение их в отдельную категорию при разработке программ превенции и профилактики суицидального поведения.

СНИЖЕНИЕ ВОСПРИЯТИЯ БОЛИ ПРИ НАНЕСЕНИИ САМОПОВРЕЖДЕНИЙ

Е. А. Святская¹, Е. В. Пашнин¹, С. Б. Попова¹, Н. И. Войнова¹,
А. С. Аведисова^{1,2}

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

² — ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Лица, наносящие себе несуицидальные самоповреждения (НССП), подвержены риску суицида из-за приобретенной способности к суициду. Эпизод НССП в прошлом является значимым предиктором будущей суицидальной попытки, превышающим по прогностической ценности даже суицидальную идеацию. Привыкание к физической боли, связанной с НССП, уменьшает страх смерти и со временем повышает переносимость боли. Согласно самонаблюдениям пациентов с НССП, некоторые из них могут достичь эмоционального облегчения после самоповреждения, не испытывая при этом физической боли при его нанесении. Проведенные ранее исследования также показали, что у лиц, наносящих себе самоповреждения, болевой порог и переносимость боли выше, чем у тех, кто их не наносит. Другой недавний систематический обзор показал, что у тех, кто наносит себе самоповреждения без суицидальных намерений, повышен порог болевой чувствительности, а также выше переносимость боли. На сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных восприятию боли у лиц с НССП. Одно из таких исследований продемонстрировало, что люди с пограничным расстройством личности и НССП в анамнезе имеют значительно более высокий болевой порог и переносимость боли, чем контрольная группа. До сих пор остается неясной связь между нечувствительностью к боли во время НССП и демографическими, клиническими и самоповреждающими характеристиками тех, кто наносит себе НССП. Нашей целью было исследовать эти ассоциации у пациентов с НССП и непсихотическими психическими расстройствами (НППР).

Пациенты и методы. Из когорты, состоящей из 236 последовательно набранных стационарных пациентов с непсихотическими психическими расстройствами (НППР) и НССП, 23 человека ответили отрицательно на вопрос: «Испытываете ли вы физическую боль во время самоповреждения?». Контрольная группа состояла из 46 пациентов той же группы, сопоставимых по полу и возрасту (–1 год), которые сообщили о том, что испытывают боль во время нанесения самоповреждений. Демографические, поведенческие и клинические данные были собраны с использованием регистрационной карты, разработанной специально для этого исследования.

Средний возраст всей выборки (N = 69) составил 24,5 (8,66) года, из них 64 (92,8%) женщины. Группы не различались по гендерной идентификации, уровню

образования, занятости, семейному положению, подверженности травмирующим событиям, сексуальной ориентации и аддиктивному профилю (все: $p > 0,05$).

Значительно больше пациентов со сниженным восприятием боли при НССП имели модификации тела (5 (21,7%) против 2 (4,3%); $p = 0,037$), но без различий в наличии тагуировок и пирсинга. Различий в психиатрических диагнозах по МКБ-10 не было, за исключением расстройств личности, которые чаще встречались у пациентов со сниженным восприятием боли (11 (47,8%) против 8 (17,4%); $p=0,011$).

Группы имели сходные аутоагрессивные мысли и профиль поведения, за исключением суицидальных мыслей в течение жизни, которые значительно чаще встречались у тех, кто чувствовал боль во время НССП (20 (87,0%) против 46 (100%); $p = 0,034$).

Обсуждение. Связь между экстремальной модификацией тела и НССП соответствует данным, полученным из ранее опубликованных исследований. Снижение болевой чувствительности, вероятно, облегчает выполнение болезненных модификаций тела. Наши результаты согласуются с данными о более высоком болевом пороге у лиц с расстройством личности [8]. Наши результаты также согласуются с гипотезой Schmahl и Baumgartner, которые предположили, что у некоторых людей с пограничным расстройством личности НССП влияет на эмоциональное состояние за счет ритуальности и вида крови, а не из-за болезненности самого опыта. Более того, у некоторых людей стрессовые ситуации могут привести к усилению диссоциации и снижению болевой чувствительности во время НССП. Вопреки нашим ожиданиям, отсутствие боли при НССП не было значимым фактором перехода от суицидальных мыслей к попыткам, а наоборот являлось защитным фактором возникновения суицидальных мыслей.

Выводы. В зависимости от ощущения боли при самоповреждении пациентов с НССП можно разделить на две подгруппы. Те, кто не чувствует боли, с большей вероятностью имеют расстройство личности и менее склонны к суицидальным мыслям, что является крайне важным при разработке терапевтического подхода.

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И АУТОАГРЕССИЕЙ

Г. В. Кустов, С. Б. Попова, М. С. Зинчук

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

Расстройства пищевого поведения (РПП) являются одними из наиболее распространенных психических расстройств, которые приводят к быстрой инвалидизации. В общей популяции их распространенность может достигать

25%, при этом у 30% РПП носят персистирующий характер. РПП редко протекают изолированно и более чем в 70% случаев сочетаются с другими психическими расстройствами как, например, аффективные, личностные, химические аддикции и пр. Результаты исследований свидетельствуют о пятикратном повышении риска преждевременной смерти лиц с РПП, при этом смерть в результате суицида занимает одну из лидирующих позиций. Согласно трехфакторной модели, переменные, ассоциированные с суицидальным поведением, разделяются на предрасполагающие к суицидальной идеации и вовлеченные в переход от идеации к суицидальной попытке. К последним относят множественную психиатрическую коморбидность и несуицидальные самоповреждения (НССП). В настоящее время в России сохраняется дефицит данных о роли РПП в переходе от суицидальной идеации к попытке и факторах, связанных с этим переходом у лиц с непсихотическими психическими расстройствами (НПР).

Цель. Выявить факторы, ассоциированные с расстройствами пищевого поведения у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и аутоагрессивным поведением.

Материалы и методы. Критериями включения являлись установленный при рождении женский пол, возраст от 18 до 40 лет, наличие НПР и аутоагрессивного поведения в течение жизни. Оценка суицидальности и НССП проводилась с помощью структурированного интервью «Самоповреждающие мысли и поведение» (Self-Injurious Thoughts and Behavior Interview — SITBI). После проведения психиатрического интервью участники были разделены на 2 группы по принципу наличия или отсутствия РПП. В качестве статистических методов использовались Хи-квадрат и U-образный критерий Манна — Уитни.

Результаты. В исследование были включены 272 пациентки, средний возраст составил $24,1 \pm 6,2$ года. Средний возраст пациенток с РПП составил $23,0 \pm 5,5$ года, без РПП — $25,0 \pm 6,7$ лет. Средний возраст дебюта РПП составил $16,9 \pm 3,5$ лет; нервной анорексии $17,4 \pm 3,8$ лет (min 12, max 29), нервной булимии $17,6 \pm 4,1$ лет (min 13, max 35), смешанного типа $16,2 \pm 2,7$ лет (min 12, max 26).

В группе с РПП пациентки значимо чаще имели татуировки (50% vs 31% $p = 0,007$) и пирсинг (47% vs 33,4%, $p = 0,007$), также они чаще курили (75,6% vs 59%, $p = 0,004$). В анамнезе в группе сравнения чаще был эпизод сексуального насилия (41,5% vs 29,5%, $p = 0,04$), более ранний возраст начала половой жизни ($16,8 \pm 2,3$ лет vs $17,2 \pm 2,3$ лет, $p = 0,01$) и опыт группового секса (20,3% vs 11,4%, $p = 0,01$), при этом у них реже были дети (8,1% vs 18,8%, $p = 0,01$).

В группе с РПП был более ранний возраст появления суицидальной идеации ($14,4 \pm 4,8$ лет vs $16,1 \pm 5,9$ лет $p = 0,005$), чаще составлялся суицидальный план в течение жизни (67,2% vs 51%, $p = 0,007$) и совершалась суицидальная попытка в течение жизни (54,9% vs 40,3%, $p = 0,016$); также они в большем проценте наносили НССП (88% vs 60%, $p < 0,0001$), имели более ранний возраст начала НССП ($14,5 \pm 4,2$ vs $15,7 \pm 3,6$, $p = 0,007$) и высокую вероятность НССП в будущем (34,6%

и 19,1%, $p = 0,025$), при этом за последние 12 месяцев по сравнению со второй группой они реже составляли суицидальный план (60,2% и 76,3%, $p = 0,03$).

В группе сравнения чаще обращались за психиатрической помощью до 18 лет (24,4% и 17,4%, $p = 0,026$), средний возраст обращения за психиатрической помощью был ниже, чем в контрольной группе ($20,3 \pm 4,9$ и $21,9 \pm 6,6$, $p = 0,01$).

Выводы. Наличие татуировок и пирсинга, курение, травматический опыт, рискованное сексуальное поведение, ранний возраст начала НССП и суицидальной идеации, наличие суицидальных попыток и более ранний возраст обращения за психиатрической помощью ассоциированы с РПП у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами и аутоагрессивным поведением.

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Ю. Э. Лесс, Д. А. Тумуров, С. И. Дедаев

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

Введение. Синдром запястного канала (СЗК) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний периферической нервной системы, сопровождающихся болью (Padua L. et al., 2017). Морфологический субстрат СЗК представлен компрессией срединного нерва на уровне запястного канала. Клиническая картина представлена парестезиями, нейропатической болью и онемением в зоне иннервации срединного нерва на кисти. В исследованиях, посвященных изучению боли, была выделена роль непсихотических психических расстройств (НППР) в развитии хронического болевого синдрома при СЗК (Jerosch-Herold C. et al., 2017). Длительно текущий болевой синдром крайне часто сопровождается развитием ряда устойчивых психопатологических нарушений (Lerman S. F. et al., 2015; Bair M. J. et al., 2008; McWilliams L.A. et al., 2004). Однако, несмотря на все успехи современной нейрофизиологии, патофизиологические основы такой ассоциации до сих пор вызывают множество вопросов. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о взаимосвязи хронического болевого синдрома и психопатологических состояний не только на психологическом и поведенческом, но и на нейробиологическом уровне, что опосредовано главным образом сложными нейромедиаторными механизмами (Lee M. et al., 2015; Taylor A. N.W. et al., 2015). Целью настоящего исследования было изучение особенностей нейропатического болевого синдрома у пациентов с НППР.

Материал и методы. В период с января 2021 по март 2022 года было обследовано 105 пациентов с НППР и с симптомами СЗК, находившихся на стационарном лечении в НППЦ им. З. П. Соловьева. Все пациенты были осмотрены

психиатром и неврологом с детальным исследованием поверхностных и глубоких видов чувствительности в конечностях, собирался анамнез боли, проводилась оценка психологического состояния, с помощью шкал Бека, Спилбергера, Гамильтона. Оценивалась интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), заполнялся опросник нейропатической боли DN4. Пациентам проводилось стандартное электронейромиографическое исследование нервов верхних конечности. Увеличение терминальной моторной латентности $> 3,8$ мс, одновременно со снижением скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам срединного нерва < 50 м/с рассматривалось в качестве ЭНМГ-критерия наличия СЗК.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных больных составил $59,1 \pm 5,2$ года. При ЭНМГ-исследовании, электрофизиологические признаки невропатии срединного нерва были подтверждены у 99 больных. У остальных 6 пациентов электрофизиологических признаков СЗК не было выявлено. Пациенты с ЭНМГ-изменениями, характерными для СЗК были разделены на подгруппы в зависимости от клинических проявлений. Первую подгруппу составили пациенты с болью в зоне иннервации срединного нерва ($n = 21$), во вторую подгруппу вошли 78 пациентов с клиническими проявлениями СЗК в виде преобладания сенсорных нарушений, при отсутствии жалоб на боль. Интенсивность боли в 1 подгруппе составила $5,0 \pm 1,1$ балла по ВАШ. У всех пациентов 1 подгруппы вопросник DN4 подтвердил наличие нейропатической боли (средний балл составил $5,1 \pm 1,3$).

Не было выявлено достоверных различий в 2 выделенных подгруппах в зависимости от пола, возраста, фармакотерапии, длительности заболевания, данных психологического тестирования (шкалы Бека, Спилбергера, Гамильтона), атрофии мышц тенара и ЭНМГ-изменений. Была выявлена статистически значимая средняя положительная корреляция между значением шкалы ситуационной тревоги Спилбергера и продолжительностью ($r = 0,525$; $p < 0,001$ (коэффициент Спирмена)) и интенсивностью болевого синдрома по ВАШ ($r = 0,613$; $p < 0,001$ (коэффициент Спирмена)).

Выводы. В настоящей работе болевая форма СЗК отмечалась с частотой 21,2% среди пациентов с НППР и инструментально верифицированным диагнозом СЗК. Болевой синдром при СЗК не имеет специфического ЭНМГ-паттерна и носит нейропатический характер. Выраженность и длительность боли при СЗК положительно коррелирует с уровнем тревоги. Паттерн боли при СЗК, вероятнее всего, обусловлен степенью повреждения тонких нервных волокон с включением в процесс механизмов центральной сенситизации и функциональной реорганизации коры головного мозга.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ДЕПРЕССИЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

О. В. Глеб, С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха

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

Введение. Хронической мигрени (ХМ) часто сопутствуют такие психоэмоциональные коморбидные состояния, как депрессия и тревога, что значительно снижает качество жизни пациента и влияет на эффективность проводимого лечения. У пациентов с ХМ по сравнению с эпизодической мигренью симптомы депрессии, тревоги и хронические болевые расстройства выявляются чаще и выражены в большей степени.

Цель. Изучить влияние высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) на качество жизни пациентов с ХМ и на течение депрессивного коморбидного расстройства.

Материалы и методы. Лечение проводилось 17 пациентам с хронической мигренью с сопутствующими симптомами депрессии на аппарате «Нейро-МС», позволяющем работать в терапевтическом режиме рТМС. Средний возраст — $39,5 \pm 9,9$ лет (все пациенты были правши). Кольцевидный койл располагался над левым полушарием в области дорсолатеральной префронтальной коры. Параметры стимуляции: частота — 20 Гц, сеанс — 10 трейнов, продолжительность трейна — 5 с, интервал между трейнами — 20 с. Лечение составляло 10 сеансов. До и через 4 недели после лечения пациенты самостоятельно заполняли опросники: шкала депрессии Бека с баллом выше 14; тест по оценке влияния головной боли (Headache impact test — НИТ-6) с определением четырех степеней воздействия на повседневную активность (легкое воздействие, показатели — 36–49 баллов; умеренное воздействие — 50–55; существенное влияние — 56–59; тяжелое воздействие — 60–78); индекс ВПГБ — время, потерянное из-за головной боли (индекс НАЛТ). По результатам устанавливаются 4 стадии воздействия головной боли на качество жизни пациента: ст. I (0–5) — минимальное или нечастое воздействие головной боли; ст. II (6–10) — легкое или нечастое воздействие; ст. III (11–20) — среднее воздействие; ст. IV (20+) — сильное воздействие.

Результаты. По шкале депрессии Бека до лечения рТМС было установлено наличие легкой депрессии у 10 пациентов (средний балл 16 [14; 17]), после лечения средний балл — 13 [11; 14], и умеренной депрессии у 7 исследованных пациентов (средний балл 24 [22; 27]), после лечения: 19 [17; 20]) ($p < 0,05$). Среднее значение индекса НИТ-6 у обследованной группы пациентов до лечения рТМС составило 64 [62; 65], что соответствует тяжелому воздействию на повседневную активность. При этом у 10 пациентов (58,8%) отмечалось тяжелое воздействие, у 4 пациентов (23,5%) — существенное, у 3 пациента (17,7%) — умеренное влияние.

После лечения: среднее значение индекса НГТ-6 составило 52 [50; 54] — умеренное влияние на повседневную активность ($p < 0,05$). До курса лечения рТМС индекс HALT составил 25,9, что соответствует сильному воздействию на качество жизни пациента, после инъекции — 11,9 (среднее воздействие) ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные показывают, что использование высокочастотной рТМС над область дорсолатеральной префронтальной коры слева у правшей позволяет значительно снизить клинические проявления депрессии и улучшить качество жизни пациентов с ХМ. Необходимо дальнейшее исследование на большем количестве пациентов с целью подбора оптимальных параметров рТМС при ХМ с коморбидным состоянием в форме депрессии.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ НАРКОТИЧЕСКИМ АБСТИНЕНТНЫМ СИНДРОМОМ

Н. Ю. Кипятков¹, Н. А. Беляева², Е. Ю. Павловская^{1,2}

¹ — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² — СПб ГБУЗ Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Сегодня наркомания поистине считается одной из самых важных социальных и медицинских проблем. Употребление наркотических препаратов приводит к формированию целой группы полиорганной патологии, в том числе с поражением центральной нервной системы. Известно, что у беременной женщины, страдающей наркоманией, формирующаяся центральная нервная система плода также испытывает патологическое воздействие наркотиков, особенно если это воздействие происходит на ранних сроках. Сферы применения ЭЭГ в настоящее время всё более расширяются: с одной стороны исследование биоэлектрической активности мозга неинвазивно и легко выполняемо, аппаратура для ЭЭГ производится в России и не требует больших вложений бюджета, с другой стороны постепенное накопление и интерпретация нейрофизиологических данных существенно расширяют сферу применения ЭЭГ, изначально разработанной для диагностики эпилепсии.

Материалы и методы. На базе отделения реанимации новорожденных ДГБ № 17 для полной оценки биоэлектрической активности мозга проводился ЭЭГ-мониторинг с регистрацией отдельно ЭЭГ бодрствования и ЭЭГ сна. Такой двухступенчатый подход позволяет на наш взгляд максимально оценить зрелость ЦНС. По международной схеме «10–20» записывались 8 биполярных отведений, оцениваемых как визуальным анализом в программе WinEEG, так и с помощью подсчета спектральной мощности в основных частотных диапазонах ЭЭГ. В нашей работе сравнивалась группа детей в возрасте до 2 месяцев, проходивших лечение

в ДГБ № 17 с различной соматической патологией (группа контроля — 23 записи) с группой детей в том же возрастном периоде (основная группа — 18 записей), из анамнеза которых было известно, что их матери употребляли наркотические вещества во время беременности.

Результаты. 1. В основной группе обследованных с помощью ЭЭГ фиксировались транзиторные неонатальные паттерны, не свойственные в нормальных условиях детям такого возраста. Мы зарегистрировали у детей основной группы ЭЭГ-графоэлементы, характерные для более раннего гестационного возраста: в частности у детей 35–36 недель регистрировались разряды тета-волн в затылочной области (12 испытуемых в основной группе, 5 испытуемых к контрольной); у доношенных детей «дельта-щетки» в большом количестве относительно их гестационного возраста (16 испытуемых в основной группе, 2 в контрольной). С помощью компьютерной ЭЭГ в рамках выполнения спектрального анализа отмечается существенное смещение спектральной мощности в более медленный дельта-диапазон (в группе контроля 24 ± 14 , в основной 76 ± 12).

2. Мы отмечаем существенное увеличение продолжительности межвысвечных интервалов «race alternant» в NREM фазе сна (до 2 часов 41 секунды) в основной группе испытуемых.

3. В процессе регистрации ЭЭГ у 5 детей из основной группы отмечались эпизодические повторяющиеся вспышки острых волн с М-образным искажением вершины волны при клиническом отсутствии судорог в сочетании с амплитудной депрессией (не выше 20 мкВ) активности в фоне.

Выводы. Изучение биоэлектрической активности с помощью ЭЭГ в неонатальном периоде прежде всего позволяет ответить на вопрос о степени зрелости головного мозга для соответствующего гестационного возраста. В структуре неврологической патологии у недоношенных новорожденных и/или детей, требующих госпитализации в отделения перинатального профиля, изменения на ЭЭГ, как правило, касаются не эпилептической природы, а являются показателем задержки или нарушения нейрофизиологического формирования головного мозга. В процессе сбора материала по теме нашей работы мы пришли к выводу, что, во-первых, в группе детей с наркотическим абстинентным синдромом отмечаются специфические изменения, имеющие неблагоприятный прогноз, и, во-вторых, изменения, обусловленные задержкой формирования биоритмики мозга на ЭЭГ, проявляющиеся несоответствием нейрофизиологических показателей с гестационным возрастом, более выражены в основной группе по сравнению с группой контроля.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ УПРАВЛЯЮЩИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

О. О. Мартынова, В. В. Захаров

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины, Москва, Россия

Болезнь Альцгеймера и хроническое цереброваскулярное заболевание — две самые распространенные причины деменции в мире. Как известно, деменции предшествуют стадии недементных когнитивных нарушений (субъективные, легкие, умеренные). Характерными ранними проявлениями сосудистых когнитивных расстройств (СКР) являются нарушение внимания (НВ) и управляющих функций (УФ). Знание особенностей СКР на ранних стадиях имеет важное практическое значение, так как это позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию.

Цель исследования. Определить качественные особенности нарушения УФ при СКР.

Материалы и методы. Обследовано 37 пациентов (26 женщин, 11 мужчин, средний возраст составил $71,86 \pm 7,04$, среднее количество лет образования $15,24 \pm 1,92$) с диагнозом ХИМ и с жалобами на когнитивное снижение. Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое и расширенное нейропсихологическое обследование — МоСА тест, тест рисования часов, тест «12 слов», ТМТ (А и В), тест символично-цифрового кодирования (ТСЦК), тест Струпа, тест на зрительную память Бентона, тест ориентации линий, сокращенный вариант Бостонского теста называния (40 изображений), ЕХИТ-25, шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала ситуационной и личностной тревоги Спилберга — Ханина (ШСХ) с количественной оценкой полученных результатов. После проведения нейропсихологического тестирования все пациенты по степени выраженности когнитивных нарушений (КР) были разделены на 2 группы: 1-я группа с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН) (средний балл по МоСА тесту < 26) и 2-я группа с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) (средний балл по МоСА тесту ≥ 26). Пациенты с субъективными когнитивными нарушениями были исключены из исследования.

Результаты. У всех пациентов достоверными центральными когнитивными симптомами были нарушения УФ и внимания. В группе ЛКН доминировало НВ (ТСЦК среднее количество символов — 31 за 1,5 мин) и снижение когнитивного контроля (СКК) (время выполнения теста Струпа В — 20 с, теста Струпа — 40 с). В группе с УКН также преобладали НВ и СКК, но с некоторым возрастанием степени выраженности симптомов (ТСЦК 29 за 1,5 мин; время выполнения теста Струпа В — 20 с, теста Струпа — 40 с), кроме того в структуре нарушения УФ

было выявлено снижение интеллектуальной гибкости (средняя время выполнения ТМТ А — 44 с, ТМТ В — 137 с), что не отмечалось в группе ЛКН. В группе пациентов с ЛКН и в группе пациентов УКН прослеживалась достоверная ($p < 0,05$) корреляционная зависимость (КЗ) между ухудшением результата ТСЦК и увеличением временем выполнения теста Струпа (часть В и С) и ТМТ (часть В) соответственно.

Кроме того, СКР сопутствуют эмоциональные нарушения тревожного спектра, что подтверждается статистически достоверной ($p < 0,05$) КЗ между низким результатом МоСА теста и повышенным уровнем личностной тревоги по ШСХ. Достоверно значимых нарушений памяти, речи, а также зрительно-пространственных нарушений не было выявлено.

Выводы. В результате проведенного исследования у пациентов с СКР доминируют нарушения внимания и УФ. Среди качественных особенностей нарушения УФ преобладает снижение уровня когнитивного контроля и интеллектуальной гибкости, выраженность которых нарастает по мере прогрессирования СКР.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИННОВАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

И. А. Рыжова

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

Клинический подход нивелирует значимость когнитивных нарушений в структуре психических расстройств пожилого возраста, что ограничивает выбор как мишеней психофармакологической коррекции и сроков ее начала, так и спектра психореабилитационных мероприятий, направленных на сдерживание продромального периода деменции. Интегративный междисциплинарный подход, реализующий интервенцию нейропсихологического инструментария в исследовании аффективных расстройств позднего возраста, призван преодолеть дихотомию поздних депрессий и дебютных легких когнитивных расстройств, манифестирующих инволюционное цереброваскулярное или нейродегенеративное когнитивное снижение, поскольку предиктором недостижения полноценной ремиссии заболевания становится отсутствие среди препаратов выбора прокогнитивно направленных лекарственных средств. Проводилось экспериментальное неконтролируемое лонгитюдное исследование, охватывающее пятилетний интервал наблюдений, на выборочной совокупности ($n = 28$), диагностически репрезентирующей органические психические расстройства. Использовались классические и оригинальные нейропсихологические методики оценки познавательных способностей. Статистический анализ выполнялся

с расчетом χ^2 -критерия Фридмана. В исследуемой когорте в структуре когнитивного синдрома преобладал исполнительный дефицит, нарушавший процессы целенаправленной организации и алгоритмизации действий, исключавший применение эвристического подхода к способу достижения результата, мешавший переструктурированию нарушенных когнитивных функций на основе полимодальной перцепции, приводивший к мотивационному обеднению. Программы когнитивной стимуляции, ориентированные на реконструкцию условий для досуговых мероприятий и умеренных физических нагрузок, обучение специализированным когнитивным техникам, культивирование домашнего адаптивного самообразования, способствуют поддержанию когнитивного здоровья у пожилых людей, тем самым получая преференции в геронто-психореабилитации. Оригинальный когнитивный тренинг как психокоррекционная инновационная технология воздействия на познавательные процессы доказанно ограничивал риск прогрессивного когнитивного снижения в исследуемой когорте больных позднего возраста. Систематическая интервенция в виде организованной когнитивной нагрузки приводила к редукции дефицита внимания, когнитивной выносливости, инструментальной и вербальной памяти, речевых навыков и исполнительных функций, способствовала формированию ментального резерва, смягчающего когнитивную несостоятельность и пролонгирующего периоды ремиссии или продрома заболевания. Потенциал применения когнитивного тренинга в восстановительном лечении обуславливается универсальностью и доступностью в использовании, организационной структурой, соответствующей функционалу стационарного и постгоспитального амбулаторного лечения, вариабельностью арсенала методических средств, прогностической надежностью за счет мониторинга динамики результатов. Модификация формы подачи тренингового материала с привлечением современных цифровых технологий детерминирует перспективный вектор исследований психокоррекционного ресурса когнитивной тренировки у пациентов пожилого возраста, снижающей уровень дезадаптивной тревожности перед техническими инновациями и перед неизбежным контролем знаний благодаря непрерывному открытому онлайн-доступу к алгоритмам решения задач.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

М. И. Тукало, Т. В. Докукина, М. Н. Трущенко

ГУ Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск,
Беларусь

Актуальность. В последние годы во всем мире и в Республике Беларусь отмечается рост регистрации детей с аутизмом. Полное отсутствие или нарушение речи является одним из основных признаков аутизма. Это первая

и наиболее часто встречаемая жалоба при первичном обращении родителей аутичных детей к детским неврологам и психиатрам. Неполноценная речевая деятельность затрудняет познавательную активность, нарушаются все формы межличностного взаимодействия. Как правило, дети с аутизмом не используют речь для общения, что также замыкает «порочный круг» нарушения психического развития. Изучение патофизиологических аспектов заболевания привело к активному внедрению нейромодулирующих технологий. В мировой практике транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) зарекомендовала себя как безопасный метод, широко применяемый в психиатрии и неврологии, особенно для лечения когнитивных и речевых расстройств. Постоянно ведется поиск новых научно-обоснованных методик ТМС в лечении детей с аутизмом.

Цель. Изучить влияние ТМС на речевые расстройства и функциональное состояние головного мозга у детей с аутизмом.

Материалы и методы исследования. За период 2020–2021 гг. в РНПЦ психического здоровья обследовано 46 детей с аутизмом (F84) в возрасте от 3 до 8 лет: 29 мальчиков (63%) и 17 девочек (37%). В основной группе (26 детей) выполнен курс ТМС: низкочастотная ТМС 0,9 Гц правой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК) (15 минут), затем ТМС нижней лобной извилины правого полушария головного мозга (гомолог центра Брока) (10 минут). В группе сравнения (20 детей) проведена имитация ТМС. Курс лечения — 3 недели. Для оценки динамики психоэмоционального, речевого и поведенческого аспектов у детей с аутизмом применялась структурированная анкета наблюдения (разработана в РНПЦ психического здоровья), которую заполняли родители до и после прохождения курса ТМС. Объективная оценка эффективности лечения проводилась по шкале «Определение речевых нарушений у детей 4–7 лет с аутизмом», рейтинговой шкале оценки выраженности аутизма у детей (CARS), по данным динамики диагностической ТМС и компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Статистический анализ — с помощью Statistica 10.0 с использованием непараметрических методов.

Результаты. Все пациенты окончили курс лечения. Нежелательных реакций и осложнений применения ТМС выявлено не было. При оценке эмоциональной и речевой сферы после окончания курса ТМС в основной группе детей с аутизмом на 45% снизилась эмоциональная лабильность, на 62,4% уменьшилась плаксивость и проявления агрессивности и эпизодов повторяющегося поведения. Отмечено увеличение вербальной активности (возросла частота спонтанной инициации речи, улучшилась способность выражения просьб) и расширение словарного запаса у 65% (17 / 26) детей ($\chi^2 = 14,2$, $p < 0,001$), при этом эхолалия снизилась у 31% (8 / 26) ($\chi^2 = 7,1$, $p < 0,01$), детей. Отметим, что понимание обращенной речи и выполнение просьб / инструкций улучшилось у 81% (21 / 26) детей, прошедших курс ТМС ($p < 0,05$). Дети говорили больше слов или начинали говорить фразами. По шкале CARS наблюдается положи-

тельная динамика в следующих функциональных областях: тревожные реакции и страхи, адаптация к изменениям, игра (использование предметов), вербальная коммуникация. Важным событием являлось у ряда детей появление интереса к окружению и новой обстановке, а также удлинении времени фиксации взгляда на лицах взрослых. В основной группе отмечено снижение индекса шкалы CARS на 20,6% с 34 [28; 41] до 27 [21; 34] баллов ($p < 0,001$), в группе сравнения — на 9,1% с 33 [27; 41] до 30 [24; 37] баллов ($p < 0,05$).

Анализ нейрофизиологических параметров по данным диагностической ТМС показал повышение порога моторного ответа в 58% (15 / 26) случаев основной группы, без значимой динамики в группе сравнения. По данным ЭЭГ у 38% (10 / 26) детей основной группы отмечена положительная динамика в виде снижения выраженности медленноволновой и высокочастотной активности, появления пиковой частоты в диапазоне 6–13 Гц, исчезновение признака фокусирования бета-1, бета-2 активности, повышения индекса регулярного альфа-ритма, что свидетельствовало об организации основного ритма по сравнению с исходными данными и тенденции к восстановлению функционального состояния головного мозга. Отмечена корреляция между динамикой показателей корковой возбудимости по данным диагностической ТМС и компьютерной ЭЭГ в основной группе.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют, что корковая магнитная стимуляция структур мозга оказывает абилитационное действие на речевую сферу, повышает коммуникацию и социализацию детей с аутизмом. Разработанная методика последовательного воздействия низкочастотным магнитным полем на проекцию дорсолатеральной префронтальной коры и затем на проекцию гомолога зоны Брока показала высокую эффективность и безопасность. Применение нейромодулирующих технологий с использованием ТМС нивелирует устойчивое патологическое состояние в центральной нервной системе детей с аутизмом, создавая фундамент для последующих коррекционных вмешательств.

ГБУЗ Научно-практический неврологический
центр им. З.П. Соловьева
Департамента здравоохранения города Москвы



Один из первых лечебных корпусов, 1914 года постройки, арх. Е.В. Шервинский

ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр имени Зиновия Петровича Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы – ведущая медицинская организация в области изучения и лечения пограничных психических расстройств, а также ряда сопутствующих им состояний, объединяемых понятием болезни мозга. Центр был основан в далеком 1914 году и на всем протяжении его истории, больница являлась передовым лечебно-профилактическим учреждением, в котором неукоснительно соблюдались принципы милосердия и высокие стандарты качества оказываемой медицинской помощи. С лечебным процессом в клинике всегда гармонично сочетались образовательная деятельность и научные исследования.

В разные годы в клинике работали выдающиеся деятели отечественной медицины – академик Василий Алексеевич Гиляровский, профессора Олег Васильевич Кербилов, Геннадий Константинович Ушаков, Мария Васильевна Коркина и многие другие. С их именами связаны многие новации в лечении психически больных, организационные решения в структуре лечебного процесса, сыгравшие важную роль в повышении авторитета больницы и психиатрии в целом.



Современный лечебный корпус

В 2012 году клиника получила статус научно-практического центра, что позволило наряду с лечением больных проводить научные исследования, целью которых является решение как фундаментальных, так и практических задач здравоохранения в области болезней мозга. Структура лечебного процесса в настоящее время обогатилась возможностями последних достижений как в области диагностики, так и лечения. Среди них современные методики нейровизуализации, транскраниальная микрополяризация и транскраниальная стимуляция, биологическая обратная связь, костюмы аксиального нагружения и многие другие. Успешно реализована мультидисциплинарная система комплексного лечения пациентов.

Базовыми принципами и неперенными условиями лечебных мероприятий являются соблюдение принципов доказательной медицины, выполнение требований утвержденных стандартов и клинических рекомендаций по оказанию медицинской

помощи по специальностям психиатрия и неврология, благодаря чему достигается неизменно высокий уровень восстановления трудоспособности больных. В зависимости от показаний и тяжести состояния больных лечение может осуществляться амбулаторно, в дневном или круглосуточном стационаре. После выписки имеется возможность последующего динамического очного или телемедицинского наблюдения.

С целью дестигматизации психиатрической помощи в центре создан интерактивный лекторий «Путь к себе». В его рамках проводятся ежемесячные научно-популярные образовательные мероприятия, среди которых программа «Вечерний психолог», психотерапевтический театр. На проводимых в формате «дня открытых дверей» встречах специалисты центра рассказывают о возможностях оказания специализированной помощи, отсутствии возможных ограничений и диспансерного учета, помогают посетителям разобраться в сложностях семейных и межличностных взаимоотношений.



Проведение МРТ-исследования

Среди направлений научных исследований – ряд социально значимых тем по психиатрии и неврологии. Это суицидальное и самоповреждающее поведение, когнитивные нарушения, расстройства тревожно-депрессивного спектра, пищевого поведения, а также эпилепсия, пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, заболевания вегетативной нервной системы, нервно-мышечные заболевания, боль и многие другие. Многие научные проекты ведутся совместно с московскими, федеральными и зарубежными исследовательскими коллективами. Их результаты обсуждаются на ежегодно проводимых конференциях с участием ведущих отечественных и зарубежных специалистов, а также руководителей международных профессиональных ассоциаций. Традиционно в конференциях принимают участие несколько тысяч врачей из Москвы, различных регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья. Научные разработки находят применение в клинической практике – инновационные методики позволили значительно улучшить эффективность медицинской помощи, сократить сроки ее оказания, повысить качество жизни пациентов.

Научные коллективы Центра дважды были удостоены Премии мэрии Москвы в области медицины - в 2014 и 2019 гг.



Центр осуществляет обучение в клинической ординатуре по специальностям «Неврология» и «Психиатрия», а также дополнительное профессиональное образование – тренинги коммуникативной компетентности для врачей онкологов, психиатров, врачей общей практики. В рамках последних в системе НМО зарегистрирована уникальная образовательная программа, в структуру которой входят как копинг-стратегии по поддержанию собственного психического здоровья медицинскими работниками и профилактике эмоционального выгорания у них, так и азы конфликтологии, навыки общения с претенциозным больным, разбор типичных ситуаций с недовольством и жалобами пациентов. Образовательные проекты Центра неизменно пользуются большой популярностью как среди врачей, так и студентов медицинских университетов, стремящихся попасть на обучение в клиническую ординатуру.

В течение последних двух лет, когда новая коронавирусная инфекция COVID-19 приобрела глобальный характер, Центр принял активное участие в борьбе с пандемией. Врачи-психотерапевты и медицинские психологи выезжали в красные зоны ведущих московских больниц, занимавшихся лечением инфекции, для оказания психолого-психотерапевтической поддержки пациентам и их родственникам. После окончания лечения многие больные не могут быстро восстановиться и вернуться к полноценному труду из-за симптомов лонгковида или постковида. Для данных контингентов разработана и внедрена программа восстановительного лечения, включающая комплекс лечебных мероприятий, состоящий как из медикаментозного лечения, так и ряда нелекарственных методик – лечебной физкультуры, физио- и рефлексотерапии, биологической обратной связи и др.. Благодаря программе многим пациентам трудоспособность была восстановлена.

Предметом особой гордости Центра является уникальная программа психолого-психотерапевтической поддержки медицинских работников, работающих в красных зонах московских больниц. За время ее проведение в течение года участниками

программы стали около 13 тысяч врачей и медицинских сестер различных московских стационаров. Анкетирование сотрудников показало высокий уровень эффективности программы и удовлетворенности ее результатом.

Двое врачей и медицинский психолог были награждены орденами Пирогова за работу во время пандемии COVID-19.



Коллектив Центра – это сплоченная команда единомышленников, основными целями работы которой являются качественное оказание медицинской помощи пациентам, проведение научных исследований в области болезней мозга, образование и повышение квалификации специалистов. Подробная информация о Центре размещена на его официальном сайте ww.nrscrp.ru и в социальных сетях.



Избранные монографии и научные публикации, изданные Центром в 2011-2021 гг

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ
«БОЛЕЗНИ МОЗГА:
ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ»

БЛАГОДАРИТ ЗА ПОДДЕРЖКУ

ГЕНЕРАЛЬНЫХ ПАРТНЕРОВ



ГЛАВНЫХ ПАРТНЕРОВ



ПАРТНЕРОВ



Благодарим за поддержку:

Компанию Янссен - подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон»,
ООО «Мерк», ООО «Новартис Фарма», АО «Рош-Москва», ООО «Гедеон Рихтер Фарма»,
ООО «Хеель РУС», ООО «СиЭсСи ЛТД», ООО «Тева», ООО «ГЕРОФАРМ»,
ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», ООО «ЭВЕР Нейро Фарма».