

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова

ИЗВЕСТИЯ РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 40, № S4 (прил.). 2021

Научно-практический журнал
основан в 1900 г., возобновлен в 2016 г.

Главный редактор **Е. В. Крюков** (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора **Б. Н. Котив** (Санкт-Петербург)
В. Н. Цыган (Санкт-Петербург)
Выпускающий редактор **А. Е. Коровин** (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия

А. Н. Бельских (Санкт-Петербург)
А. А. Будко (Санкт-Петербург)
С. А. Бунин (Санкт-Петербург)
А. Н. Глушко (Санкт-Петербург)
Р. В. Деев (Санкт-Петербург)
М. В. Захаров (Санкт-Петербург)
Е. В. Ивченко (Санкт-Петербург)
А. В. Карташев (Ставрополь)
А. Г. Караяни (Москва)
А. В. Козлов (Санкт-Петербург)
П. Е. Крайнюков (Москва)
А. А. Кузин (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. В. Мирошниченко (Санкт-Петербург)
О. А. Нагибович (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. Н. Николаев (Псков)
Д. В. Овчинников (Санкт-Петербург)
И. А. Одинцова (Санкт-Петербург)
К. А. Пашков (Москва)
В. Л. Пашута (Санкт-Петербург)
С. В. Сазонов (Екатеринбург)
Е. И. Саканян (Москва)
А. Б. Селезнев (Санкт-Петербург)
Н. Д. Ушакова (Ростов-на-Дону)
А. Я. Фисун (Москва)
Ю. Р. Ханкевич (Санкт-Петербург)
Д. В. Черкашин (Санкт-Петербург)
А. М. Шелепов (Санкт-Петербург)
Д. Л. Шукевич (Кемерово)
В. В. Юсупов (Санкт-Петербург)
Р. И. Ягудина (Москва)

Технический редактор **Н. В. Цыган** (Санкт-Петербург)

Секретарь **Т. И. Копыленкова** (Санкт-Петербург)

S. M. Kirov Military Medical Academy

RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY REPORTS

Volume 40, Issue S4 (suppl.). 2021

Journal of Medical Science and Practice
established in 1900, resumed issue in 2016

Chief Editor **E. V. Kryukov** (Saint Petersburg)
Deputy-Chief Editors **B. N. Kotiv** (Saint Petersburg)
V. N. Tsygan (Saint Petersburg)
Issuer editor **A. E. Korovin** (Saint Petersburg)

Editorial Board

A. N. Bel'skikh (Saint Petersburg)
A. A. Budko (Saint Petersburg)
S. A. Bunin (Saint Petersburg)
D. V. Cherkashin (Saint Petersburg)
R. V. Deev (Saint Petersburg)
A. Ya. Fisun (Moscow)
A. N. Glushko (Saint Petersburg)
E. V. Ivchenko (Saint Petersburg)
A. G. Karayani (Moscow)
A. V. Kartashev (Stavropol)
Yu. R. Khankevich (Saint Petersburg)
A. V. Kozlov (Saint Petersburg)
P. E. Kraynyukov (Moscow)
A. A. Kuzin (Saint Petersburg)
D. S. Lebedev (Saint Petersburg)
Yu. V. Miroshnichenko (Saint Petersburg)
O. A. Nagibovich (Saint Petersburg)
A. O. Nedoshivin (Saint Petersburg)
A. N. Nikolaev (Pskov)
I. A. Odintsova (Saint Petersburg)
D. V. Ovchinnikov (Saint Petersburg)
K. A. Pashkov (Moscow)
V. L. Pashuta (Saint Petersburg)
E. I. Sakanyan (Moscow)
S. V. Sazonov (Yekaterinburg)
A. B. Seleznev (Saint Petersburg)
A. M. Shelepov (Saint Petersburg)
D. L. Shukevich (Kemerovo)
N. D. Ushakova (Rostov-on-Don)
R. I. Yagudina (Moscow)
V. V. Yusupov (Saint Petersburg)
M. V. Zakharov (Saint Petersburg)

Technical editor **N. V. Tsygan** (Saint Petersburg)

Secretary **T. I. Kopylenkova** (Saint Petersburg)

Адрес редакции
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6
тел.: (812) 329-71-18, (812) 292-34-84
факс: (812) 329-71-18
тел.: +7 (911) 178-03-84
e-mail: izvestia-rvma@vmeda.ru

© ИП «Коровин В. А.»
195298, г. Санкт-Петербург,
пр. Косыгина, д. 34-1, к. 360
Тел.: +7 (911) 019-88-13;
e-mail: koryrik@mail.ru

Издается 4 раза в год
Верстка Н. И. Пашковская

Подписано в печать 15.11.2021. Формат 60 × 90 1/8.
Объем 8,5 п. л. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт»
197183, г. Санкт-Петербург,
ул. Сабировская, д. 37, лит. Д, каб. 206
Тел.: (812) 649-73-14 www.l-print.spb.ru

Андреева Г.О., Наумов К.М. Применение немедикаментозных методов лечения астенических расстройств у пациентов, перенесших COVID-19	3
Баженов Д.А., Наумов К.М. Оценка состояния вегетативной регуляции у пациентов с актуальной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с помощью опросника COMPASS-31	7
Воробьев С.В. Новые представления об этиопатогенезе поздних спорадических форм болезни Альцгеймера	12
Гайфутдинов Р.Т., Валева И.Х. Возрастной гипогонадизм и когнитивные расстройства у мужчин зрелого возраста с церебральной микроангиопатией	16
Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В., Янишевский С.Н., Яковлев А.И., Мирная Д.А., Пушкарев В.А. Механизм церебральных осложнений новой коронавирусной инфекции	20
Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Литвиненко И.В., Андреев Р.В., Попович А.А., Яковлев А.И., Никишин В.О. Факторы риска и особенности течения ишемического инсульта у лиц молодого возраста	27
Емелин А.Ю., Колмакова К.А., Кашин А.В., Костина Е.В. Сосудистая деменция как вариант быстро прогрессирующей деменции	32
Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., Галаева А.А. Болезнь Альцгеймера как гетерогенное заболевание	37
Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Факторы риска периваскулярно-глимфатической дисфункции и развития болезни Альцгеймера	42
Кутькова А.К., Новикова А.В., Вознюк И.А., Полякова А.В., Токарева Д.В. Эффективность мультидисциплинарного подхода для формирования мотивации к реабилитации у пациентов неврологического профиля	47
Литвиненко И.В., Булатов А.Р., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Истягин А.А., Гераскина М.В. Рецидивирующий синдром Гийена-Барре: факторы риска, особенности клиники, диагностики и лечения. Описание клинического случая	53
Литвиненко И.В., Булатов А.Р., Цыган Н.В., Живолупов С.А., Истягин А.А. Периоперационные невропатии: классификация и факторы риска	59
Литвиненко И.В., Дынин П.С. Синдром изолированной вегетативной недостаточности	65
Литвиненко И.В., Юрин А.А., Ушакова Н.О., Костина Е.В. Коррекция пограничных тревожных и астенических состояний в периоде последствий легкой черепно-мозговой травмы	70
Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Одинак М.М., Колмакова К.А., Струментова Е.С., Лапина А.В. Профилактика развития деменции: о чем должен знать каждый?	75
Максимова К.Ю. Реабилитация пациентов с афазией с использованием мультимедийной программы для планшета	81
Наумов К.М., Андреева Г.О., Баженов Д.А. Дифференцированный подход к коррекции вегетативных нарушений при постковидном синдроме	88
Помников В.Г., Крицкая Л.А., Сенкина А.Г. Рассеянный склероз: клинико-функциональные аспекты направления больных для освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы	92
Прокудин М.Ю., Цыган Н.В., Моисеева А.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Горбатенкова О.В., Васиярова Н.М. Электроэнцефалограмма приступа и межприступная эпилептиформная активность при фокальных формах эпилепсии	97
Ставровская А.В., Гущина А.С. Стереотаксические операции при моделировании болезни Альцгеймера: опыт применения «ксила-золевого» наркоза	102
Цыган Н.В., Рябцев А.В., Андреев Р.В., Коломенцев С.В., Янишевский С.Н., Пелешок А.С., Любимов А.И., Литвиненко И.В. Структура послеоперационной мозговой дисфункции и защиты головного мозга при хирургическом лечении пороков аортального клапана	108
Широков В.А., Баранцевич Н.Е., Шастин А.С., Газимова В.Г. Заблеваемость взрослого населения Северо-Западного федерального округа острыми нарушениями мозгового кровообращения в период пандемии COVID-19	115
Шова Н.И., Михайлов В.А., Попов Ю.В. Комплекс антимотивационных факторов суицидальных намерений у больных эпилепсией	119
Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Проблема внутрисерепных кровотечений у пациентов, получающих лечение оральными антикоагулянтами. Современные возможности терапии	124

Andreeva G.O., Naumov K.M. The use of non-medication methods of treatment of asthenic disorders in patients with long COVID-19	3
Bazhenov D.A., Naumov K.M. Assessment of the state of autonomic regulation in patients with current new coronavirus disease (COVID-19) using the COMPASS-31 questionnaire	7
Vorob'yev S.V. New concept of the etiopathogenesis of late sporadic forms of Alzheimer's disease	12
Gaifutdinov R.T., Valeeva I.Kh. Age hypogonadism and cognitive disorders in mature men with cerebral microangiopathy	16
Golokhvastov S.Yu., Litvinenko I.V., Yanishevskiy S.N., Yakovlev A.I., Mirnaya D.A., Pushkarev V.A. Mechanism of cerebral complications of new coronavirus infection	20
Golokhvastov S.Yu., Yanishevskiy S.N., Tsygan N.V., Litvinenko I.V., Andreev R.V., Popovich A.A., Yakovlev A.I., Nikishin V.O. Risk factors and features of the course of ischemic stroke in young people	27
Emelin A.Yu., Kolmakova K.A., Kashin A.V., Kostina E.V. Vascular dementia as variant of rapidly progressive dementia	32
Emelin A.Yu., Odinak M.M., Lobzin V.Yu., Galaeva A.A. Alzheimer's disease — heterogenous disease	37
Kolmakova K.A., Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu. Risk factors for perivascular-glymphatic dysfunction and the development of Alzheimer's disease	42
Kut'kova A.K., Novikova A.V., Voznyuk I.A., Polyakova A.V., Tokareva D.V. The effectiveness of a multidisciplinary approach for the formation of motivation for rehabilitation in neurological patients	47
Litvinenko I.V., Bulatov A.R., Tsygan N.V., Golokhvastov S.Yu., Istyagin A.A., Geras'kina M.V. Recurrent Guillain-Barre syndrome: risk factors, features of the clinic, diagnosis and treatment. Description of the clinical case	53
Litvinenko I.V., Bulatov A.R., Tsygan N.V., Zhivolupov S.A., Istyagin A.A. Perioperative neuropathies: classification and risk factors	59
Litvinenko I.V., Dynin P.S. Pure autonomic failure	65
Litvinenko I.V., Yurin A.A., Ushakova N.O., Kostina E.V. Correction of borderline anxiety and asthenic disorders in the period of the consequences of mild traumatic brain injury	70
Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu., Odinak M.M., Kolmakova K.A., Strumentova E.S., Lapina A.V. Preventing the development of dementia: what everyone should know about it?	75
Maksimova K.Yu. Rehabilitation of patients with aphasia using a multimedia tablet program	81
Naumov K.M., Andreeva G.O., Bazhenov D.A. Differentiated approach to the correction of autonomic disorders in long COVID-19	88
Pomnikov V.G., Kritskaya L.A., Sen'kina A.G. Multiple sclerosis: clinical and functional aspects of the referral of patients to the survey in medical-social examination bureau	92
Prokudin M.Yu., Tsygan N.V., Moiseeva A.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Gorbatenkova O.V., Vasiyarova N.M. Ictal electroencephalogram and interictal epileptiform activity in focal epilepsy	97
Stavrovskaya A.V., Gushchina A.S. Stereotactic surgeries in modeling Alzheimer's disease: experience with "xylo-zoletil" anesthesia	102
Tsygan N.V., Ryabtsev A.V., Andreev R.V., Kolomentsev S.V., Yanishevskiy S.N., Peleshok A.S., Lyubimov A.I., Litvinenko I.V. The structure of postoperative cerebral dysfunction and brain protection in the surgical treatment of aortic valve disease	108
Shirokov V.A., Barantsevich N.E., Shastin A.S., Gazimova V.G. The acute stroke morbidity in adults in North-Western federal district during the pandemic COVID-19	115
Shova N.I., Mikhailov V.A., Popov Yu.V. The complex of antimotivational factors of suicidal intentions in patients with epilepsy	119
Yanishevskiy S.N., Golokhvastov S.Yu., Tsygan N.V. The problem of intracranial bleedings in patients receiving treatment with oral anticoagulants. Modern possibilities of therapy	124

ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

© Г.О. Андреева, К.М. Наумов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

THE USE OF NON-MEDICATION METHODS OF TREATMENT OF ASTHENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH LONG COVID-19

© Galina O. Andreeva, Konstantin M. Naumov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Проведено обследование 32 пациентов с астеническими нарушениями, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Возраст от 18 до 49 лет. Длительность постковидных расстройств составляла 3–8 мес после перенесенной инфекции. Клиническая картина астенических расстройств отличалась большим полиморфизмом, жалобы на упадок сил предъявляли 93,7 % больных, повышенную утомляемость — 75,0 %, головную боль — 65,6 %, нарушения дыхания — 21,9 %, нарушения работы желудочно-кишечного тракта — 18,6 %, нарушения сна — 59,4 %, нарушения обоняния — 37,5 %, выпадение волос — 15,6 %. Выраженность психического компонента астении по шкале MFI-20 составила $13,9 \pm 3,6$ балла, физического компонента — $12,1 \pm 2,7$ балла, снижение активности $14,3 \pm 3,8$ балла, снижение мотивации $12,6 \pm 3,2$ балла. Для купирования астенических расстройств применялись немедикаментозные методы лечения: массаж, дыхательная гимнастика, рефлексотерапия. Схемы рефлексотерапии составлялись индивидуально с учетом жалоб, результатов обследования и клинических проявлений дыхательных, гастроинтестинальных, вегетативных, эмоциональных расстройств. Курс рефлексотерапии состоял из 10–12 процедур, проводимых через день в течение 21–25 дней. Через месяц после лечения выраженность психического компонента астении составила $12,2 \pm 2,7$ балла, физического — $10,3 \pm 2,4$ балла, снижение активности $12,5 \pm 3,4$ балла, снижение мотивации $11,2 \pm 3,3$ балла. Применение рефлексотерапии и дифференцированного подхода в составлении схем существенно улучшает психические и физические показатели у пациентов, страдающих астеническими расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции. Рекомендуется включение рефлексотерапии, как эффективного немедикаментозного метода лечения в комплексную терапию астенических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19 (библ.: 7 ист.).

Ключевые слова: астенический синдром; COVID-19; головная боль; постковидный синдром; немедикаментозные методы лечения; рефлексотерапия; утомляемость.

Как цитировать:

Андреева Г.О., Наумов К.М. Применение немедикаментозных методов лечения астенических расстройств у пациентов, перенесших COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 3–6.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Распространившаяся по всему миру новая коронавирусная инфекция оказала значительное влияние на жизнь и здоровье граждан разных стран. Исследования показали, что у пациентов, перенес-

A survey of 32 patients with asthenic disorders mild and moderate long covid. Age from 18 to 49 years old. The duration of postcovid disorders was 3–8 months after the infection. The clinical picture of asthenic disorders was characterized by high polymorphism, 93.7 % of patients complained of loss of strength, fatigue — 75.0 %, headache — 65.6 %, breathing disorders — 21.9 %, gastrointestinal disorders — 18.6 %, sleep disorders — 59.4 %, disomnia — 15.6 %, hair loss — 37.5 %. The mental component of asthenia was 13.9 ± 3.6 points, the physical component — 12.1 ± 2.7 points, decreased activity 14.3 ± 3.8 points, decreased motivation 12.6 ± 3.2 points on the Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) scale. For the relief of asthenic disorders, non-pharmacological methods of treatment were used: massage, breathing exercises, acupuncture. Acupuncture schemes were drawn up individually, taking into account complaints, examination results and clinical manifestations of respiratory, gastrointestinal, autonomic, and emotional disorders. The course of acupuncture included 10–12 procedures, performed every other day for 21–25 days. One month after treatment mental component of asthenia was 12.2 ± 2.7 points, the physical component — 10.3 ± 2.4 points, decreased activity 12.5 ± 3.4 points, decreased motivation 11.2 ± 3.3 points on the Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) scale. The use of acupuncture significantly improves mental and physical component of asthenia and the results of treatment long covid asthenic disorders. It is recommended to include acupuncture in the complex treatment patients with long covid as an effective non-pharmacological method of therapy (bibliography: 7 refs).

Keywords: acupuncture; asthenic syndrome; COVID-19; headache; fatigue; long covid; non-pharmacological methods of therapy.

To cite this article:

Andreeva GO, Naumov KM. The use of non-medication methods of treatment of asthenic disorders in patients with long COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):3–6.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ших COVID-19, в течение длительного времени сохраняются нарушения функции дыхания после полного разрешения изменений в легких по данным компьютерной томографии [1], а также нарушения

функции нескольких органов [2, 3]. К концу третьего месяца от начала заболевания не зависимо от тяжести острой стадии инфекционного процесса [4] астенические расстройства развиваются практически у всех людей, перенесших COVID-19 [5]. Через 12 мес после выздоровления от острой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, 60 % пациентов испытывали симптомы постоянной усталости [6]. Купирование астенических нарушений и возвращение к прежнему состоянию здоровья является одной из актуальных задач современной медицины.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью исследования было проведение оценки выраженности и характера астенических расстройств у пациентов молодого возраста (от 18 до 49 лет) с постковидным синдромом после перенесенной актуальной коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и средней степени тяжести и разработка эффективных схем рефлексотерапии для коррекции выявленных нарушений.

Проведено обследование 32 больных, 14 мужчин и 18 женщин, с астеническими нарушениями, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Возраст обследованных больных был от 18 до 49 лет. Длительность постковидных расстройств составляла 3–8 мес после перенесенной инфекции. Всем больным было проведено клиническое неврологическое обследование по общепринятой методике. Для оценки астенических расстройств использовалась шкала MFI-20 [7].

Исследования показали, что астенический синдром занимает ведущее место в клинической картине долгосрочных последствий COVID-19 и характеризуется утратой способности к продолжительному умственному и физическому напряжению, состоянием постоянной усталости, повышенной утомляемостью при выполнении привычных нагрузок.

Клиническая картина астенических расстройств отличалась большим полиморфизмом. Чаще всего больные предъявляли жалобы на упадок сил 30 (93,7 %), повышенную утомляемость — 24 (75,0 %), головную боль — 21 (65,6 %), нарушения дыхания — 7 (21,9 %), нарушения работы желудочно-кишечного тракта — 6 (18,6 %), нарушения сна — 19 (59,4 %), нарушения обоняния — 12 (37,5 %), выпадение волос — 5 (15,6 %).

Выраженность психического компонента астении составила $13,9 \pm 3,6$ балла, физического — $12,1 \pm 2,7$ балла, снижение активности $14,3 \pm 3,8$ балла, снижение мотивации $12,6 \pm 3,2$ балла.

Для купирования астенических расстройств целесообразно применять такие немедикаментозные методы лечения, как массаж, дыхательная гимнастика, рефлексотерапия. Схемы рефлексотерапии

необходимо составлять индивидуально, с учетом результатов обследования по шкале MFI-20.

При жалобах на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта целесообразно воздействовать на точки каналов желудка, селезенки-поджелудочной железы, желчного пузыря, печени; точки -шу, соотносящиеся с этими каналами, расположенные на канале мочевого пузыря: BL 21 (Вэй-шу), BL 20 (Пи-шу), BL 18 (Гань-шу), BL 19 (Дань-шу).

С целью купирования жалоб, связанных с нарушениями дыхания, следует воздействовать на точки канала легких, а также соотносящиеся с каналом легких точки канала мочевого пузыря BL 13 (Фэй-шу), BL (По-ху).

При жалобах, связанных с нарушениями мочеиспускания в схему рефлексотерапии необходимо включать точки каналов почек, мочевого пузыря. Хороший лечебный эффект отмечается при тонизирующем воздействии на точки KI 3 (Тай-си), BL 60 (Кунь-лунь), CV 6 (Ци-хай) в течении 3–5 мин ежедневно, 10–12 процедур на курс лечения.

При составлении схемы акупунктурного лечения головной боли прежде всего учитывают локализацию боли: при лобной локализации воздействуют на точки GB 14 (Ян-бай), GV 24 (Шэнь-тин), VM 3 (Инь-Тан); при височной локализации GB 1 (Тун-цзы-ляо), VM 9 (тай-ян), ST 8 (Тоу-вэй); при боли в теменной области GV 20 (Бай-хуэй), GV 21 (Цянь-дин), GV 19 (Хоу-дин); при боли в затылочной области GV 17 (Нао-ху), GV 16 (Фэн-фу), GB 20 (Фэн-чи).

При эмоциональных расстройствах очень эффективно мягкое стимулирующее воздействие на точки второй боковой линии спины, расположенные латеральнее точек -шу соответствующих систем: при дисбалансе канала Легких — BL 42 (По-ху), канала Сердца — BL 44 (Шэнь-тин), канала Печени — BL 47 (Хунь-мэнь), канала Селезенки-Поджелудочной железы — BL 49 (И-шэ), канала Почек — V 52 (Чжи-ши). Воздействие проводить нейтральным методом с экспозицией игл 10–15 мин либо с применением полынных конусов.

Кроме того, при выраженных нарушениях, длящихся более шести месяцев целесообразно воздействие на так называемые чудесные сосуды, с учетом характера жалоб пациента и ведущих клинических симптомов.

При дыхательных нарушениях в виде затруднения вдоха, чувстве стеснения в грудной клетке, болях в области грудной клетки и сердца при отсутствии органической патологии применяется Жэнь-май: точку ключ LU 7 (Ле-цзюе) и связывающую — KI 6 (Чжао-хай); а также точки, расположенные по средней линии передней поверхности грудной клетки. При гастроинтестинальных расстройствах: при напряжении и болезненных ощущениях в области живота, функциональной диспепсии, дискинезии желчевыводящих путей, нарушении

моторики кишечника, дополнительно (кроме LU 7 и KI 6) воздействуют на точки, расположенные по средней линии передней поверхности живота, болезненные при пальпации.

При расстройствах мочеиспускания, болях в поясничной области; нарушении толерантности к физической нагрузке применяется воздействие на Чжун-май: точку ключ SP 4 (Гун-сунь), связывающую — РС 6 (Нэй-гуань) и точки канала почек, болезненные при пальпации.

При продолжительном течении астенических нарушений (более 6 мес) целесообразно прогревание точек KI 3 (Тай-си) и SP 6 (Сань инь цзяо) с двух сторон с применением конусов или полынных сигар в течение 10–12 мин, 2–3 процедуры на курс лечения.

Курс рефлексотерапии состоял из 10–12 процедур и продолжался в течение 14–19 дней. В результате лечения положительная динамика в виде уменьшения выраженности жалоб и симптоматики достигнута у всех пациентов. Через месяц после курса рефлексотерапии выраженность психического компонента астении составила $12,2 \pm 2,7$ балла, физического — $10,3 \pm 2,4$ балла, снижение активности $12,5 \pm 3,4$ балла, снижение мотивации $11,2 \pm 3,3$ балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие астенических расстройств в постковидный период отличается высокой частотой и полиморфизмом проявлений. Выраженность и различные сочетания психического, физического компонентов, снижение активности и мотивации требуют включения немедикаментозных методов в комплексную терапию астенических нарушений. Применение дифференцированного подхода в составлении схем рефлексотерапии существенно улучшает результаты лечения пациентов, перенесших COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.
2. Dennis A., Wamil M., Kapur S., et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID // MedRxiv 2020. [preprint] DOI: 10.1101/2020.10.14.20212555
3. Pan L., Mu M., Yang P., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. P. 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
4. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PLoS One. 2020. Vol. 15. P. e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784
5. Tansey C.M., Louie M., Loeb M., et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. P. 1312–1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312
6. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // ERJ Open Res. 2020. Vol. 6. P. 00542. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
7. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., et al. The Multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J. Psychosom. Res. 1995. Vol. 39, No. 3. P. 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-0

REFERENCES

1. Zaytsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020;(1):78–81. (In Russ.)
2. Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *MedRxiv* 2020; [preprint] DOI: 10.1101/2020.10.14.20212555
3. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
4. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*.2020;15:e0240784. DOI: 10.1371
5. Tansey CM, Louie M, Loeb M, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167:1312–1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312
6. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;(6):00542. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
7. Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-0

ОБ АВТОРАХ

* **Галина Олеговна Андреева**, докт. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-0350-3063; e-mail: galinandreev@yandex.ru.

Константин Михайлович Наумов, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7039-2423; e-mail: naumov_k@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Galina O. Andreeva**, M.D., D.Sc. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-0350-3063; e-mail: galinandreev@yandex.ru.

Konstantin M. Naumov, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7039-2423; e-mail: naumov_k@list.ru

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АКТУАЛЬНОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) С ПОМОЩЬЮ ОПРОСНИКА COMPASS-31

© Д.А. Баженов, К.М. Наумов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ASSESSMENT OF THE STATE OF AUTONOMIC REGULATION IN PATIENTS WITH CURRENT NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) USING THE COMPASS-31 QUESTIONNAIRE

© Dmitriy A. Bazhenov, Konstantin M. Naumov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

В настоящее время, по мере изменения течения эпидемического процесса, все больше внимания исследователей уделяется изучению сопутствующих и отсроченных нарушений в работе различных органов и систем у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). С другой стороны, по нашему мнению, недостаточно внимания у таких пациентов уделяется изучению нарушений работы вегетативной нервной системы, патология которой может не только ухудшать течение заболевания, но и, в ряде случаев, определять его исход. Нами проведена оценка состояния вегетативной регуляции у 122 молодых пациентов в возрасте до 44 лет со среднетяжелой степенью тяжести COVID-19. Для объективизации нами использовался опросник COMPASS-31. По результатам работы выявлено, что женщины переносят заболевание тяжелее мужчин. Наиболее часто выявлялись желудочно-кишечная дисфункция — в 94,1 % случаях, миалгический синдром — в 88,3 %, нарушение сна в 79,5 %, а также нарушение обоняния и/или вкуса с длительностью от четырех дней до двух недель с полным или неполным восстановлением встречались в 79,4 % случаях. Наиболее выраженный характер имела мочеводелительная дисфункция. Использование опросника COMPASS-31 для оценки выраженности вегетативной дисфункции позволило объективизировать и оценить выраженность вегетативных нарушений и не требует специальной подготовки. Динамика уменьшения выраженности вегетативных проявлений может быть использована для оценки эффективности работы компенсаторных систем организма и прогноза восстановления после перенесенного заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения особенностей нарушений вегетативной регуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включая связь развивающейся вегетативной дисфункции с проводимым лечением (2 рис., 1 табл., библи.: 7 ист.).

Ключевые слова: COVID-19; COMPASS-31; агевзия; anosmia; вегетативная дисфункция; диагностика; нарушения вегетативной регуляции.

Как цитировать:

Баженов Д.А., Наумов К.М. Оценка состояния вегетативной регуляции у пациентов с актуальной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с помощью опросника COMPASS-31 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 7–11.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Currently, as the course of the epidemic process changes, more and more attention is paid to the study of concomitant and delayed disorders in the work of various organs and systems in patients with a new coronavirus infection (COVID-19). On the other hand, in our opinion, insufficient attention in such patients is paid to the study of disorders of the autonomic nervous system, the pathology of which can not only worsen the course of the disease, but also, in some cases, determine its outcome. We evaluated the state of autonomic regulation in 122 young patients under the age of 44 years with moderate severity of COVID-19. For objectification, we used the COMPASS-31 questionnaire. According to the results of the work, it was revealed that women carry the disease more heavily than men. Gastrointestinal dysfunction was most often detected—in 94.1 % of cases, myalgic syndrome—in 88.3 %, sleep disorders in 79.5 %, as well as impaired sense of smell and/or taste with a duration of four days to two weeks with complete or incomplete recovery were found in 79.4 % of cases. The most pronounced character was urinary dysfunction. The use of the COMPASS-31 questionnaire to assess the severity of autonomic dysfunction made it possible to objectify and evaluate the severity of autonomic disorders and does not require special training. The dynamics of a decrease in the severity of vegetative manifestations can be used to assess the effectiveness of the work of the body's compensatory systems and to predict recovery after a previous illness. Further research is needed to clarify the features of autonomic dysfunction in patients with new coronavirus infection, including the relationship between developing autonomic dysfunction and treatment (2 figs, 1 table, bibliography: 7 refs).

Keywords: ageusia; autonomic dysfunction; COVID-19; COMPASS-31; disorders of autonomic regulation; diagnostics; anosmia.

To cite this article:

Bazhenov D.A., Naumov K.M. Assessment of the state of autonomic regulation in patients with current new coronavirus disease (COVID-19) using the COMPASS-31 questionnaire. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):7–11.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по мере изменения течения эпидемического процесса, все больше внимания исследователей уделяется изучению сопутствующих и отсроченных нарушений в работе различных органов и систем у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [1–4]. С другой стороны, по нашему мнению, недостаточно внимания у таких пациентов уделяется изучению нарушений работы вегетативной нервной системы, патология которой может не только ухудшать течение заболевания, но и, в ряде случаев, определять его исход.

Цель исследования. Оценить состояние вегетативной регуляции у пациентов молодого возраста (до 44 лет) со среднетяжелой степенью тяжести COVID-19 с использованием опросника COMPASS-31 [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования было отобрано 122 пациента (67 мужчин и 55 женщин) в возрасте до 44 лет ($33,5 \pm 10,5$ лет), проходившие стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции со среднетяжелой степенью течения заболевания. Оценка состояния вегетативной регуляции проводилась с помощью опросника COMPASS-31 при прямом общении с пациентом для исключения возможного двойного толкования вопроса или несерьезного подхода опрашиваемых к задаваемым вопросам. Опрос проводился в период 8–6 дней болезни (в среднем 10 дней от начала заболевания). COMPASS-31 — опросник вегетативных симптомов с простым алгоритмом подсчета баллов, состоящий из 31 вопроса, разделенных на 6 разделов: ортостатическая, вазомоторная, секреторная, желудочно-кишечная, мочевыделительная и зрительная дисфункции. На каждый вопрос предлагается от двух до пяти вариантов ответов. Ответы предлагается определить следующим образом: была/не была дисфункция, степень ее проявления, а также ее частоту и прогресс либо регресс [6]. Вопросы предварительно были адаптированы с периодами проявления симптомов. Так, вместо вопроса «за прошедший год» мы опрашивали «с момента заболевания», вместо «раз в месяц» — «раз в сутки». Максимальный возможный балл по COMPASS-31 с учетом весового коэффициента составляет 100 баллов. Расчет весового коэффициента определен для каждого из 6 разделов. Данный коэффициент необходим для уравнивания внутригрупповых значений. Подсчет суммы баллов производился за каждый раздел отдельно в целях оценки выраженности вегетативной дисфункции по разным системам. Отдельно оценива-

лись продолжительность и степень изменения обоняния и вкуса, выраженность нарушений сна и мышечных болей.

Сбор и статистическая обработка полученных результатов выполнялись с помощью программных пакетов Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения, помимо визуального анализа гистограмм, использовались методы Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса (Lilliefors test) на нормальность. Для оценки влияния выбранных методов на дисперсию показателя точности расчета по отношению к контрольным значениям использовался *H*-критерий Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA) и дальнейшее попарное сравнение групп с помощью *U*-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney *U* test). Кроме того, была проведена оценка корреляционной зависимости при попарном сравнении групп. Для сравнительной оценки отклонений расчета были сформированы диаграммы размаха и категоризованные гистограммы с предварительным расчетом медиан и квартилей процентных отклонений результатов вычислений от контрольных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния вегетативной регуляции средний балл по опроснику COMPASS-31 составил 27,9 баллов. В то же время выраженность вегетативной дисфункции у женщин была выражена в большей степени (средний балл женщин по опроснику 33,4, против 22,5 баллов у мужчин). Частота встречаемости составила: для желудочно-кишечной дисфункции — 94,1 %, секреторной — 91,1 %, ортостатической — 70,5 %, зрительной — 67,6 %, вазомоторной — 35,3 %, мочевыделительной — 14,7 % (рис. 1). Наиболее выражены были мочевыделительная (пациенты получали в этом разделе до 9 баллов из 9), ортостатическая дисфункция (до 8 баллов из 10 возможных), далее секреторная (до 5 баллов из 7), зрительная (до 12 баллов из 15), желудочно-кишечная (до 17 баллов из 28), вазомоторная (до 3 баллов из 6) дисфункции (рис. 2). А.В. Stella с соавторами провели оценку вегетативной дисфункции у 180 пациентов с помощью шкалы COMPASS-31 в период от 4 нед до 9 мес с момента появления симптомов COVID-19. Средний балл по опроснику составил 17,6 баллов, наиболее часто проявлялась ортостатическая, вазомоторная, желудочно-кишечная и зрительные дисфункции. Стоит отметить, что авторы не исключают наиболее частого проявления желудочно-кишечной дисфункции в начале заболевания, что не противоречит результатам нашего исследования. Также было показано, что пациенты женского пола переносили заболевание тяжелее, чем пациенты мужского пола, так как имели более высокий балл по шкале COMPASS-31 [7].

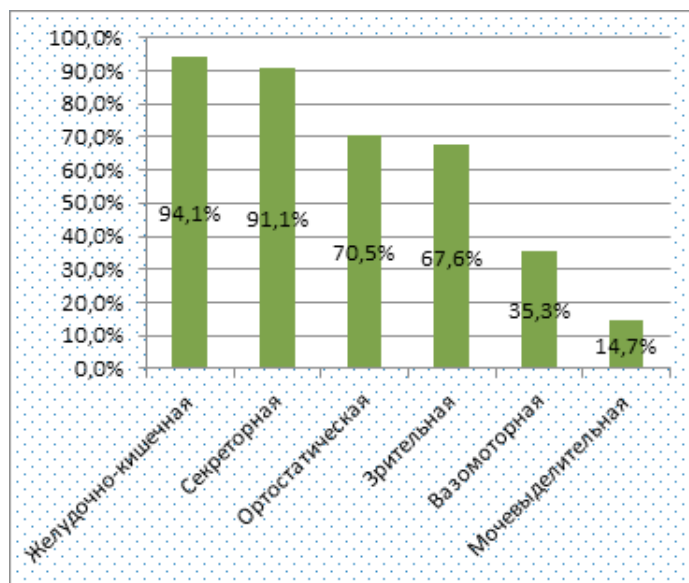


Рис. 1. Частота выявления дисфункций у обследованных пациентов (%)

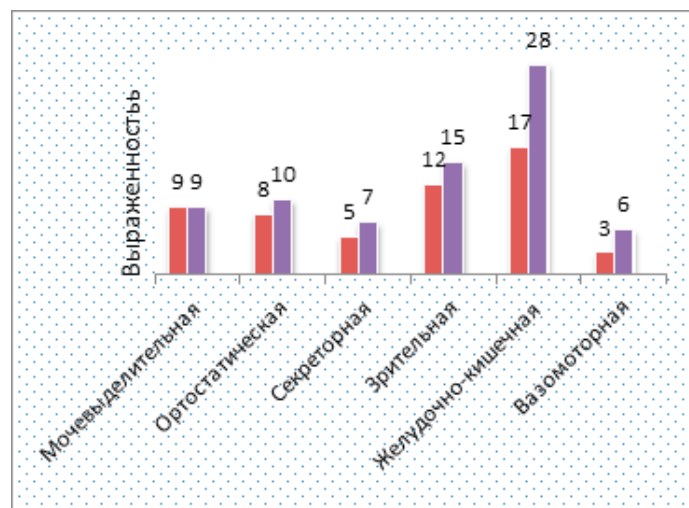


Рис. 2. Выраженность проявления дисфункций в баллах

Изменение обоняния и/или вкуса встречалось у 79,4 % обследуемых. В то же время изолированная anosmia без изменения вкуса была отмечена у 7,4 %, а изолированное изменение вкуса без anosmia у 11,1 % обследованных.

Продолжительность потери обоняния и вкуса на момент обследования составляла от четырех дней до двух недель с полным или неполным восстановлением. Жалобы на нарушения сна предъявляли 79,5 % обследуемых, длительность их составляла от трех до восьми дней.

Частота миалгического синдрома у пациентов составляла 88,3 % и локализовалась преимущественно в спине, пояснице и ногах (табл.). Помимо этого пациенты предъявляли жалобы на суставные боли (преимущественно коленных суставов), судороги в мышцах ног, неприятные ощущения при прикосновении к телу. Данные жалобы появлялись

преимущественно на 3–5 день от начала заболевания и продолжались от 2 до 10 дней.

Таблица

Данные дополнительного опроса пациентов

Нарушение	Частота, %	Продолжительность, дни
Обоняние/вкус	79,4	4–14
Сон	79,5	3–8
Миалгический синдром	88,3	2–10

По результатам проведенного обследования было определено, что наибольшую выраженность имела мочевыделительная дисфункция, а наибольшую встречаемость — дисфункция со стороны желудочно-кишечного тракта. Стоит обратить внимание на то, что большинство пациентов принимали препараты (например, антибиотики как самостоя-

тельно в домашних условиях, так и с последующим лечением в стационарных условиях), которые могли быть причиной развития расстройств с разной степенью выраженности диспептических проявлений. Мы считаем, что на проблему желудочно-кишечных расстройств необходимо обратить внимание при назначении терапии и предпринять меры к профилактике расстройств или к их лечению, поскольку они могут оказывать взаимоотношающиеся воздействия на течение основного заболевания.

В ходе статистической обработки полученных результатов указанными методами выделены следующие пары групп дисфункциональных нарушений (исходя из аналогичных, выделяемых в примененном опроснике), имеющие статистически значимую корреляционную зависимость, — группы: «мочевыделительных дисфункций» и «вазомоторных дисфункций» ($p = 0,04$), «зрительных дисфункций» и «желудочно-кишечных дисфункций» ($p = 0,009$), «ортостатических дисфункций» и «мочевыделительных дисфункций» ($p = 0,06$), «мочевыделительных дисфункций» и «секреторных дисфункций» ($p = 0,04$). Данные корреляционные зависимости значимы при $p = 0,05$.

Кроме того, выявлена значимая корреляционная зависимость между тяжестью дисфункций и полом: пациенты женского пола отмечали больший спектр проявляемых признаков дисфункций в группах, и характерно более высокие степени тяжести указанных опрашиваемых симптомов.

ВЫВОДЫ

Использование опросника COMPASS-31 для оценки выраженности вегетативной дисфункции позволяет объективизировать и оценить выраженность вегетативных нарушений, не требует специальной подготовки медицинского персонала. Динамика уменьшения выраженности вегетативных проявлений может быть использована для оценки эффективности работы компенсаторных систем организма и прогноза восстановления после перенесенного заболевания.

Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения особенностей нарушений вегетативной регуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включая связь развивающейся вегетативной дисфункции с проводимым лечением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Зайцев А.А., Савушкина А.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.
2. Цыган Н.В., Трашков А.П., Рябцев А.В., и др. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор) // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 3. С. 65–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77
3. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurology. 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al. Selfreported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 // Int. Forum of Allergy Rhinol. 2020. Vol. 10, No. 7. P. 821–831. DOI:10.1002/alr.22592
5. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life // Advances in Social Sciences Research Journal. 2017. Vol. 4, No. 6. DOI: 10.14738/assrj.46.2924
6. Sletten D.M., Suarez G.A., Low P.A., et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score // Mayo Clin. Proc. 2012. Vol. 87, No. 12. P. 1196–1201. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013
7. Buoite Stella A., Furlanis G., Frezza N.A., et al. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study // J. Neurol. 2021. P. 1–10. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00415-021-10735-y

REFERENCES

1. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19). *Practical pulmonology*. 2020;(1):78–81. (In Russ.)
2. Tsygan NV, Trashkov AP, Ryabtsev AV, et al. Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to The Clinical Data (Review). *General Reanimatology*. 2021;17(3):65–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
4. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al Selfreported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol*. 2020;10(7): 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592
5. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal*. 2017;4(6). DOI: 10.14738/assrj.46.2924
6. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score.

Mayo Clin Proc. 2012;87(12):1196–1201. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013

7. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, et al. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neuro-

logical symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol.* 2021; 1–10. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00415-021-10735-y

ОБ АВТОРАХ

* **Дмитрий Антонович Баженов**; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 9724-8839; e-mail: bazhenov_d.a@mail.ru

Константин Михайлович Наумов, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 3996-2007; e-mail: naumov_k@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Dmitriy A. Bazhenov**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 9724-8839; e-mail: bazhenov_d.a@mail.ru

Konstantin M. Naumov, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 3996-2007; e-mail: naumov_k@list.ru

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПОЗДНИХ СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© С.В. Воробьев^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

NEW CONCEPT OF THE ETIOPATHOGENESIS OF LATE SPORADIC FORMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

© Sergey V. Vorob'yev^{1, 2}

¹ V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Болезнь Альцгеймера является основной причиной когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Основу нейродегенерации составляет прогрессирующая гибель нейронов, а также глиальных элементов. Для болезни Альцгеймера характерно начало патологического процесса с гиппокампа и глубоких отделов височных долей. В патогенезе существенная роль принадлежит белкам β -амилоиду и τ -протеину. Однако амилоидная теория не объясняет начальные этапы заболевания, которые остаются не известными. Кроме того, не до конца ясны процессы, которые способствуют увеличению активности β -секретазы, обеспечивающей патологический посттрансляционный протеолиз белка предшественника. Также не изучен механизм последовательного распространения процесса нейродегенерации на близкие, функционально связанные структуры головного мозга, источник которого находится в гиппокампе и глубоких отделах височных долей. Предлагаемая нами гипотеза ставит своей целью объяснить развитие этих звеньев патогенеза болезни Альцгеймера. Она предполагает наличие следующих основных патологических блоков, последовательно развивающихся в ткани мозга пациентов с болезнью Альцгеймера: формирование капиллярной недостаточности, развитие митохондриальной дисфункции и процесса медленной эксайтотоксичности, нарушение работы убиквитин-опосредованной системы деградации белков, активация β -секретазного пути протеолиза APP, прионоподобное распространение белка β -амилоида. Большая роль отводится нарушению работы убиквитин-опосредованной системы деградации белков, проявляющееся в условиях ишемического повреждения под воздействием процессов эксайтотоксичности. Кроме того, значительную роль играют прионоподобные свойства белка β -амилоиду. Наше предположение, в настоящее время, в значительной степени носит теоретический характер и нуждается в подтверждении посредством экспериментального изучения и клинических наблюдений (библ.: 14 ист.).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; β -амилоид; β -секретазы; капилляры; прионы; убиквитин; эксайтотоксичность.

Как цитировать:

Воробьев С.В. Новые представления об этиопатогенезе поздних спорадических форм болезни Альцгеймера // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 12–15.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Alzheimer's disease is the main cause of cognitive impairment in old age. The basis of neurodegeneration is the progressive death of neurons and glial elements. Alzheimer's disease is characterized by the onset of the pathological process from the hippocampus and deep parts of the temporal lobes. At the heart of its pathogenesis, a significant role belongs to the proteins β -amyloid and τ -protein. However, the amyloid theory does not explain the initial stages of the disease, which remain unknown. In addition, the processes that contribute to an increase in the activity of β -secretase, which provides pathological posttranslational proteolysis of the precursor protein, are not completely clear. Also, the mechanism of sequential propagation of the neurodegeneration process to close, functionally related structures of the brain, the source of which is located in the hippocampus and deep parts of the temporal lobes, has not been studied. The proposed hypothesis aims to explain the development of these links in the pathogenesis of Alzheimer's disease. It assumes the presence of the following main pathological blocks that consistently develop in the brain tissue of patients with Alzheimer's disease: the formation of capillary insufficiency, the development of mitochondrial dysfunction and the process of slow excitotoxicity, disruption of the ubiquitin-mediated protein degradation system, activation of the β -secretase pathway of APP proteolysis, prion-like protein proliferation β -amyloid. A major role is assigned to the disruption of the ubiquitin-mediated protein degradation system, which manifests itself in the conditions of ischemic damage under the influence of excitotoxicity processes. In addition, the prion-like properties of the protein β -amyloid play a significant role. Our assumption, at present, is largely theoretical in nature and needs to be confirmed through experimental study and clinical observations (bibliography: 14 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; β -amyloid; β -secretases; capillaries; excitotoxicity; prions; ubiquitin.

To cite this article:

Vorob'yev S.V. New concept of the etiopathogenesis of late sporadic forms of Alzheimer's disease. Russian Military Medical Academy Reports. 2021;40(S4):12–15.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения высших корковых функций наблюдаются при различных формах неврологической патологии. При этом, с увеличением возраста отмечается существенное нарастание частоты когнитивных расстройств. Лидирующая роль в общей нозологической структуре заболеваний, ядро клинической картины которых представлено развитием деменции, принадлежит нейродегенеративным процессам. Среди них наиболее частой причиной тяжелых когнитивных нарушений является болезнь Альцгеймера. Основу нейродегенерации составляет прогрессирующая гибель нейронов, а также глиальных элементов. Для болезни Альцгеймера характерно начало патологического процесса с гиппокампа и глубоких отделов височных долей. В дальнейшем изменения распространяются на прилегающие участки височных и теменных долей, а в развернутых стадиях затрагивают и другие структуры головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время наиболее характерными патологоанатомическими маркерами болезни Альцгеймера являются атрофия вещества головного мозга, формирование экстраклеточных амилоидных отложений (бляшек) и внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений. Основу амилоидных бляшек составляет нерастворимый патологический белок β -амилоид. Он образуется под действием специфических протеаз — β - и γ -секретазы в условиях альтернативного посттрансляционного протеолиза белка предшественника амилоида (APP). При этом известно, что в физиологических условиях преобладает α -секретазный протеолитический процессинг APP, в ходе которого образуется растворимый фрагмент sAPP α и связанный с мембраной C-терминальный участок, после дополнительного воздействия на который γ -секретазы, формируется P3 фрагмент. Оба эти пептида не способны к агрегации и формированию амилоидных бляшек. В настоящее время открыт третий путь протеолиза с участием η -секретазы. Он приводит к образованию фрагмента sAPP- η , также не способного к образованию нерастворимых агрегатов [1]. Физиологическая роль η -секретазы пока точно не установлена, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что она участвует в поддержании нейрональной активности и синаптической пластичности. В то же время обнаружено избыточное накопление η -секретазы в пораженных нейронах поблизости от амилоидных бляшек. Это может быть свидетельством участия данного варианта процессинга APP в нарушении нейрональной активности в условиях нейродегенерации [2].

Другим важным патоморфологическим признаком болезни Альцгеймера является гиперфосфорилирование ассоциированного с микротрубочками нейронального белка τ . Именно он является главным компонентом внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений. Основу такой структурной модификации τ -протеина составляет изменение активности специфических протеинкиназ и фосфатаз, наблюдающееся при нарушениях нейронального метаболизма и ионного гомеостаза [3].

Необходимо отметить, что как изменение протеолиза белка APP, так и гиперфосфорилирование белка τ , безусловно являясь важнейшим этапом развития нейродегенерации и формирования когнитивных нарушений, в то же время не могут рассматриваться в качестве инициального фактора болезни Альцгеймера, поскольку их запуск требует наличия определенных предшествующих биохимических и патофизиологических нарушений. Генетический фактор определяет развитие лишь весьма незначительного количества ранних наследуемых форм болезни Альцгеймера, обусловленных наличием мутаций генов, кодирующих APP (21 хромосома), пресенилин 1 (14 хромосома) и пресенилин 2 (1 хромосома). Наличие изоформы $\epsilon 4$ аполипопротеина E (APOE- $\epsilon 4$) также не объясняет всех спорадических поздних случаев заболевания. Патологическое действие генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ опосредовано, поскольку такой полиморфизм способствует нарушению элиминации холестерина из нейронов, что повышает вероятность их повреждения и способствует накоплению β -амилоида.

На наш взгляд одним из иницирующих факторов, приводящих в последующем к развитию болезни Альцгеймера, являются гипоксически-ишемические повреждения клетки, формирующиеся на фоне возрастных изменений. В пользу этого говорит обнаружение повышения содержания β -амилоида и гиперфосфорилированного τ -белка, а также гиперэкспрессия гена β -секретазы, обнаруженное в том числе в гиппокампе в эксперименте на мышах с созданием модели ишемии головного мозга [4–6]. Ишемия мозговой ткани способствует образованию митохондриальной дисфункции с разобщением внутриклеточного фосфорилирования и формированию дефицита макроэргов. Это, в свою очередь, провоцирует развитие каскада реакций медленной «метаболической» эксайтотоксичности, первым этапом которой является нарушение работы энергезависимых систем. В дальнейшем формируется нарушение мембранного потенциала, снятие магниевого блока с NMDA глутаматных рецепторов, их активация, резкое увеличение проникновения ионов Ca^{++} в клетку и увеличение активности внутриклеточных ферментных систем. Также существенное значение играют развитие в этих условиях активации протеолиза, оксидантного стресса и об-

разование хронического иммунного воспаления, известного в литературе под названием «Inflammaging» [7]. Данные процессы, потенцируя и дополняя друг друга, приводят к трем блокам нарушений. Два из них (снижение эффективности действия глимфатической системы и нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера) являются дополнительными, обеспечивающими неспецифическое повреждение нейронов. Третий выступает в качестве основного и проявляется изменением протеолиза APP, направленного по β -секретазному пути. Все вместе это обеспечивает увеличение агрегации β -амилоида и образование бляшек. В конечном итоге на фоне выраженных нарушений гомеостаза, нейронального метаболизма, синаптической дисфункции наблюдается гибель нейронов и развитие деменции. В данной схеме патогенезе остаются нераскрытыми три значимых события. Первое из них касается этиологии начального запуска ишемических нарушений, затрагивающих именно гиппокамп и прилежащие отделы височных долей. Второе связано с раскрытием механизма изменения протеолиза APP по β -секретазному пути. И третье должно объяснять постепенное «контактное» распространение патологического процесса от первоначального очага на другие отделы головного мозга, имеющие с ним функциональные связи. Для их объяснения нами предлагается «капиллярная гипотеза» этиопатогенеза болезни Альцгеймера. Ее основу составляет представление о том, что в процессе эмбриогенеза, когда в тканях головного мозга происходит формирование капиллярной сети, ее плотность может варьировать у различных индивидуумов. В ряде случаев количество капилляров на единицу объема в определенной области головного мозга может быть ниже некоторого критического уровня. Однако в молодом возрасте его вполне достаточно для обеспечения текущих потребностей нейронов. При старении организма под воздействием «возрастных» факторов риска, в совокупности со снижением уровня трофических веществ, участвующих в ангиогенезе, таких как VEGF, BDNF, IGF, наблюдается развитие локальной капиллярной недостаточности и формирование хронических гипоксически-ишемических повреждений. Такой подход может дополнительно объяснить, что наряду с болезнью Альцгеймера существуют и другие виды нейродегенерации, в частности задняя корковая атрофия, первичная прогрессирующая афазия, при которых наблюдается иная локализация первичного очага. Проведенные исследования показывают, что у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера количество капилляров в зонах, содержащих амилоидные бляшки достоверно ниже, чем в регионах, где они отсутствуют [8]. Также была установлена связь между снижением общего количества капилляров и их диаметра с деградацией нейронов

в зоне CA1 гиппокампа и энторинальной коре у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями [9]. Результаты данных исследований могут свидетельствовать в пользу нашей гипотезы.

В дальнейшем изменение протеолиза APP по β -секретазному пути может происходить на фоне нарушения функции недавно открытой убиквитин-опосредованной системы деградации белков. Данная система предназначена для обеспечения протеолиза поврежденных, неправильно функционирующих протеинов, способствуя сохранению гомеостаза клетки [10]. Однако на фоне формирования эксайтотоксичности ее работа нарушается, что приводит к накоплению патологических субстратов, в том числе таких как β -амилоид [11, 12]. Кроме того, рядом исследований установлено увеличение экспрессии β -секретазы на фоне хронической ишемии, что еще более увеличивает вклад патологического пути в протеолиз APP [13]. Контактное распространение процесса, возникающее на фоне увеличенного синтеза β -амилоида становится возможным благодаря проявляемым данным белком прионоподобным свойствам. Известно, что прионные белки образуются в результате неправильного фолдинга первичной молекулы, вследствие чего коренным образом нарушаются их функции. При этом контакт патологического протеина с нормальным белком приводит к изменению третичной структуры последнего и распространению процесса. Подобное нарушение структуры свертывания обнаружено и у β -амилоида, что может объяснить контактное распространение нейродегенеративного процесса [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выдвинутая нами гипотеза предполагает наличие следующих основных патологических блоков, последовательно развивающихся в ткани мозга пациентов с болезнью Альцгеймера: формирование капиллярной недостаточности, развитие митохондриальной дисфункции и процесса медленной эксайтотоксичности, нарушение работы убиквитин-опосредованной системы деградации белков, активация β -секретазного пути протеолиза APP, прионоподобное распространение белка β -амилоида. Естественно, что данное предположение носит, в настоящее время, в значительной степени теоретический характер и нуждается в экспериментально-практическом подтверждении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ. ФИНАНСИРОВАНИЕ ДАННОЙ РАБОТЫ НЕ ПРОВОДИЛОСЬ.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи,

прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Этическая экспертиза. Статья носит обзорный характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease // *Biol. Psychiatry*. 2021. Vol. 89, No. 8. P. 745–756. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001
2. Willem M., Tahirovic S., Busche M.A., et al. η -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus // *Nature*. 2015. Vol. 526, No. 7573. P. 443–447. DOI: 10.1038/nature14864
3. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. СПб.: Изд-во С-Петерб. ун-та, 2004. 200 с.
4. Koike M.A., Green K.N., Blurton-Jones M., Laferla F.M. Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177, No. 1. P. 300–310. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090750
5. Pluta R., Kocki J., Maciejewski R., et al. Ischemia signalling to Alzheimer-related genes // *Folia Neuropathol.* 2012. Vol. 50, No. 4. P. 322–329. DOI: 10.5114/fn.2012.32362
6. Pluta R., Ułamek-Kozioł M., Kocki J., et al. Expression of the Tau Protein and Amyloid Protein Precursor Processing Genes in the CA3 Area of the Hippocampus in the Ischemic Model of Alzheimer's Disease in the Rat // *Mol. Neurobiol.* 2020. Vol. 57, No. 2. P. 1281–1290. DOI: 10.1007/s12035-019-01799-z
7. McGuire P.J. Mitochondrial Dysfunction and the Aging Immune System // *Biology (Basel)*. 2019. Vol. 8, No. 2. E 26. DOI: 10.3390/biology8020026
8. Kawai M., Kalaria R.N., Harik S.I., Perry G. The relationship of amyloid plaques to cerebral capillaries in Alzheimer's disease // *Am. J. Pathol.* 1990. Vol. 137, No. 6. P. 1435–1446.
9. von Gunten A., Ebbing K., Imhof A., et al. Brain aging in the oldest-old // *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2010. Vol. 2010. P. 358531. DOI: 10.1155/2010/358531
10. Кудряева А.А., Белогуров А.А. Протеосома: наномашинерия созидательного разрушения // *Успехи биологической химии*. 2019. Т. 59. С. 323–392.
11. Zhang M., Deng Y., Luo Y., et al. Control of BACE1 degradation and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 // *J. Neurochem.* 2012. Vol. 120, No. 6. P. 1129–1138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07644.x
12. Caldeira M.V., Salazar I.L., Curcio M., et al. Role of the ubiquitin-proteasome system in brain ischemia: friend or foe? // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 112. P. 50–69. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.003
13. Hunt C.E., Turner A.J. Cell biology, regulation and inhibition of beta-secretase (BACE-1) // *FEBS J.* 2009. Vol. 276, No. 7. P. 845–1859. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06929.x

ОБ АВТОРЕ:

* **Сергей Владимирович Воробьев**, докт. мед. наук; адрес: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: 0000-0002-4830-907X; eLibrary SPIN: 3426-6511; e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

14. Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. Бета-амилоид и тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // *Успехи биологической химии*. 2015. Т. 55. С. 351–390.

REFERENCES

1. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2021;89(8):745–756. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001
2. Willem M, Tahirovic S, Busche MA, et al. η -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature*. 2015;526(7573):443–447. DOI: 10.1038/nature14864
3. Eshchenko ND. *Biochemistry of mental and nervous diseases*. Saint Petersburg: Saint Petersburg University Publishing House; 2004. 200 p. (In Russ.)
4. Koike MA, Green KN, Blurton-Jones M, Laferla FM. Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β . *Am J Pathol*. 2010;177(1):300–310. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090750
5. Pluta R, Kocki J, Maciejewski R, et al. Ischemia signalling to Alzheimer-related genes. *Folia Neuropathol*. 2012;50(4):322–329. DOI: 10.5114/fn.2012.32362. PMID: 23319188
6. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Kocki J, et al. Expression of the Tau Protein and Amyloid Protein Precursor Processing Genes in the CA3 Area of the Hippocampus in the Ischemic Model of Alzheimer's Disease in the Rat. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):1281–1290. DOI: 10.1007/s12035-019-01799-z
7. McGuire PJ. Mitochondrial Dysfunction and the Aging Immune System. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):E26. DOI: 10.3390/biology8020026
8. Kawai M, Kalaria RN, Harik SI, Perry G. The relationship of amyloid plaques to cerebral capillaries in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1990;137(6):1435–1446.
9. von Gunten A, Ebbing K, Imhof A, et al. Brain aging in the oldest-old. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010;2010:358531. DOI: 10.1155/2010/358531
10. Kudryaeva AA, Belogurov AA. The Proteasome: the nanomachine of creative destruction. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2019;59:323–392. (In Russ.)
11. Zhang M, Deng Y, Luo Y, et al. Control of BACE1 degradation and APP processing by ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1. *J Neurochem*. 2012;120(6):1129–1138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07644.x
12. Caldeira MV, Salazar IL, Curcio M, et al. Role of the ubiquitin-proteasome system in brain ischemia: friend or foe? *Prog Neurobiol*. 2014;112:50–69. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.003
13. Hunt CE, Turner AJ. Cell biology, regulation and inhibition of beta-secretase (BACE-1). *FEBS J*. 2009;276(7):1845–1859. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06929.x
14. Tatarnikova OG, Orlov MA, Bobkova NV. Beta-amyloid and tau protein: structure, interaction and prion-like properties. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2015;55:351–390. (In Russ.)

AUTHOR INFO

* **Sergey V. Vorob'ev**, M.D., D.Sc. (Medicine); address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia; ORCID: 0000-0002-4830-907X; eLibrary SPIN: 3426-6511; e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

ВОЗРАСТНОЙ ГИПОГОНАДИЗМ И КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

© Р.Т. Гайфутдинов, И.Х. Валеева

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

AGE HYPOGONADISM AND COGNITIVE DISORDERS IN MATURE MEN WITH CEREBRAL MICROANGIOPATHY

© Rustem T. Gaifutdinov, Ildaria Kh. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Нарушение когнитивных функций — одно из основных инвалидизирующих проявлений в рамках сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Целесообразность выявления умеренного когнитивного расстройства определяется возможностью предупреждения или по крайней мере замедления деменции. Известны гендерные различия касательно причин деменции, если у женщин старше 75–80 лет это — болезнь Альцгеймера, то у мужчин преобладают вторичные формы, особенно сосудистые. До 70–80 % случаев сосудистой деменции связаны с церебральной микроангиопатией. Изучался вклад возрастного гипогонадизма в развитие когнитивной патологии у мужчин в возрасте от 45 до 60 лет с церебральной микроангиопатией. Когнитивные функции оценивались у 170 пациентов с церебральной микроангиопатией и 45 здоровых мужчин с использованием батареи нейропсихологических тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, опосредованные запоминания, тест Лурия, корректурная проба, тест Шульте, проба Мюнстерберга). Возрастной гипогонадизм устанавливался на основании клинико-лабораторных и генетических данных (полиморфизм длины андрогенового рецептора). Обследованные мужчины не различались по возрасту, статусу курения как в основной группе, так и в группе контроля. Наше исследование показало значимую связь возрастного гипогонадизма с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений у мужчин церебральной микроангиопатией. Дефицит тестостерона изменяет работу эндотелия сосудов головного мозга, тем самым, усугубляет функционирование нейроваскулярной единицы. Наличие жалоб на когнитивное снижение у мужчин с церебральной микроангиопатией должны объединить усилия невролога и эндокринолога на поиск возрастного гипогонадизма с целью его коррекции (3 табл., библи.: 11 ист.).

Ключевые слова: возрастной мужской гипогонадизм; диагностика; когнитивные нарушения; нейропсихологическое тестирование; тестостерон; церебральная микроангиопатия; эндотелиальная дисфункция.

Как цитировать:

Гайфутдинов Р.Т., Валеева И.Х. Возрастной гипогонадизм и когнитивные расстройства у мужчин зрелого возраста с церебральной микроангиопатией // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С.16–19.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Impairment of cognitive functions is one of the main disabling manifestations in the framework of vascular and degenerative pathology of the brain. The feasibility of detecting mild cognitive impairment is determined by the ability to prevent or at least slow down dementia. Gender differences are known regarding the causes of dementia, if in women over 75–80 years old it is Alzheimer's disease, then in men secondary forms prevail, especially vascular. Up to 70–80 % of cases of vascular dementia are associated with cerebral microangiopathy. The contribution of age-related hypogonadism to the development of cognitive pathology in men aged 45 to 60 years with cerebral microangiopathy was studied. Cognitive functions were assessed in 170 patients with cerebral microangiopathy and 45 healthy men using a battery of neuropsychological tests (Montreal Cognitive Assessment Scale, mediated memorization, Luria test, proof test, Schulte test, Munsterberger test). Age-related hypogonadism was established on the basis of clinical, laboratory and genetic data (androgen receptor length polymorphism). The surveyed men did not differ in age, smoking status both in the main group and in the control group. Our study showed a significant relationship of age-related hypogonadism with the development and progression of cognitive impairment in men with cerebral microangiopathy. Testosterone deficiency alters the work of the cerebral vascular endothelium, thereby exacerbating the functioning of the neurovascular unit. A high prevalence of androgen deficiency was found in men with subjective and objective pre-dementia cognitive impairments. The presence of complaints of cognitive decline in men with cerebral microangiopathy should combine the efforts of a neurologist and an endocrinologist to search for age-related hypogonadism in order to correct it (3 tables, bibliography: 11 refs).

Keywords: age-related male hypogonadism; cerebral microangiopathy; cognitive impairment; diagnostics; endothelial dysfunction; neuropsychological testing; testosterone.

To cite this article:

Gaifutdinov R.T., Valeeva I.Kh. Age hypogonadism and cognitive disorders in mature men with cerebral microangiopathy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):16–19.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение когнитивных функций — одно из основных инвалидирующих проявлений в рамках сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Целесообразность выявления умеренного когнитивного расстройства определяется возможностью предупреждения или по крайней мере замедления деменции [1]. Известны гендерные различия касательно причин деменции, если у женщин старше 75–80 лет это — болезнь Альцгеймера, то у мужчин преобладают вторичные формы, особенно сосудистые. До 70–80 % случаев сосудистой деменции связаны с церебральной микроангиопатией (ЦМА) [4]. По данным M. Kivipelto и соавт., к развитию умеренных когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте предрасполагают сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром), выявляемые не столько в пожилом, сколько в среднем возрасте [7]. В последние годы возрастной гипогонадизм мужчин рассматривается как один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Развитие цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертензии и гипергликемии в значительной степени обусловлено нарушением функционирования «нейроваскулярной единицы», важную роль в которой приобретает синтез оксида азота. Возрастной дефицит тестостерона у мужчин ассоциируется с дисфункцией эндотелия [8] и может стать причиной когнитивных расстройств (КР) при ЦМА. Целью нашего исследования явилось изучение роли возрастного гипогонадизма в формировании когнитивных нарушений у мужчин с ЦМА.

Материалы и методы. Основная группа состояла из 170 мужчин в возрасте 45–60 лет (средний возраст $53,5 \pm 4,3$ года), с жалобами на снижение памяти, внимания (субъективные и умеренные когнитивные расстройства) с артериальной гипертензией 2–3 степени с клиническими проявлениями, результатами обследований (УЗДГ, МРТ) головного мозга, характерными для ЦМА [6]. Исключались мужчины с любой другой патологией головного мозга (деменцией, опухолями, травмами, энцефалитами, инсультами в остром и раннем восстановительном периоде с тяжелыми речевыми и двигательными нарушениями, затрудняющие проведение обследо-

вания), с психическими и наркологическими расстройствами, с декомпенсированной соматической и эндокринологической патологией.

Группу контроля составили 45 мужчин (средний возраст $52,2 \pm 4,9$ года) без признаков сосудистого поражения головного мозга. Всем мужчинам проводились нейропсихологические исследования (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), опосредованные запоминания, тест Лурия, корректурная проба, тест Шульте, проба Мюнстербергера). Тяжесть КР определяли по следующим критериям: 1) общий когнитивный уровень по MoCA — с наличием или отсутствием КР (соответственно <26 баллов и ≥ 26 баллов) (Nasreddine Z.S., 2005) и 2) независимость в повседневной жизни (DSM-5, 2013) (Arlington V.A. et al., 2013). Пациенты были разделены на 2 группы: умеренные КР (MoCA < 26, независимость в повседневной жизни), субъективные КР (СубКР) (MoCA ≥ 26). Тяжесть нарушения каждой когнитивной функции определяли по отклонению от нормы в соответствии с критериями Международной ассоциации сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (VASCOG): отклонение 1–2 σ соответствовало умеренному нарушению КФ (Sachdev P., 2014). В качестве нормы использовались данные, полученные в группе контроля [3]. По результатам тестирования КР, имевшиеся у пациентов, были разделены на моно- и полифункциональные (Petersen R.C., 2003).

Критериями вторичного возрастного гипогонадизма (ВГ) по рекомендациям Международного общества по изучению пожилых мужчин [9] являлись: концентрация общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л; концентрация свободного тестостерона менее 250 пкмоль/л. Данные исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ (с.н.с., Валева И. Х.). Для оценки чувствительности андрогенового рецептора к тестостерону определялась длина полиморфизма CAG-повторов гена рецептора андрогенов: увеличение числа повторов более 24 (при наличии соответствующих жалоб) расценивалось как возрастной гипогонадизм [9].

Результаты исследования. Обследованные мужчины не различались по возрасту, статусу курения как в основной группе, так и в группе контроля. В группе хронической цереброваскулярной патологии мужчины с признаками андрогендефицита

Таблица 1

Сравнение когнитивных нарушений в зависимости от наличия ВГ у обследованных мужчин

Фактор риска	Когнитивные нарушения				p	ОШ; 95 % ДИ
	Наличие фактора		Отсутствие фактора			
	Абс.	%	Абс.	%		
Возрастной гипогонадизм	112	69,6	58	88,1	0,003*	3,2; 1,4–7,3

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

в сравнение с мужчинами без ВГ достоверно чаще имели признаки метаболического синдрома: повышение индекса массы тела, гликемии натощак, повышение диастолического АД ($p < 0,01$) [2].

При сравнении частоты когнитивных нарушений в зависимости от наличия ВГ (см. табл. 1) были получены статистически значимые различия ($p = 0,003$). Шансы развития когнитивных нарушений увеличивались при наличии ВГ в 3,2 раза (95 % ДИ: 1,4–7,3).

Таблица 2

Наличие и степень когнитивных нарушений в зависимости от ВГ

Наличие / степень когнитивных нарушений	Наличие фактора				p
	Наличие возрастного гипогонадизма		Отсутствие возрастного гипогонадизма		
	Абс.	%	Абс.	%	
КН отсутствуют	8	11,9	49	30,4	0,001*
Субъективные когнитивные нарушения	9	13,4	34	21,1	
Умеренные когнитивные нарушения	50	74,6	78	56,1	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнении структуры обследованных пациентов по наличию и степени когнитивных нарушений в зависимости от наличия ВГ (см. табл. 2) были выявлены существенные различия ($p = 0,001$). Среди гипогонадных мужчин чаще отмечались умеренные КР, доля которых составила 74,6 % (у эугонадных — 56,1 %). У эугонадных мужчин чаще отмечались отсутствие или субъективные КР, совокупная доля которых составила 51,5 % (у гипогонадных — 25,3 %).

Таблица 3

Характеристика типов УКР в зависимости от наличия ВГ

Тип УКР	Наличие фактора				p
	Наличие возрастного гипогонадизма		Отсутствие возрастного гипогонадизма		
	Абс.	%	Абс.	%	
Монофункциональный	8	13,1	41	27,9	0,004*
Мультифункциональный	46	75,4	67	45,5	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При сравнении типа УКР в зависимости от наличия ВГ (см. табл. 3) нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$). Гипогонадные мужчины чаще имели множественные расстройства когнитивных функций 75,4 %, чем эугонадных — 45,5 %. Монофункциональный тип КР выявлялся чаще у эугонадных мужчин 27,9 % (у гипогонадных мужчин — 13,1 %).

ВЫВОДЫ

Наше исследование показало значимую связь ВГ с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений у мужчин церебральной микроангиопатией. Дефицит тестостерона изменяет работу эндотелия сосудов головного мозга, тем самым, усугубляет функционирование нейроваскулярной единицы. Жалобы на когнитивное снижение у мужчин заставляет объединить усилия специалистов (невролога, эндокринолога, уролога) на раннее выявление возрастного дефицита гонадной функции с целью ее коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васенина Е.Е., Гуторова Д.А., Смирнова И.М., и др. Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению // Фарматека. 2018. Т. 14, № 367. С. 8–16. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.14.8-16
2. Гайфутдинов Р.Т., Исмагилов М.Ф. Роль возрастного гипогонадизма в формировании хронической ишемии головного мозга у мужчин зрелого возраста // Acta Neurologica Daghestanica. Сборник статей к 80-летию со дня рождения профессора С.А. Абусева. 2019. С. 31–42
3. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А., и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. № 4. С. 5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
4. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 448 с.
5. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Алексанян Л.А., и др. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации. М., 2007. 88 с.

- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.
- Kivipelto M., Helkala E.L., Hanninen T., et al. Medlife vascular risk factor and late-life mild cognitive impairment: a population-based study // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 1683–1689. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1683
- Li H., Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013;13(2):161–169. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.006
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // *J. Androl.* 2006. Vol. 27, № 2. P. 135–137. DOI: 10.2164/jandrol.05047
- Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1977. Vol. 74, No. 4. P. 1729–1733. DOI: 0.1073/pnas.74.4.1729
- Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Miner M., et al. Testosterone deficiency: a determinant of aortic stiffness in men // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233, No. 1. P. 278–283. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.010
- Dobrynina LA, Gadzhieva ZSh, Kalashnikova LA, et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;4:5–15. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
- Levin OS. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2019. 448 p. (In Russ.)
- Laurent OB, Vertkin AL, Aleksanyan LA, et al. *Age-related androgen deficiency in general somatic practice: causes, clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Guidelines. Moscow; 2007. 88 p. (In Russ.)
- Parfenov VA. *Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders*. Moscow: IMA-PRESS Publisher; 2017. 128 p. (In Russ.)
- Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Medlife vascular risk factor and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001;56:1683–1689. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1683
- Li H, Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):161–169. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.006
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J. Androl*. 2006; 27(2):135–137. DOI: 10.2164/jandrol.05047
- Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 1977;74(4):1729–1733. DOI: 0.1073/pnas.74.4.1729
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Miner M, et al. Testosterone deficiency: a determinant of aortic stiffness in men. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):278–283. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.010

REFERENCES

- Vasena EE, Gutorova DA, Smirnova IM, et al. Pre-dementia cognitive disorders: modern approaches to terminology, diagnosis and treatment. *Pharmateka*. 2018;14(367):8–16. (In Russ.) DOI: 10.18565 / pharmateka.2018.14.8-16
- Gaifutdinov RT, Ismagilov MF. The role of age-related hypogonadism in the formation of chronic cerebral ischemia in mature men. *Acta Neurologica Daghestanica*. Collection of articles dedicated to the 80th anniversary of the birth of Professor S.A. Abusuev. 2019:31–42. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Рустем Талгатович Гайфутдинов**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49; ORCID: 0000-0001-5591-7148; e-mail: Gaifutdinov69@mail.ru

Ильдария Хайрулловна Валева, докт. биол. наук; ORCID: 0000-0003-3707-6511; e-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

***Rustem T. Gaifutdinov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; address: 49, Butlerova str., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012; ORCID: 0000-0001-5591-7148; e-mail: Gaifutdinov69@mail.ru

Ildaria Kh. Valeeva, D.Sc. (Biology); ORCID: 0000-0003-3707-6511; e-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МЕХАНИЗМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© С.Ю. Голохвастов¹, И.В. Литвиненко¹, С.Н. Янишевский^{1,2},
А.И. Яковлев³, Д.А. Мирная¹, В.А. Пушкарев¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

MECHANISM OF CEREBRAL COMPLICATIONS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

© Sergei Yu. Golokhvastov¹, Igor V. Litvinenko¹, Stanislav N. Yanishevskiy^{1,2}, Aleksandr I. Yakovlev³,
Daria A. Mirnaya¹, Vladimir A. Pushkarev¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Поражения центральной нервной системы наблюдаются у трети пациентов с COVID-19. Неврологические симптомы чаще встречаются среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, у имеющих коморбидную патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет). В основе тромботических событий при COVID-19 лежит мультисистемное воспаление с нарушением свертываемости крови. Механизмы развития гиперкоагуляции и тромбоза при COVID-19 можно представить в виде последовательности следующих процессов. Коронавирус связывается с белком ACE2 и/или другими молекулярными мишенями на клетках легких и сосудов. Размножение вируса в клетках приводит к развитию иммунной реакции. В случае нарушения функции иммунной системы или другой тяжелой сопутствующей патологии возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, получившая название «цитокиновый шторм». Это способствует развитию воспалительного процесса в тканях легких и других органов (локальное и системное воспаление). Воспалительная реакция становится причиной гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. Описанный каскад событий приводит к развитию гипоксии, микро- и макроангиопатии, тромбозам, а у некоторых — к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Поражения центральной нервной системы включают в себя вторичные инфекционно-токсические энцефалопатии, острые нарушения мозгового кровообращения, вторичные энцефалиты и энцефаломиелиты. Развитие каждого из перечисленных осложнений связанно с определенными механизмами, понимание которых влечет за собой изменение тактики лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. COVID-19, особенно при тяжелом ее течении, может вызывать развитие осложнений не только со стороны внутренних органов, но и центральной нервной системы. Данные неврологические осложнения играют значимую роль в течении COVID-19, а точное знание как частоты их наступления, так и предрасполагающих к ним причин может явиться ключом к правильным и своевременным диагностике и лечению (библ.: 33 ист.).

Ключевые слова: COVID-19; инсульт; неврологические осложнения; нервная система; сосудистые факторы риска; энцефалит; энцефалопатия.

Как цитировать:

Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В., Янишевский С.Н., Яковлев А.И., Мирная Д.А., Пушкарев В.А. Механизм церебральных осложнений новой коронавирусной инфекции // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 20–26.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Nervous system disorders are observed in one third of patients with COVID-19. Neurological symptoms are common in patients with moderate and severe forms of the disease, with comorbid pathology (arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus). Thrombotic events in COVID-19 follow the multisystem inflammation and coagulopathy. The mechanisms of the hypercoagulation and thrombosis in COVID-19 can be presented as the chain of the following processes. The coronavirus binds to the ACE2 protein and/or other molecular targets on lung and vascular cells. The multiplication of the virus in the cells leads to the immune response. In case of dysfunction of the immune system or other severe concomitant pathology, overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines occurs, which is called «cytokine storm». This contributes to the inflammatory process in the tissues of the lungs and other organs (local and systemic inflammation). The inflammatory response causes hypercoagulability and endothelial dysfunction. The described cascade of events leads to hypoxia, micro- and macroangiopathy, thrombosis, and in some to multiple organ failure and death. Nervous system disorders include secondary infectious-toxic encephalopathy, acute cerebrovascular events, secondary encephalitis and encephalomyelitis. The onset of each of the listed complications is associated with certain mechanisms, the understanding of which entails a change in the tactics of treating patients with a new coronavirus infection. COVID-19, especially with its severe course, can cause the development of complications not only from the internal organs, but also from the central nervous system. These neurological complications play a significant role in the course of the COVID-19, and the data about their incidence and causes can be the key to the correct and timely diagnosis and treatment (bibliography: 33 refs).

Keywords: COVID-19; encephalitis; encephalopathy; nervous system; neurological complications; stroke; vascular risk factors.

To cite this article:

Golokhvastov SYu., Litvinenko IV., Yanishevskiy SN., Yakovlev AI., Mirnaya DA., Pushkarev VA. Mechanism of cerebral complications of new coronavirus infection. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):20–26.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы представляют собой оболочечные одноцепочечные РНК-вирусы, способные к быстрой мутации и рекомбинации [1]. На электронных микрофотографиях частицы SARS-CoV-2 представлены в основном округлыми или овальными частицами диаметром от 60 до 140 нанометров [2]. SARS-CoV-2 представляет собой новый бета-коронавирус (подсемейство ортокоронавирусов), принадлежащий к линии В или подроду сарбековирусов, который также включает коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome — SARS) человека [3]. Геном SARS-CoV-2, как и у других коронавирусов, кодирует четыре структурных белка: белки S (шиповый, «спайковый»), E (оболочечный), M (мембранный) и N (нуклеокапсидный). Проникновение коронавируса в клетку-мишень обусловлено связыванием S-гликопротеина с клеточными рецепторами ACE2 и CD147. Исследования показали, что этот белок SARS-CoV-2 проявляет в 10–20 раз более высокое сродство к данному рецептору по сравнению с аналогичным белком вируса SARS-CoV [4]. Связывание S-гликопротеина с ACE2-рецептором вызывает конформационные изменения первого, приводя к слиянию вирусного E-гликопротеина с мембраной клетки-мишени и последующим проникновением в нее вируса через эндосомный механизм [5]. Далее происходит высвобождение РНК вируса, ее копирование и последующую репликацию вируса. Сборка вириона происходит посредством взаимодействия вирусной РНК и белка в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи клетки-мишени. Впоследствии вирионы покидают клетку посредством экзоцитоза [6]. Вирус также обладает нейротропизмом и может распространяться в центральную нервную систему (ЦНС).

Предполагаются четыре пути передачи вируса в нервную ткань. Первый из них — обонятельные нервы. Так, интраназальная инокуляция коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) мышам вызывает поражение головного мозга с вовлечением таламуса и ствола мозга. Вторым путем проникновения вируса в ЦНС — клеточная инвазия. В этом случае инфицированные коронавирусом моноциты и макрофаги проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и опосредуют нейроинвазию. Эндотелиальные клетки ГЭБ являются третьим возможным путем нейроинвазии, они способны экспрессировать два типа рецепторов — ACE2 и CD209L, взаимодействуя с которыми SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС. Четвертым возможным путем проникновения вируса в нервную систему является трансинаптическая передача через периферические нервы [7, 8].

ПРИЧИНЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

В ряде исследований показано, что наряду с системными и респираторными проявлениями COVID-19 у 36 % пациентов отмечается неврологическая симптоматика: головная боль, парестезии, нарушения восприятия запаха и вкуса, нарушения сознания [9, 10]. Расстройства нервной системы при COVID-19, будучи весьма вариабельными, включают в себя инфекционно-токсические энцефалопатии, поражения периферических нервов и мышц, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также пост- и параинфекционные аутоиммунные поражения нервной системы [11].

Одним из патогенетических вариантов поражения нервной системы при COVID-19 является избыточный иммунный ответ, так называемый «цитокиновый шторм», в результате которого повышается проницаемость ГЭБ. Другим патогенетическим путем повреждения нервной системы является типовой аутоиммунный процесс, проявляющийся в виде синдрома Гийена-Барре. Однако сведения об этом варианте единичны, и в них причинно-следственная связь с инфекцией COVID-19 не является однозначной [12]. Вирус может циркулировать в спинномозговой жидкости [13].

Также необходимо учитывать, что многие пациенты с неврологическими заболеваниями имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения COVID-19 [7].

ЧАСТОТА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Острые респираторные вирусные инфекции часто сопровождаются неспецифическими симптомами, ассоциированными с общим ответом организма на патологический процесс. Включением подобного рода признаков можно объяснить достаточно высокий процент неврологической симптоматики, описанный L. Мао и соавт. [11]. Так, из 214 пациентов с подтвержденным COVID-19 в Университетском госпитале г. Ухань (КНР) неврологические проявления описаны у 78 пациентов, при этом симптомы разделены на три группы: симптоматика со стороны ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сознания, острая цереброваскулярная патология, атаксия и судорожные приступы) — в 24,8 % случаев; симптоматика со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния и зрения, а также нейропатический болевой синдром) — в 8,9 % наблюдений; поражение скелетных мышц (миалгии, ассоциированные с повышением уровня креатинфосфокиназы) — в 10,7 % случаев. Описано наличие неврологической общемозговой симптоматики в период манифестации инфекции COVID-19 у 36,4 % наблюдаемых больных в виде спутанности сознания, головной боли (13,1 %), тошноты, рвоты, судорог,

головокружения (16,8 %), нарушения обоняния (5,1 %), вкуса (5,6 %), эпилептических приступов (20 %), «скелетно-мышечных синдромов» (10,7 %), изменения психического статуса (15 %), а также в виде атаксии и острого цереброваскулярного синдрома. Неврологические симптомы чаще встречались у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, имеющих коморбидную патологию (артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет), — у 75,7 % пациентов [11].

В апреле 2021 г. было проанализировано 236379 случаев с лабораторно подтвержденным COVID-19 и выявлено, что в течение шести месяцев после перенесенной острой фазы инфекции риск развития неврологических и психиатрических заболеваний был выше, нежели после других острых респираторных заболеваний. В пример приводилась частота внутричерепных кровоизлияний — 0,56 % (2,66 % в группе госпитализированных в ОРИТ), ишемического инсульта — 2,10 % (6,92 %), паркинсонизма — 0,11 % (0,26 %), деменции — 0,67 % (1,74 %), психических расстройств — 1,40 % (2,77 %), тревожных расстройств — 17,39 % (19,15 % соответственно) [14].

ФОРМЫ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Общемозговые симптомы, такие как головная боль и тошнота, а также когнитивные нарушения у пациентов с COVID-19 могут быть проявлением не только прямого, но и опосредованного поражения головного мозга — в частности, связанного с развитием гипоксии [15]. В таком случае вышеуказанные неврологические проявления можно рассматривать как гипоксическую энцефалопатию при COVID-19 (однако данное утверждение требует дальнейшего наблюдения за реконвалесцентами в отсроченном периоде) [16].

Энцефалопатия. Одной из наиболее частых форм поражения ЦНС при COVID-19 является вторичная инфекционно-токсическая энцефалопатия [17, 18]. В ее основе могут лежать как прямое (повреждение ГЭБ), так и опосредованное (гипоксическое, дисметаболическое и иммунное) поражение нервной системы [19, 20]. Повышенному риску вовлечения нервной системы при COVID-19 подвержены пожилые пациенты с хроническими заболеваниями. По данным J. Helms и соавт. (2020), симптомы вовлечения ЦНС сопровождалась пирамидной недостаточностью с повышением сухожильных рефлексов, клonusами стоп и двусторонними разгибательными патологическими рефлексами в 67 % случаев [21]. В периферической крови у пациентов с симптомами поражения ЦНС обнаруживался более низкий уровень лимфоцитов, чем у пациентов без таковых. Данный показатель может свидетельствовать о более выраженной иммуносупрессии, а пациенты

с признаками поражения ЦНС могут иметь менее благоприятный прогноз течения заболевания [22].

Почти у 40 % пациентов с COVID-19 наблюдаются общемозговые симптомы. Опубликованы данные случая обнаружения вирусной инфильтрации ствола головного мозга в образцах ткани при аутопсии, что позволило предположить вирусную этиологию дыхательной недостаточности, развивающейся у некоторых пациентов в связи с поражением клеток дыхательного центра в продолговатом мозге [23].

L. Мао и соавт. (2020) в своей статье сообщили о появлении головной боли и гипоксической энцефалопатии у 40 % пациентов в их исследовании, но детальные данные и используемые диагностические критерии не были описаны [11]. В конце марта 2020 г. N. Poyiadji и соавт. сообщили о первом случае COVID-19-ассоциированной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии (acute necrotizing encephalopathy — ANE) [24]. Механизм ее возникновения объясняется «цитокиновым штормом», приводящим к нарушению целостности ГЭБ и повреждению паренхимы головного мозга [7].

Острые нарушения мозгового кровообращения. Любые недавно перенесенные бактериальные или вирусные инфекции повышают риск инсульта за счет кардиоэмболических событий и артерио-артериальных эмболий [20]. Кроме того, ишемический инсульт может являться дебютом COVID-19 [25–28].

У пациентов с COVID-19, по-видимому, основное значение в развитии острых нарушений мозгового кровообращения имеет декомпенсация имеющихся сосудистых факторов риска — в первую очередь сахарного диабета, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [29]. Большая длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) делает пациентов с COVID-19, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке, более уязвимыми к возможным осложнениям, связанным с развитием критических состояний — например, гипотонии и неадекватной церебральной перфузии, относительной гипертензии (приводящей к синдрому задней обратимой энцефалопатии), септической эмболии (в случае присоединения бактериальной инфекции), кардиомиопатии и сопутствующего снижения фракции выброса левого желудочка [30].

В основе тромботических событий при COVID-19 лежит мультисистемное воспаление с нарушением свертываемости крови [31]. Механизмы развития гиперкоагуляции и тромбоза при COVID-19 можно представить в виде последовательности следующих процессов. Коронавирус связывается с белком ACE2 и/или другими молекулярными мишенями на клетках легких и сосудов. Размножение вируса в клетках приводит к развитию иммунной реакции. В случае нарушения функции иммунной системы или другой тяжелой сопутствующей патологии возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов и хе-

мокинов, получившая название «цитокиновый шторм». Это способствует развитию воспалительного процесса в тканях легких и других органов (локальное и системное воспаление). Воспалительная реакция становится причиной гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции. Описанный каскад событий приводит к развитию гипоксии, микро- и макроангиопатии, тромбозам, а у некоторых — к полиорганной недостаточности и летальному исходу [32].

Следует учитывать, что у пациентов с ОНМК COVID-19 может иметь бессимптомное течение, также признаки заболевания могут проявиться после госпитализации и лечения от инсульта. В то же время гипертермия у пациентов с инсультом может явиться признаком осложнений, таких как аспирационная пневмония и инфекция мочевых путей, а также может иметь центральное происхождение. Поэтому быстрая верификация или исключение COVID-19 играют важную роль в алгоритме диагностики и тактике лечения [25, 27].

Энцефалиты и миелиты. Воспалительные изменения нервной системы также могут быть ассоциированы с новой коронавирусной инфекцией [16]. И.К. Терновых и соавт. (2020) проанализировали 8 публикаций, описывающих клинические случаи энцефалитов и менингоэнцефалитов у пациентов с COVID-19 (7 из них содержали описания единичных случаев, еще в одной приводился анализ парного случая). Клинические проявления в основном ограничивались лихорадкой; в 3 случаях были отмечены менингеальные симптомы, в 4 — головная боль; еще 3 пациента имели эпизоды эпилептических приступов. В 7 случаях была выполнена ПЦР ликвора на SARS-CoV-2 — 2 результата оказались положительными, 5 были отрицательными; авторы 2 клинических описаний отметили, что выполнение анализа ликвора не было доступно в их учреждении. Также представлена информация о клиническом случае острого миелита (проявившегося вялым нижним парапарезом, проводниковым нарушением чувствительности и нарушением функций тазовых органов), который был вызван «цитокиновым штормом», о чем свидетельствовали высокие уровни сывороточного ферритина, С-реактивного белка и IL-6 [7].

Эпилептический приступ и статус. Развитие эпилептического приступа (как и наиболее грозного осложнения — эпилептического статуса) может быть следствием декомпенсации течения основного заболевания (эпилепсии в анамнезе) или развития энцефалита, связанного с COVID-19, а также тяжелых метаболических нарушений.

Причинами учащения приступов у пациентов с эпилепсией могут выступать синдром общей инфекционной интоксикации с лихорадкой, нарушение режима приема антиэпилептических препаратов (в результате изменения уровня сознания или нахождения на ИВЛ пациентов с тяжелым течением

заболевания), фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие антиэпилептических препаратов со средствами, используемыми при лечении COVID-19, часть из которых обладает «проконвульсивным» эффектом (например, антибактериальные препараты) [14].

Постинфекционные демиелинизирующие заболевания. L. Zanin и соавт. (2020) описали случай, который можно интерпретировать как острый рассеянный энцефаломиелит у пациентки с COVID-19-ассоциированной пневмонией [33]. J. Helms и соавт. (2020) провели исследование цереброспинальной жидкости у 7 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и выявили олигоклональный тип синтеза IgG у двух из них, что также может указывать на повышенный риск развития демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (по аналогии с инфекционным мононуклеозом, который рассматривается как фактор риска развития рассеянного склероза) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, особенно при тяжелом ее течении, может вызывать развитие осложнений не только со стороны внутренних органов, но и ЦНС. Данные неврологические осложнения играют значимую роль в течение развивающейся коронавирусной инфекции, а точное знание как частоты их наступления, так и предрасполагающих к ним причин может явиться ключом к правильным и своевременным диагностике и лечению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu A., Peng Y., Huang B., et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China // Cell Host. Microbe. 2020. Vol. 27, No. 3. P. 325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, No. 8. P. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

3. Прилуцкий А. С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть 1: Характеристика коронавируса, эпидемиологические особенности // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020. Т. 24, № 1. С. 77–86.
4. Wrapp D., Wang N., Corbett K., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // Science. 2020. Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
5. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // Antivir. Res. 2020. Vol. 176, No. 104742. P. 2–5. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742
6. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
7. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д., и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 // Трансляционная медицина. 2020. № 7. С. 21–29. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29
8. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11, No. 9. P. 1206–1209. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00201
10. Янишевский С.Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 263–269. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269
11. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
12. Вознюк И.А., Ильина О.М., Коломенцев С.В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т. 98, № 4. С. 90–98. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98
13. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // Brain Behav. Immun. 2020. Vol. 87. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
14. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // Lancet Psychiat. 2021. Vol. 8, No. 5. P. 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
15. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.
16. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., и др. Временные методические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19 // Новости неврологии. 2020. № 5. С. 2–8.
17. Filatov A., Sharma P., Hindi F., et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy // Cureus. 2020. Vol. 12, No. 3. P. e7352. DOI: 10.7759/cureus.7352
18. Steardo L., Steardo L. Jr, Zorec R., et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 // Acta Physiol. 2020. Vol. 229, No. 3. P. e13473. DOI: 10.1111/apha.13473
19. Grau A.J., Buggle F., Becher H., et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies // Neurology. 1998. Vol. 50, No. 1. P. 196–203. DOI: 10.1212/wnl.50.1.196
20. Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Демьяновская Е.Г., и др. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 2. С. 28–35. DOI: 10.26269/x8tt-th11
21. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, No. 23. P. 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
22. Магжанов Р.В., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., и др. Расстройства нервной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т. 15, № 3. С. 72–76.
23. Yaghi S., Ishida K., Torres J., et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // Stroke. 2020. Vol. 51, No. 7. P. 2002–2011. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
24. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // Radiology. 2020. Vol. 296, No. 2. P. e119–e120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
25. Одинак М.М., Цыган Н.В., Яковлева В.А., и др. Клинические особенности, эпидемиология и патогенез поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3-2. С. 117–119.
26. Avula A., Nalleballe K., Narula N., et al. COVID-19 presenting as stroke // Brain Behav. Immun. 2020. Vol. 87. P. 115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
27. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569
28. Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В., Янишевский С.Н., и др. Ишемический мозговой инсульт как первое клиническое проявление новой коронавирусной инфекции // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3-2. С. 35–38.
29. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617
30. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 94. P. 55–58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
31. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь // Медицинский совет. 2020. № 8. С. 18–25. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25
32. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., и др. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 317–326. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
33. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions // Acta Neurochir. 2020. Vol. 162, No. 7. P. 1491–1494. DOI: 10.1007/s00701-020-04374-x

REFERENCES

1. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001

2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Prilutskii AS. Coronavirus disease 2019. Part 1: Coronavirus characteristic, epidemiological features. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology.* 2020;24(1):77–86. (In Russ.)
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
5. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antivir Res.* 2020;176(104742):2–5. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742
6. Kogan EA, Berezovskii YuS, Protsenko DD. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6(2):8–30. (In Russ.) DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
7. Ternovyykh IK, Topuzova MP, Chaykovskaya AD, et al. Neurological manifestations and complications in patients with covid-19. *Translational Medicine.* 2020;7(3):21–29. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
9. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(9):1206–1209. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00201
10. Yanishevskiy S. Healthcare for stroke patients in COVID-19 pandemic. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2020;26(3):263–269. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269
11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
12. Voznyuk IA, Il'ina OM, Kolomentsev SV. Ischemic stroke as a clinical form and pathogenetic model in the structure of central nervous system lesions in COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020;98(4):90–98. (In Russ.) DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
14. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiat.* 2021;8(5):416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
15. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19). *Prakticheskaya Pul'monologiya.* 2020(1):78–81. (In Russ.)
16. Litvinenko IV, Odinak MM, Emelin AYU, et al. Temporary guidelines for the management of patients with diseases and injuries of the nervous system in COVID-19. *Neuronews.* 2020;(5):2–8. (In Russ.)
17. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352. DOI: 10.7759/cureus.7352
18. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020;229(3): e13473. DOI: 10.1111/apha.13473
19. Grau AJ, Buggle F, Becher H, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology.* 1998;50(1):196–203. DOI: 10.1212/wnl.50.1.196
20. Shmyrev VI, Kryzhanovskii SM, Dem'yanovskaya EG, et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 and management of patients with neurological diseases during the pandemic. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik.* 2020;(2):28–35. (In Russ.) DOI: 10.1212/wnl.50.1.196
21. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
22. Magzhanov RV, Kutlubayev MA, Akhmadeeva LR, et al. Disorders of nervous system in the new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana.* 2020;15(3):72–76. (In Russ.)
23. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51(7):2002–2011. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
24. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2): e119–e120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
25. Odinak MM, Yakovleva VA, Ryabtsev AV, et al. Clinical features, epidemiology and pathogenesis of nervous system damage in new coronavirus infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(S3-2): 117–119. (In Russ.)
26. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
27. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol.* 2019;10:2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569
28. Golokhvastov SYu, Litvinenko IV, Yanishevskiy SN, et al. Ischemic stroke as the first clinical manifestation of a new coronavirus infection. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(S3-2):35–38. (In Russ.)
29. Gusev EI, Martynov MYu, Boiko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2020;120(6):7–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20201200617
30. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55–58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
31. Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, et al. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Medical Council.* 2020;(8):18–25. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-18-25
32. Novikova LB, Akopyan AP, Sharapova KM, et al. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2020;26(3):317–326. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
33. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir.* 2020;162(7):1491–1494. DOI: 10.1007/s00701-020-04374-x

ОБ АВТОРАХ:

* **Сергей Юрьевич Голохвастов**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN-код: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN-код: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Станислав Николаевич Янишевский, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN-код: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Александр Игоревич Яковлев; eLibrary SPIN-код: 3700-7008; e-mail: yakovlevai92@yandex.ru

Дарья Александровна Мирная, канд. мед. наук; eLibrary SPIN-код: 9779-9527; Scopus Author ID: 57193871609; e-mail: kalestia-mng@mail.ru

Владимир Александрович Пушкарёв; ORCID: 0000-0003-3715-2553; eLibrary SPIN-код: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Sergei Yu. Golokhvastov**, M.D., Ph.D. (Medicine); Address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN-code: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN-code: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Stanislav N. Yanishevskiy, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN-code: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Aleksandr I. Yakovlev; eLibrary SPIN-code: 3700-7008; e-mail: yakovlevai92@yandex.ru

Darya A. Mirnaia, M.D., Ph.D. (Medicine); eLibrary SPIN-code: 9779-9527; Scopus Author ID: 57193871609; e-mail: kalestia-mng@mail.ru

Vladimir A. Pushkarev; ORCID: 0000-0003-3715-2553; eLibrary SPIN-code: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© С.Ю. Голохвастов¹, С.Н. Янишевский^{1,2}, Н.В. Цыган¹, И.В. Литвиненко¹, Р.В. Андреев¹, А.А. Попович³, А.И. Яковлев³, В.О. Никишин¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

RISK FACTORS AND FEATURES OF THE COURSE OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE

© Sergei Yu. Golokhvastov¹, Stanislav N. Yanishevskiy^{1,2}, Nikolai V. Tsygan¹, Igor V. Litvinenko¹, Ruslan V. Andreev¹, Alina A. Popovich³, Aleksandr I. Yakovlev³, Vasilii O. Nikishin¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³ I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации. По данным Национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи при уходе за собой, 20 % не могут самостоятельно ходить. Лишь 8 % выживших пациентов могут вернуться к прежней работе. Средний возраст развития инсульта — 66,7 лет (63,7 года у мужчин и 69,4 года у женщин). Абсолютное число инсультов у пациентов в возрасте до 67 лет больше у мужчин, а в более старшем возрасте — у женщин. Доля ишемических инсультов в популяции составляет 80 %, из них до 15 % случаев встречаются у лиц молодого возраста. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста имеет свои особенности, что может затруднять диагностику, лечение и профилактику в отличие от пациентов более старших возрастных групп. Выявление причин ишемического инсульта у лиц молодого возраста требует не только использования более широкого спектра лабораторно-инструментальных методов исследования, но и более тщательного сбора анамнеза жизни и заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы 19 случаев диагностированного ишемического инсульта у пациентов в возрасте от 20 до 45 лет.

Результаты. Отмечены низкая степень тяжести инсульта, а также быстрый регресс неврологического дефицита, что, вероятно, связано с высокой нейропластичностью головного мозга в молодом возрасте.

Заключение. По результатам оценки сосудистых факторов риска рекомендована вторичная профилактика, включающая модификацию образа жизни и медикаментозную терапию. Также сделаны выводы относительно распространенности сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста (библ.: 12 ист.).

Ключевые слова: ангионеврология; артериальная гипертензия; вторичная профилактика; избыточная масса тела; ишемический инсульт; молодой возраст; факторы риска.

Как цитировать:

Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Литвиненко И.В., Андреев Р.В., Попович А.А., Яковлев А.И., Никишин В.О. Факторы риска и особенности течения ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 27–31.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Stroke is one of the leading causes of death and disability. According to the National Stroke Registry, 31 % of stroke patients need outside help in caring for themselves, 20 % cannot walk on their own. Only 8 % of surviving patients can return to their previous job. The average age of stroke development is 66.7 years (63.7 years for men and 69.4 years for women). The absolute number of strokes in patients under the age of 67 is higher in men, and at an older age – in women. The proportion of ischemic strokes in the population is 80 %, of which up to 15 % of cases occur in young people. Ischemic stroke in young people has its own characteristics, which can complicate diagnosis, treatment and prevention, in contrast to patients of older age groups.

Methods. Were examined 19 patients aged 20 to 45 years with diagnosed ischemic stroke.

Results. A low severity of stroke was noted, as well as a rapid regression of neurological deficit, which is probably associated with high neuroplasticity of the brain at a young age.

Conclusion. Based on the results of the assessment of vascular risk factors, secondary prevention is recommended, including lifestyle modification and drug therapy. Conclusions were also made regarding the prevalence of vascular risk factors in young people (bibliography: 12 refs).

Keywords: angioneurology; arterial hypertension; overweight; risk factors; secondary prevention; stroke; stroke at a young age.

To cite this article:

Golokhvastov SYu, Yanishevskiy SN, Tsygan NV, Litvinenko IV, Andreev RV, Popovich AA, Yakovlev AI, Nikishin VO. Risk factors and features of the course of ischemic stroke in young people. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4): 27–31.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — преобладающая причина инвалидизации населения (3,2 на 1000 населения) [1]. В 2017 г. около 17,8 млн смертей были отнесены к сердечно-сосудистым заболеваниям во всем мире, показав рост на 21,1 % по сравнению с 2007 г. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире в структуре смертности. В 2016 г. количество инсультов во всем мире составило около 17 млн человек. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39 %), доля инсультов в структуре общей смертности населения составляет 21,4 % [2], а экономические потери вследствие мозговых инсультов в Российской Федерации по данным Министерства Здравоохранения составляют около 361 млрд рублей [3].

По данным литературы частота инсультов у лиц молодого возраста варьирует и колеблется от 2,5 до 10 % всех сосудисто-мозговых катастроф в популяции, число лиц молодого возраста с ишемическим инсультом (ИИ) составляет 11–15 % среди всех пациентов с острой ишемией мозга, 10–15 % приходится на нетравматические внутримозговые кровоизлияния (геморрагические инсульты) [4]. Особенностью инсульта у молодых людей являются серьезные социальные и экономические последствия, что, с одной стороны, всегда связано с физиологической и психологической травмой для индивидуума, а с другой — зачастую приводит к стойкой утрате трудоспособности в период наиболее продуктивного возраста [5].

Согласно классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения, молодым считается возраст от 18 до 45 лет включительно. Частые причины ИИ у молодых являются редкими для людей старших возрастных групп, например, диссекция артерии, антифосфолипидный синдром, болезнь Фабри и др. [6]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к «омоложению» заболеваний и патологических состояний, рассматриваемых в качестве традиционных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, дислипидемия, обычно типичных для лиц более старшего возраста [7]. Известно, что около 90 % факторов риска развития ИИ поддаются лечению, а вопросам первичной профилактики инсульта следует уделять большее внимания [3], так как различные модифицируемые факторы риска, связанные с образом жизни, хроническим стрессом, вредными привычками могут влиять на риск развития инсульта. Например, курение имеет двукратное, а избыточное употребление ал-

коголя — трех-четырёхкратное увеличение риска развития инсульта. Другими предикторами являются абдоминальное ожирение, снижение физической активности, расстройство пищевого поведения и стресс [8].

На данный момент нет специфичного алгоритма обследования молодых пациентов с ИИ, который охватил бы весь спектр возможных факторов риска. Помимо традиционных исследований необходимо более подробный сбор анамнеза заболевания и жизни, требуются специальные лабораторно-инструментальные обследования, которые еще не вошли в разряд рутинных, что в свою очередь определяющим образом влияет на подбор медикаментозной терапии, направлений модификации образа жизни, и, как следствие, эффективность вторичной профилактики инсульта.

Ключевым аспектом в стратегии вторичной профилактики инсульта является определение его этиопатогенетического подтипа. Согласно классификации TOAST, частота встречаемости различных этиопатогенетических подтипов ИИ в популяции распределяется следующим образом: атеротромботический 23 %, кардиоэмболический 22 %, лакунарный инсульт 22 %, другие известные причины 7 %, инсульт неизвестной этиологии 26 % [1, 9]. На долю эмболического инсульта неуточненной этиологии многие авторы отводят до 20 %. Согласно данным АНА/ASA, доля венозных инсультов составляет до 0,5–1 %, а по данным некоторых авторов — до 5 % от всех ИИ.

Учитывая, что у лиц молодого возраста редко имеются «традиционные» сосудистые факторы риска, которые могут привести к развитию ИИ, то рассматривать группу таких пациентов целесообразно отдельно [5, 10]. В современных отечественных и зарубежных публикациях у лиц молодого возраста встречается следующее распределение ИИ на подтипы согласно классификации TOAST: атеротромботический 4–20 %, кардиоэмболический 13–34 %, лакунарный инсульт 3–22 %, другие известные причины 19–29 %, неизвестной этиологии 24–40 % [10–12]. Также у лиц молодого возраста встречается и эмболический инсульт неуточненной этиологии, и венозный инсульт.

Цель исследования — определить факторы риска и особенности течения ИИ у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 19 пациентов ($n = 19$) с диагностированным ИИ в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $34,1 \pm 7,7$ лет), из них 3 женщины и 16 мужчин. Оценивали возраст на момент инсульта, тяжесть инсульта, подтип ИИ по TOAST, пораженный сосудистый бассейн, пол, анамнез жизни и бо-

лезни (обращали внимание на наличие в анамнезе известных сосудистых факторов риска, а также наличие сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников). Для оценки тяжести инсульта и степени инвалидизации использовались шкала NIHSS и модифицированная шкала Рэнкина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе были диагностированы следующие этиопатогенетические подтипы ИИ: $n = 10$ (52,6 %) — ИИ неизвестной этиологии, $n = 4$ (21,2 %) — атеротромботический ИИ, $n = 3$ (15,8 %) — ИИ другой известной этиологии, $n = 1$ (5,2 %) — лакунарный ИИ, $n = 1$ (5,2 %) — кардиоэмболический ИИ.

Лишь у 1 пациента (5,26 %) наблюдалась «специфическая» для молодого возраста причина развития ИИ, а именно острая тромботическая окклюзия правой позвоночной артерии на фоне спонтанной диссекции.

Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 6 пациентов (31,6 %) в возрасте от 41 до 45 лет. Повышенное артериальное давление у всех пациентов данной группы отмечалось и до ИИ, 2 пациента получали антигипертензивную терапию без достижения целевых цифр артериального давления, 4 пациента антигипертензивную терапию не получали, артериальное давление не контролировали. Во всех наблюдениях была диагностирована первичная АГ. Один пациент на момент ИИ уже страдал ишемической болезнью сердца.

У 6 пациентов (31,6 %) были выявлены факторы риска развития артериальной гипертензии: курение табака у 5 пациентов (83,3 %), 3 пациента (50 %) страдали избыточной массой тела или ожирением на момент сосудисто-мозговой катастрофы.

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечалась у 5 пациентов (26,3 %) в виде перенесенных ИИ или инфаркта миокарда у родителей в анамнезе.

У 3 пациентов (15,8 %) не удалось определить причину развития ИИ при помощи рутинной диагностики, что говорит о необходимости использования дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования.

При оценке степени инвалидизации после инсульта по модифицированной шкале Рэнкин у обследованных нами пациентов к концу острого периода заболевания средний балл составил $1,6 \pm 1,4$. У 4 (20 %) пациентов наблюдался полный регресс неврологической симптоматики.

По итогам госпитализации 16 (84,2 %) пациентам были рекомендованы мероприятия вторичной профилактики, включающие модификацию образа жизни и медикаментозную терапию. 3 (18,75 %) пациентам было рекомендовано, помимо модификации образа жизни, выполнение дополнительных

методов исследования для уточнения причин развития ИИ и последующей коррекции вторичной профилактики.

ВЫВОДЫ

В настоящее время наблюдается тенденция не только к «омоложению» самого ИИ, но и факторов риска его развития. Зачастую артериальная гипертензия наблюдается уже в молодом возрасте. Наше исследование показало, что даже при наличии установленного диагноза артериальной гипертензии, лишь малая часть пациентов (только 2 пациента (10,52 %)) получали антигипертензивную терапию и следили за цифрами своего артериального давления, однако, не достигали целевых значений. После развития ИИ всем пациентам была подобрана или скорректирована вторичная профилактика, например, антигипертензивная терапия, а также даны рекомендации по модификации образа жизни.

Среди молодого населения распространены такие предрасполагающие к развитию или уже имеющиеся сосудистые факторы риска, как курение табака, избыточная масса тела или ожирение, которые в свою очередь связаны с типичными для современности стрессом, гиподинамией и дисбалансом в питании. В своей практической деятельности врачам всех специальностей на диспансеризациях и углубленных медицинских обследованиях следует акцентировать внимание на наличии и, при необходимости, коррекции данных сосудистых факторов риска в целях предупреждения развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

У лиц молодого возраста диагностируется большое количество инсультов неизвестной этиологии, что связано со сложностью выявления факторов риска у пациентов данной возрастной группы. Необходима разработка алгоритма, который охватывал бы весь спектр возможных причин сосудисто-мозговых катастроф, включающего специфические лабораторно-инструментальные методы исследования. Безусловно, более тщательный сбор анамнеза болезни и жизни позволяет установить индивидуальные сосудистые факторы риска, что в свою очередь дает возможность подобрать максимально эффективную вторичную профилактику.

К особенностям течения ИИ у лиц молодого возраста можно отнести более быстрый регресс неврологической симптоматики, что скорее всего связано с более высокой нейропластичностью головного мозга по сравнению с пациентами старших возрастных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых // Клинические рекомендации (одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ). 2020. 206 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2
2. Kissela B.M., Alwell K., Khoury J.C., et al. Stroke in the Young: Preliminary Results for Temporal Trends in the Age of Stroke Incidence in a Large, Bi-Racial Population // *Stroke*. 2014. Vol. 45, № 1. P. 46–51. DOI: 10.1161/str.50.suppl_1.11
3. Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А., и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2017. Т. 58, № 2. С. 206–212.
4. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 141, No. 9. P. 139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
5. Баранцевич Е.Р., Эмануэль Ю.В. Восстановление после ишемического инсульта в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 12–2. С. 49–55. DOI: 10.17116/jnevro202012012249
6. Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Никишин В.О., и др. Особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 53–2. С. 39–43.
7. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий. Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
8. Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., и др. Современные возможности лечения пациентов после перенесенного ишемического инсульта // Поликлиника. 2017. № 4–2. С. 55–60.
9. Ornello R., Degan D., Tiseo C., et al. Distribution and Temporal Trends from 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Stroke*. 2018. Vol. 49, No. 4. P. 814–819.
10. Пизова Н.В., Скачкова О.А. Пизов Н.А., и др. Криптогенный инсульт в молодом возрасте: диагностические трудности и новые терапевтические возможности // Поликлиника. 2019. № 3. С. 18–22.
11. Huang Y., Liao X., Song Z., et al. Evaluation of the Influence of Etiological Factors on the Economic Burden of Ischemic

Stroke in Younger Patients in China Using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification // *Med. Sci. Monit*. 2019. Vol. 25. P. 637–642. DOI: 10.12659/MSM.913977

12. Nawaz B., Eide G.E., Fromm A., et al. Young ischemic stroke incidence and demographic characteristics — The Norwegian stroke in the young study (A three-generation research program) // *Eur. Stroke J*. 2019. Vol. 4, No. 4. P. 347–354. DOI: 10.1177/2396987319863601

REFERENCES

1. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. *Clinical guidelines*. 2020. 206 p. (In Russ.) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2
2. Kissela BM, Alwell K, Khoury JC, et al. Stroke in the Young: Preliminary Results for Temporal Trends in the Age of Stroke Incidence in a Large, Bi-Racial Population. *Stroke*. 2014;45(1):46–51. DOI: 10.1161/str.50.suppl_1.11
3. Kolomentsev SV, Oдинак MM, Вознюк IA, et al. Ischemic stroke in hospitalized patients. The modern view on the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;58(2):206–212. (In Russ.)
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
5. Barantsevich ER, Emanuel' YuV. Recovery from ischemic stroke at a young age. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;120(12-2):49–55. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012012249
6. Golokhvastov SYu, Yanishevskiy SN, Nikishin VO, et al. Features of ischemic stroke in young people. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3-2):39–43. (In Russ.)
7. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;22(1):41–51. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
8. Yanishevskiy SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, et al. Modern possibilities of treatment after the ischemic stroke. *Poliklinika*. 2017;(4-2):55–60. (In Russ.)
9. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and Temporal Trends from 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(4):814–819. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020031
10. Pizova NV, Skachkova OA, Pizov NA, et al. Cryptogenic stroke at a young age: diagnostic difficulties and new therapeutic options. *Poliklinika*. 2019;(3):18–22. (In Russ.)
11. Huang Y, Liao X, Song Z, et al. Evaluation of the Influence of Etiological Factors on the Economic Burden of Ischemic Stroke in Younger Patients in China Using the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification. *Med Sci Monit*. 2019;25:637–642. DOI: 10.12659/MSM.913977
12. Nawaz B, Eide GE, Fromm A, et al. Young ischemic stroke incidence and demographic characteristics — The Norwegian stroke in the young study (A three-generation research program). *Eur Stroke J*. 2019;4(4):347–354. DOI: 10.1177/2396987319863601

ОБ АВТОРАХ

***Голохвастов Сергей Юрьевич**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN-code: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Янишевский Станислав Николаевич, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN-code: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Цыган Николай Васильевич, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN-код: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Литвиненко Игорь Вячеславович, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN-code: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Андреев Руслан Валерьевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-4845-5368; eLibrary SPIN-code: 8521-5795; Web of Science Researcher ID: I-4076-2016; Scopus Author ID: 57193869227; e-mail: andreevr82@mail.ru

Попович Алина Алексеевна; eLibrary SPIN-код: 7738-8834; e-mail: duodenala7@mail.ru

Яковлев Александр Игоревич; eLibrary SPIN-код: 3700-7008; e-mail: yakovlevai92@yandex.ru

Никишин Василий Олегович; eLibrary SPIN-код: 9295-5923; e-mail: vo1009@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Sergei Yu. Golokhvastov**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN-code: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Stanislav N. Yanishevskiy, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN-code: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Nikolai V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN-code: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN-code: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Ruslan V. Andreev, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4845-5368; eLibrary SPIN-code: 8521-5795; Web of Science Researcher ID: I-4076-2016; Scopus Author ID: 57193869227; e-mail: andreevr82@mail.ru

Alina A. Popovich; eLibrary SPIN-code: 7738-8834; e-mail: duodenala7@mail.ru

Aleksandr I. Yakovlev; eLibrary SPIN-code: 3700-7008; e-mail: yakovlevai92@yandex.ru

Vasilii O. Nikishin; eLibrary SPIN-code: 9295-5923; e-mail: vo1009@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ КАК ВАРИАНТ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ДЕМЕНЦИИ

© А.Ю. Емелин, К.А. Колмакова, А.В. Кашин, Е.В. Костина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

VASCULAR DEMENTIA AS VARIANT OF RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIA

© Andrey Yu. Emelin, Kristina A. Kolmakova, Andrey V. Kashin, Elena V. Kostina

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Быстро прогрессирующая деменция — это близкая к критической ситуация в когнитивной неврологии, определяемая как когнитивное нарушение, значимо влияющее на повседневную жизнедеятельность, развивающееся менее чем за 1 год. Причинами быстро развивающегося слабоумия являются сосудистые заболевания головного мозга, токсические поражения нервной системы, инфекционные и аутоиммунные заболевания, метастатическое поражение головного мозга, ятрогенные воздействия, некоторые атипичные варианты нейродегенеративных заболеваний и системные причины. Среди разнообразных форм одними из наиболее встречаемых являются когнитивные нарушения, обусловленные цереброваскулярной патологией, в основе развития которой лежат сосудистые факторы риска, в первую очередь артериальная гипертензия, и изменение эластических свойств прецеребральных и церебральных сосудов. Для постинсультных деменций предложено использовать временной промежуток в 6 мес от острого события как период, когда должен сформироваться когнитивный дефицит. Сосудистые деменции с быстро прогрессирующим течением могут быть обусловлены различными клинико-патогенетическими вариантами, которые включают: мультиинфарктную деменцию; «стратегическую» деменцию; церебральную амилоидную ангиопатию; венозный тромбоз; артериовенозные мальформации; васкулит ЦНС; цереброретинальную микроангиопатию с кальцификатами и кистами; заднюю обратимую энцефалопатию; подострую диэнцефальную ангиопатию. Для своевременного выявления возможных причин остро возникающей и быстро нарастающей когнитивной дисфункции требуется комплексный подход к диагностике с использованием лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов для исключения других, в том числе и потенциально обратимых причин деменции. Ведение пациентов с быстро прогрессирующей деменцией помимо этиотропной и патогенетической терапии предусматривает раннее назначение средств базисной антидементной направленности с целью снижения темпов прогрессирования заболевания (1 табл., библи.: 13 ист.).

Ключевые слова: быстро прогрессирующая деменция; мультиинфарктная деменция; постинсультная деменция; сосудистая деменция; стратегическая деменция; таламическая деменция; церебральная амилоидная ангиопатия.

Как цитировать:

Емелин А.Ю., Колмакова К.А., Кашин А.В., Костина Е.В. Сосудистая деменция как вариант быстро прогрессирующей деменции // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 32–36.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Rapidly progressive dementia is a near-critical situation in cognitive neurology, defined as a cognitive impairment that significantly affects daily life, developing in less than 1 year. The causes of rapidly developing dementia are vascular diseases of the brain, toxic lesions of the nervous system, infectious and autoimmune diseases, metastatic brain damage, iatrogenic effects, some atypical variants of neurodegenerative diseases and systemic causes. Among the various forms, one of the most common are cognitive impairments caused by cerebrovascular pathology, the development of which is based on vascular risk factors, primarily arterial hypertension, and changes in the elastic properties of precerebral and cerebral vessels. For post-stroke dementia, it is proposed to use the time interval of 6 months from the acute event as the period when the cognitive deficit should form. Vascular dementia with a rapidly progressive course can be caused by various clinical and pathogenetic variants, which include: multi-infarction dementia; "Strategic" dementia; cerebral amyloid angiopathy; venous thrombosis; arteriovenous malformations; vasculitis of the central nervous system; cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts; posterior reversible encephalopathy; subacute diencephalic angiopathy. For the timely identification of possible causes of acute and rapidly increasing cognitive dysfunction, an integrated approach to diagnosis using laboratory, instrumental and neuroimaging methods is required to exclude other, including potentially reversible, causes of dementia. The management of patients with rapidly progressive dementia, in addition to etiotropic and pathogenetic therapy, provides for the early prescription of basic antidementia drugs in order to reduce the rate of progression of the disease (1 table, bibliography: 13 refs).

Keywords: cerebral amyloid angiopathy; multiinfarct dementia; post-stroke dementia; rapidly progressive dementia; strategic-infarct dementia; thalamic dementia; vascular dementia.

To cite this article:

Emelin AYu, Kolmakova KA, Kashin AV, Kostina EV. Vascular dementia as variant of rapidly progressive dementia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):32–36.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной когнитивных нарушений, особенно у лиц пожилого возраста, являются различные нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера, которая регистрируется более чем у половины больных с деменцией. Заболевание характеризуется неуклонным, но медленным, плавным прогрессированием и в типичных случаях не представляет большой диагностической сложности. В среднем продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера составляет около 7–9 лет после появления первых клинических симптомов. Ежегодно при применении краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) отмечается снижение общего показателя на 2–4 балла. Между тем есть целый ряд заболеваний, в клинической картине которых когнитивные нарушения также занимают одну из ведущих позиций и отлича-

ются более быстрым прогрессированием когнитивного дефицита. Синдромально такие состояния могут быть объединены термином «быстро прогрессирующие деменции».

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЕ ДЕМЕНЦИИ

Быстро прогрессирующая деменция — это близкая к критической ситуация в когнитивной неврологии, определяемая как когнитивное нарушение, значимо влияющее на повседневную жизнедеятельность, развивающееся менее чем за 1 год [1, 2].

Учитывая многообразие нозологических форм, способных приводить к синдрому быстро прогрессирующей деменции предложена удобная для запоминания и для проведения алгоритма дифференциальной диагностики мнемоническая формула «VITAMINS» [3, 4] (таблица 1).

Таблица 1

Возможные причины синдрома быстро прогрессирующей деменции

Код	Вариант когнитивных нарушений	Основные нозологические формы
V (Vascular)	Сосудистые	Мультиинфарктные деменции Стратегические инфаркты Церебральная амилоидная ангиопатия Венозный тромбоз Артериовенозные мальформации Васкулит ЦНС Цереброретинальная микроангиопатия с кальцификатами и кистами Задняя обратимая энцефалопатия Подострая диэнцефальная ангиопатия (острые КН, летальность, двухстороннее поражение таламуса, паренхиматозный некроз)
I (Infection)	Инфекционные	Нейросифилис Болезнь Уиппла Боррелиоз Вирусные энцефалиты, включая СПИД-деменцию Грибковые энцефалиты
T (Toxic)	Токсические	Энцефалопатия Вернике Понтинный миелинолиз Печеночная энцефалопатия Острая перемежающаяся порфирия. Лейкоэнцефалопатия, врожденные нарушения метаболизма
A (Autoimmune)	Аутоиммунные	Аутоиммунный энцефалит, в том числе паранеопластический Острый рассеянный энцефаломиелит Нейросаркоидоз Энцефалопатия Хашимото
M (Metastasis)	Опухоли	Церебральный глиоматоз Лимфома ЦНС Метастатическое поражение
I (Iatrogenic)	Ятрогенные	Психотропные препараты Препараты с холинолитическим действием Химиотерапия
N (Neuro-degenerative)	Нейродегенеративные	Прионные заболевания Другие нейродегенеративные заболевания с атипичным течением
S (Systemic)	Системные	Эпилепсия, бессудорожный эпистатус Нормотензивная гидроцефалия Спонтанная внутричерепная гипотензия

Среди этих разнообразных форм одними из наиболее встречаемых являются когнитивные нарушения, обусловленные цереброваскулярной патологией, в основе развития которой лежат сосудистые факторы риска, в первую очередь артериальная гипертензия, и изменение эластических свойств прецеребральных и церебральных сосудов [5].

СОСУДИСТЫЕ ВАРИАНТЫ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ДЕМЕНЦИИ

В Российской Федерации регистрируется почти 500 тыс. инсультов в год, и среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся в последствии, особое место занимают нарушения когнитивных функций, наличие которых оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников [6]. Для постинсультных деменций предложено использовать временной промежуток в 6 мес от острого события как период, когда должен сформироваться когнитивный дефицит. Крупноочаговые инфаркты и большое количество небольших субкортикальных инфарктов имеют установленную связь с ухудшением когнитивного функционирования и риском развития деменции [7]. Частота возникновения когнитивных нарушений зависит как от клинической картины, так и от тяжести инсульта. Установлена пошаговая ассоциация когнитивного снижения с тяжестью инсульта: в течение года после сосудистого события деменция развивается у трети пациентов с тяжелым инсультом (NIHSS > 10), у 8 % с малым инсультом (NIHSS < 3) и у 5 % пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку [8].

Деменция, несомненно, чаще возникает, если повреждено определенное количество мозговой ткани — так называемый «критический объем поражения», однако, топическая локализация инфаркта является не менее важным фактором, чем объем потерянной ткани. В основу концепции «стратегических» когнитивных расстройств легли многочисленные наблюдения развития выраженных нарушений при небольших по объему повреждениях, но локализованных в функционально значимых областях [7]. Выделены классические «стратегические» области, которые включают гиппокамп, таламус, угловую извилину и базальные ганглии [6, 9].

Поражение таламуса приводит к наиболее выраженным когнитивным нарушениям, особенно при нарушениях кровообращения в бассейнах тубероталамической и парамедианной артерии. Тубероталамический синдром проявляется главным образом тяжелым и распространенным нейропсихологическим дефицитом, больше выраженным при левосторонней локализации. Основными проявлениями являются снижение памяти на текущие события,

трудности в усвоении новой информации, дезориентация во времени, акалькулия. Нарушения речи встречаются при левосторонней локализации и характеризуются обеднением речи, нарушением ее плавности, наличием семантических и фонематических парафазий с неологизмами и персеверациями. Односторонний инфаркт в бассейне парамедианной артерии характеризуется выраженными нейропсихологическими нарушениями, особенно расстройствами памяти и бодрствования. Речь характеризуется частыми персеверациями, уменьшением плавности при сохраненной синтаксической структуре (так называемая адинамическая афазия). Двусторонние инфаркты проявляются дезориентацией, спутанностью, гиперсомноленцией, акинетическим мутизмом. Часто наблюдаются тяжелые нарушения памяти с персеверациями и конфабуляциями, что напоминает корсаковский синдром. Наряду с когнитивными нарушениями отмечаются поведенческие и аффективные расстройства: импульсивность, склонность к асоциальным поступкам, агрессивность, безынициативность, эмоциональная резкость [6].

Не менее значимым для развития когнитивного снижения, хотя и менее частым, является кровоизлияние в вещество мозга. Геморрагический инсульт в целом имеет более высокий риск развития постинсультных когнитивных нарушений в сравнении с сопоставимым по тяжести ишемическим инсультом [8]. Лобарные кровоизлияния чаще связаны с церебральной амилоидной ангиопатией, в то время как глубинные микрокровоизлияния — с субкортикальной микроангиопатией. Когда геморрагическая деменция является результатом множественных лобарных геморрагий вследствие гипертензии или амилоидной ангиопатии, клиническое течение ее может напоминать картину мультиинфарктной деменции. Клинические проявления церебральной амилоидной ангиопатии достаточно гетерогенны, могут наблюдаться повторные геморрагические инсульты, кратковременные эпизоды остро возникшей очаговой неврологической симптоматики (амилоидные кризы).

Отдельно выделяют воспалительную форму церебральной амилоидной ангиопатии (церебральный амилоидный ангиит), которая как правило, встречается у пожилых и клинически проявляется остро или подостро развивающимся когнитивным снижением, головной болью, нарушением сознания, эпилептическими припадками, очаговым неврологическим дефицитом, не связанными с геморрагическим событием. При нейровизуализационном исследовании в дополнение к геморрагическим признакам (перенесенные лобарные кровоизлияния, микрокровоизлияния, гемосидероз) выявляются асимметричные участки измененного белого вещества корково-подкорковой локализации [10].

Поражение сосудов, особенно малого калибра, может быть обусловлено аутоиммунным и воспалительным процессами, представляя собой весьма гетерогенную группу заболеваний, паттерн клинических проявлений которых зависит от типа, размера и локализации пораженных сосудов и тяжести сопутствующих системных расстройств. Поражение центральной нервной системы обычно развивается на фоне других клинических проявлений системного васкулита, но у некоторых пациентов именно оно может быть первым проявлением заболевания. Наиболее часто поражение малых сосудов развивается при гранулематозе Вегенера, синдроме Чарга-Страусса, узелковом полиартериите, реже при других заболеваниях (криоглобулинемический васкулит, микроскопический полиангиит, болезнь Бехчета, саркоидозе, системных заболеваниях соединительной ткани). В ряде случаев не удается выявить признаки системного поражения и тогда правомерно проводить дифференциальную диагностику с идиопатическим изолированным ангиитом центральной нервной системы [11].

Цереброретинальная микроангиопатия с кальцификациями и кистами — очень редкое заболевание, которое может проявляться быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, чаще у детей. В литературе представлены описания данного состояния и у взрослых, проявившиеся быстрым прогрессированием когнитивных нарушений, атаксии, спастичности, судорожного синдрома в течение 2 мес [12]. Еще одной редкой сосудистой причиной быстро прогрессирующей деменции является подострая дизэнцефальная ангиоэнцефалопатия, которая считается тяжелой формой синдрома задней обратимой энцефалопатии. Состояние характеризуется остро возникающими когнитивными изменениями с быстрым прогрессированием до смерти, двусторонним поражением таламуса и васкулопатией с невоспалительным паренхиматозным некрозом [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные варианты когнитивных нарушений сосудистой этиологии могут проявляться синдромом быстро прогрессирующей деменции. Для своевременного выявления возможных причин остро возникающей и быстро нарастающей когнитивной дисфункции требуется комплексный подход к диагностике с использованием лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов для исключения других, в том числе и потенциально обратимых причин деменции. Ведение пациентов с быстро прогрессирующей деменцией помимо этиотропной и патогенетической терапии предусматривает раннее назначение средств базисной антидементной направленности с целью снижения темпов прогрессирования заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geschwind M.D. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias // *Continuum*. 2010. Vol. 16, 2 Dementia. P. 31–56. DOI: 10.1212/01.CON.0000368211.79211.4c
2. Paterson R.W., Takada L.T., Geschwind M.D. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias // *Neurol. Clin. Pract.* 2012. Vol. 2, No. 3. P. 187–200. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8
3. Anuja P., Venugopalan V., Darakhshan N., et al. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008–2016) retrospective study // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. e0189832. DOI: 10.1371/journal.pone.0189832
4. Geschwind M.D. Rapidly Progressive Dementia // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016. Vol. 22, 2 Dementia. P. 510–537. DOI: 10.1212/CON.0000000000000319
5. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // *Артериальная гипертензия*. 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51
6. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения. *Руководство для врачей*. М.; МЕДпресс-информ, 2019. 416 с.
7. Skrobot O., O'Brien J., Black S., et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study // *Alzheimers Dement.* 2017. Vol. 13, No. 6. P. 624–633. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.10.007
8. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based oxford vascular study // *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18, No. 3. P. 248–258. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3
9. Kumral E., Deveci E.E., Erdoğan C., Enüstün C. Isolated hippocampal infarcts: vascular and neuropsychological findings // *J. Neurol. Sci.* 2015. Vol. 356, No. 1–2. P. 83–89. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.011
10. Auriel E., Charidimou A., Gurol M.E., et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation // *JAMA Neurol.* 2016. Vol. 73, No. 2. P. 197–202. DOI: 10.1001/jamaneuro.2015.4078
11. Fu Y., Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease // *Front. Immunol.* 2018. No. 9. P. 67. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00067
12. Cachia D., Smith T., Paydarfar D., Pomorska G. A case of early-onset rapidly progressive dementia // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71, No. 11. P. 1445–1449. DOI:10.1001/jamaneuro.2014.836

13. Graffeo C.S, Dawson E.T., Murphy M.E., et al. Expanding the spectrum of subacute diencephalic angioencephalopathy // *J. Clin. Neurosci.* 2016. No. 23. P. 8–13. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.016

REFERENCES

1. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. *Continuum.* 2010;16(2 Dementia):31–56. DOI: 10.1212/01.CON.0000368211.79211.4c
2. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract.* 2012;2(3):187–200. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8
3. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, et al. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008–2016) retrospective study // *PLoS One.* 2018;13(1):e0189832. DOI: 10.1371/journal.pone.0189832
4. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(2 Dementia):510–537. DOI: 10.1212/CON.0000000000000319
5. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial'naya gipertenziya.* 2016;22(1):41–51. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51

ОБ АВТОРАХ

* **Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Кристина Андреевна Колмакова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Андрей Валерьевич Кашин, канд. мед. наук; eLibrary ID 340506; e-mail: kashinand@rambler.ru

Костина Елена Владимировна, ORCID: 0000-0002-4760-9927; eLibrary SPIN: 5623-0172; e-mail: lena241996@gmail.ru

6. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorobyev SV. Cognitive impairment: guidance. Moscow: Medpress Inform Publisher; 2019. 416 p. (In Russ.)
7. Skrobot O, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study // *Alzheimers Dement.* 2017;13(6):624–633. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.10.007
8. Pendlebury ST, Rothwell PM. Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based oxford vascular study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248–258. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3
9. Kumral E, Deveci EE, Erdoğan C, Enüstün C. Isolated hippocampal infarcts: vascular and neuropsychological findings. *J Neurol Sci.* 2015;356(1–2):83–89. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.011
10. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinico-radiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol.* 2016;73(2):197–202. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
11. Fu Y, Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol.* 2018;(9):67. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00067
12. Cachia D, Smith T, Paydarfar D, Pomorska G. A case of early-onset rapidly progressive dementia. *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1445–1449. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.836
13. Graffeo CS, Dawson ET, Murphy ME, et al. Expanding the spectrum of subacute diencephalic angioencephalopathy. *J Clin Neurosci.* 2016;23 8–13. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.016

AUTHORS INFO

***Andrey Yu. Emelin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Kristina A. Kolmakova, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Andrey V. Kashin, M.D., Ph.D. (Medicine); eLibrary ID: 340506; e-mail: kashinand@rambler.ru

Elena V. Kostina, M.D.; ORCID: 0000-0002-4760-9927; eLibrary SPIN: 5623-0172; e-mail: lena241996@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА КАК ГЕТЕРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

© А.Ю. Емелин¹, М.М. Одинак¹, В.Ю. Лобзин^{1,2}, А.А. Галаева¹

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ALZHEIMER'S DISEASE — HETEROGENOUS DISEASE

© **Andrey Yu. Emelin¹, Miroslav M. Odinak¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1,2}, A.A. Galaeva**

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Болезнь Альцгеймера является хроническим нейродегенеративным заболеванием, проявляющимся прогрессирующим ухудшением памяти, речи и других высших корковых функций, аффективными и поведенческими нарушениями. Болезнь названа в честь немецкого ученого Алоиса Альцгеймера, который представил анализ клинических и патоморфологических данных пациентки пресенильного возраста. Однако подобные патоморфологические изменения головного мозга у умерших пожилого возраста, имевших при жизни когнитивные нарушения, описаны отечественным ученым С.А. Беляковым раньше, чем свои результаты опубликовал А. Альцгеймер. Таким образом, уже в дебюте изучения заболевания были заложены представления о гетерогенности болезни Альцгеймера с выделением пресенильного и сенильного вариантов. Гетерогенность заболевания также обусловлена наличием семейной и спорадической форм, а также наличием атипичных форм, среди которых наиболее изучены логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, задняя корковая атрофия и лобный вариант. Первичная прогрессирующая афазия связана с атрофией височной и лобной долей доминантного полушария и проявляется прогрессирующим ухудшением речи при относительной сохранности других когнитивных функций. Как атипичное проявление болезни Альцгеймера рассматривается логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии, что подтверждается инструментальным и нейроморфологическим обследованием, позволяющим обнаружить биомаркеры патологического амилоидоза. Задняя кортикальная атрофия проявляется дисфункцией зрительно-пространственных зон затылочной и теменной коры. Синдром задней кортикальной атрофии характеризуется ранним развитием алексии с аграфией, прозопагнозией, синдрома Балинта, синдрома Герстмана. Имитировать картину фронто-темпоральной деменции может также лобный вариант болезни Альцгеймера, который проявляется преимущественно регуляторными и поведенческими нарушениями (1 табл., библ.: 13 ист.).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; задняя кортикальная атрофия; кортико-базальный синдром; лобная форма болезни Альцгеймера; логопеническая афазия; семейная форма болезни Альцгеймера.

Как цитировать:

Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., Галаева А.А. Болезнь Альцгеймера как гетерогенное заболевание // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 37–41.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disease, manifested by progressive impairment of memory, speech and other cognitive functions, affective and behavioral disorders. The disease is named after the German scientist Alois Alzheimer, who presented the analysis of clinical and pathomorphological data of a patient of presenile age. However, similar pathomorphological changes in the brain in elderly deceased who had cognitive impairments during their lifetime are described by the Russian scientist S.A. Belyakov. earlier than A. Alzheimer published his results. Thus, already at the very beginning of the study of the disease, the idea of the heterogeneity of Alzheimer's disease with the allocation of presenile and senile variants was laid. The heterogeneity of the disease is also due to the presence of familial and sporadic forms, as well as the presence of atypical forms, among which the logopenic variant of primary progressive aphasia, posterior cortical atrophy and the frontal variant are the most studied. Primary progressive aphasia is associated with atrophy of the temporal and frontal lobes of the dominant hemisphere and manifests itself as a progressive deterioration in speech with the relative preservation of other cognitive functions. As an atypical manifestation of Alzheimer's disease, the logopenic variant of PPA is considered, which is confirmed by instrumental and neuromorphological examination, which makes it possible to detect biomarkers of pathological amyloidosis. Posterior cortical atrophy is manifested by dysfunction of the visual-spatial zones of the occipital and parietal cortex. Primary progressive aphasia syndrome is characterized by early development of alexia with agraphia, prosopagnosia, Balint's syndrome, Gerstmann's syndrome. The frontal variant of Alzheimer's disease, which manifests itself mainly in regulatory and behavioral disorders, can also mimic the picture of frontal-temporal dementia. (1 table, bibliography: 13 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; cortico-basal syndrome; dementia; familial form of Alzheimer's disease; frontal form of Alzheimer's disease; logopenic aphasia; posterior cortical atrophy.

To cite this article:

Emelin AYu, Odinak MM, Lobzin WYu, Galaeva AA. Alzheimer's disease — heterogenous disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):37–41.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание всего мира и большая часть ресурсов здравоохранения многих стран направлены на текущую пандемию новой коронавирусной инфекции, последствия которой еще предстоит оценить [1]. В то же время другая, скрытая эпидемия продолжает набирать темп. Эта «немая» эпидемия представляет собой неуклонный рост числа людей с когнитивными нарушениями, включая деменцию. По данным Всемирной организации здравоохранения около 55 млн людей во всем мире имеют деменцию, при этом прогнозируется увеличение этого показателя до 78 млн к 2030 г. и до 139 млн к 2050 г. [2].

Среди всех заболеваний, приводящих к нарушению когнитивной деятельности, болезнь Альцгеймера (БА) является самой частой причиной, составляя до 70 % всех случаев. Оцениваемый риск развития БА у лиц в возрасте 85 лет — 10–11 % для мужчин и 14–17 % для женщин.

ПРОЛОГ К ПОНИМАНИЮ ГЕТЕРОГЕННОСТИ БА

БА является хроническим нейродегенеративным заболеванием, проявляющимся прогрессирующим ухудшением памяти, речи и других высших корковых функций, аффективными и поведенческими нарушениями [3].

Болезнь названа в честь немецкого ученого Алоиса Альцгеймера, который в 1906 г. представил анализ клинических и патоморфологических данных пациентки, скончавшейся в возрасте 55 лет. С его слов клинические проявления описанного им случая заболевания имели настолько своеобразную картину, что их было невозможно причислить ни к какому из известных неврологических и психиатрических расстройств. Пациентка страдала прогрессирующим нарушением памяти, нарушениями речи, расстройствами движения, узнавания, речи, непредсказуемым поведением, галлюцинациями. При патоморфологическом исследовании были выявлены амилоидные (сенильные) бляшки и внутриклеточные нейрофибрилярные клубки, рассматриваемые сегодня как нейropатологические маркеры заболевания [4]. В 1910 г. ученик Альцгеймера, Эмиль Крепелин, предложил называть случаи пресенильной деменции (с началом заболевания в возрасте до 65 лет) с соответствующей клинической картиной БА. В дальнейшем к заболеванию стали относить все деменции альцгеймеровского типа вне зависимости от возраста дебюта заболевания.

Однако подобные патоморфологические изменения головного мозга у умерших, имевших при жизни когнитивные нарушения, в отечественной литературе описаны раньше, чем свои результаты опубликовал А. Альцгеймер. В 1887 г. на кафедре

нервных и душевных болезней Императорской (Военно-медицинской) академии Степаном Александровичем Беляковым была выполнена диссертация на соискание ученой степени доктора медицины на тему «О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии» [5, 6].

В работе были описаны клинические и патоморфологические признаки когнитивных нарушений в пожилом возрасте, достаточно подробно представлены данные о значении атрофических изменений головного мозга, об отложении амилоида в тканях головного мозга, была сделана попытка раскрыть патогенез этих изменений, подчеркнута значимость повреждения ассоциативных зон в генезе когнитивных нарушений [6]. Помимо этого, были представлены несколько клинических случаев, в которых точность описания симптомов и сегодня поражает: *«Въ начальномъ периодѣ болѣзни больной, по-видимому, страдаетъ только обыкновенною забывчивостью: спрятавъ какой-нибудь предметъ, переставивъ вещь съ одного мѣста на другое, прервавъ на время какую-нибудь работу, онъ быстро забываетъ объ этомъ. Начавъ разговоръ, теряетъ нить его, спрашивая, «о чемъ я говорилъ, на чемъ остановился?». Въ разговорѣ, видимо, затрудняется, подыскиваетъ слова и часто не доводитъ рѣчь до конца. Далѣе, выступаетъ явно патологическая забывчивость. Вчерашнія или третьяго дня событія довольно скоро изглаживаются изъ памяти. Забываетъ въ какой день бываетъ Пасха или котораго числа празднуютъ Рождество Христово. Въ дальнѣйшей стадіи болѣзни утрачиваются умственныя свѣдѣнія «въ нисходящемъ порядкѣ прошедшаго», больные забываютъ собственныя имена, а въ иныхъ случаяхъ — не только своей семьи, но и самихъ себя»* [5].

Сегодня подробно описанная С.А. Беляковым клиническая картина не вызывает сомнения в принадлежности клинических случаев к деменции альцгеймеровского типа, ядро которой составляют мнестические нарушения. О доминировании нарушений именно кратковременной памяти в клинической картине заболевания автор наглядно писал в положениях, выносимых им на защиту диссертации: *«Амнезія недавнихъ событій и гипермнезія давнопрошедшихъ, бредъ грабежа, лишенія имущества и основанных на обманахъ воспоминаній, составляютъ патогномическую черту старческаго слабоумія»*. Следует отметить, что в отличие от А. Альцгеймера, С.А. Беляков свои наблюдения выполнил у лиц пожилого возраста, по сути, открыв направление к пониманию БА как к гетерогенному заболеванию.

ПРЕСЕНИЛЬНЫЙ И СЕНИЛЬНЫЙ ВАРИАНТЫ БА

Выделяют раннюю (пресенильный тип) и позднюю (сенильный тип) формы БА в зависимости от

Сравнительная характеристика БА с ранним и поздним началом [8]

Пресенильный тип БА	Сенильный тип БА
Начало, как правило, в возрасте до 65 лет	Начало, как правило, в возрасте после 65 лет
Медленное развитие на начальном этапе и быстрое прогрессирование на этапе клинически выраженной деменции	Менее прогрессирующее развитие болезни на всех этапах за исключением конечного
Появление корковых дисфункций уже на ранних этапах	Нарушение высших корковых функций значительно проявляется на стадии умеренной деменции
Множественное тяжелое поражение высших корковых функций на этапе тяжелой деменции	Общее ухудшение высших корковых функций, которое редко достигает степени явных очаговых расстройств
Длительная сохранность реакции пациента на болезнь и основных его личностных особенностей	Выраженные изменения личности и утрата критики к болезни уже на ранних этапах
Относительно гомогенная клиническая картина на развернутом этапе деменции (афато-апракто-агностическая деменция)	Гетерогенная клиническая картина

сроков появления первых клинических симптомов [7]. Пресенильный вариант или БА с ранним началом (развитие заболевания до 65 лет) составляет примерно 6–7 %, сенильный вариант или БА с поздним началом — 93–94 %. Каждый из вариантов, имея общие клинические проявления, тем не менее обладает помимо выделения по возрастному принципу ряд отличительных признаков (табл.).

СЕМЕЙНАЯ И СПОРАДИЧЕСКАЯ ФОРМА БА

Менее 10 % случаев болезни в возрасте до 65 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, которые в общей популяции составляют около 0,01 %. Установлены три гена, мутации которых приводят к развитию семейных форм БА. Мутации обнаружены в гене, кодирующем белок предшественник амилоида (хромосома 21), и в генах пресенилин-1 (хромосома 14) и пресенилин-2 (хромосома 1). Наиболее часто встречаются мутации в гене пресенилина-1, реже — в гене пресенилина-2. Генетические мутации могут приводить как к избыточному образованию бета-амилоида, так и к преобладанию наиболее токсичных форм олигомеров, из которых в последующем формируются бляшки [9].

Для спорадических форм заболевания элиминация бета-амилоида из головного мозга, по некоторым самым современным данным играет даже более важную роль в патогенезе БА, нежели его агрегация, при этом важное значение придается состоянию гематоэнцефалического барьера и периваскулярному транспорту интерстициальной жидкости. Последний механизм клиренса амилоида, как показали новейшие исследования, имеет определяющее значение и связан с физиологической дилатацией периваскулярных пространств в ночное

время при снижении диастолического давления, что улучшает выведение амилоида. В последующем с участием щелевых контактов астроцитов, образованных белком аквапорином-4, бета-амилоид перемещается по так называемой глифатической системе из периваскулярного параартериального в периваскулярное венозное пространство и выводится через лимфатические сосуды в оболочках мозга в шейные лимфатические узлы [10].

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ БА

Наряду с типичной клинической картиной заболевания, представляющей собой сочетание мнестических нарушений и афато-апракто-агностических нарушений, встречаются и атипичные формы заболевания, что затрудняет установление диагноза и своевременное назначение корректной терапии [11]. По некоторым данным, атипичные варианты могут встречаться в 14 % случаев.

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) связана с атрофией височной и лобной долей доминантного полушария и проявляется прогрессирующим ухудшением речи при относительной сохранности других когнитивных функций. Как атипичное проявление БА рассматривается так называемый логопенический вариант ППА, что подтверждается инструментальным и нейроморфологическим обследованием, позволяющим обнаружить биомаркеры патологического амилоидоза [12]. Трудности в диагностике нозологической принадлежности обусловлены тем, что речевые нарушения могут длительно оставаться, по сути, единственным проявлением заболевания. Как основу развития речевых нарушений рассматривают расстройства краткосрочной оперативной памяти, что приводит к затруднению поиска слов и соответственно замед-

лению речи, частым паузам, незавершенностью слов и предложений, трудностям при повторении предложений, особенно длинных и сложных по построению. При этом понимание смысла предложений и слов, их категориальной принадлежности, грамматически правильное построение речи, артикуляция остаются сохраненными. Паузы не заполняются высказываниями, не подходящими по смыслу, что позволяет исключить семантический вариант ППА. Дополнительные данные могут быть получены с помощью теста повторения цифр, их количество при логопеническом варианте снижается, в то время как при семантическом варианте остается сохраненным [10, 12].

Задняя кортикальная атрофия (ЗКА) проявляется дисфункцией зрительно-пространственных зон затылочной и теменной коры. Синдром ЗКА характеризуется ранним развитием (до 60 лет) алексии с аграфией (наиболее частые симптомы, которые существуют без значимого ухудшения других, связанных речью функций), прозопагнозией, синдрома Балинта (оптическая атаксия, окулярная апраксия, симультантная агнозия и зрительная агнозия), синдрома Герстмана (акалькулия, пальцевая агнозия, нарушения право-левой ориентации) [13].

Кортико-базальный синдром (КБС) характеризуется сочетанием асимметричного акинетико-ригидного синдрома, гиперкинезов, дистонии и нарушением высших мозговых функций. При наличии патоморфологического подтверждения нейродегенерации альцгеймеровского типа состояние проявляется большей выраженностью зрительно-пространственных и мнестических нарушений, а также преимущественно височно-теменным паттерном атрофии по сравнению с пациентами с лежащей в основе КБС лобно-височной долевой дегенерацией [13].

Имитировать картину фронто-темпоральной деменции может также лобный вариант БА, который проявляется преимущественно регуляторными и поведенческими нарушениями.

Также описан теменной (париетальный) вариант, наиболее частым проявлением которого является первичная акалькулия. Дополнительно в клинической картине наблюдается идеомоторная апраксия и другие элементы синдрома Герстмана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня БА представляет собой гетерогенное состояние, что подтверждается отличиями в этиологии, патогенезе, клинических проявлениях. Для своевременной диагностики заболевания, особенно его атипичных форм, необходимо использовать комплексный диагностический алгоритм, включающий клинико-нейропсихологиче-

ский, лабораторный и нейровизуализационные методы. Применение прижизненных лабораторных и нейровизуализационных маркеров патологического амилоидогенеза и нейродегенерации позволяет повысить достоверность клинического диагноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. № 6. С. 74–79. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
2. Dementia. WHO. 2 September 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed 21.09.2021.).
3. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Железняк И.С., Бойков И.В. Болезнь Альцгеймера. Уч. пособие. СПб., 2016. 76 с.
4. Mirra S.S., Heyman A., McKeel D., et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease // *Neurology*. 1991. Vol. 41, No. 4. P. 479–486. DOI: 10.1212/wnl.41.4.479
5. Беляков С.А. О патолого-анатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии. Диссертация на степень доктора медицины. СПб., 1887. 72 с.
6. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., и др. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 6, Вып. 2. С. 28-34. DOI: 10.17116/jnevro20161166228-34
7. Bondi M.W., Edmonds E.C., Salmon D.P. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017. Vol. 23, No. 9–10. P. 818–831. DOI: 10.1017/S135561771700100X
8. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М., 2003. 320 с.
9. Karch C.M., Cruchaga C., Goate A.M. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic // *Neuron*. 2014. Vol. 83, No. 1. P. 11–26. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.041
10. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 416 с.
11. Petersen C., Nolan A.L., de Paula França Resende E., et al. Alzheimer's disease clinical variants show distinct regional patterns of neurofibrillary tangle accumulation // *Acta Neu-*

- ropathol. 2019. Vol. 138, No. 4. P. 597–612. DOI: 10.1007/s00401-019-02036-6
12. Beber B.C., Kochhann R., da Silva B.M., Chaves M.L.F. Logopenic aphasia or Alzheimer's disease: Different phases of the same disease? // *Dement Neuropsychol*. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 302–307. DOI: 10.1590/S1980-57642014DN83000016
 13. Villain V., Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations // *Semin. Neurol*. 2019. Vol. 39, No. 2. P. 213–226. DOI: 10.1055/s-0039-1681041

REFERENCES

1. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, Goluchova EZ, Rybka MM. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechashchiy vrach*. 2020;(6):74–79. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
2. Dementia. 2 September 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed 21.09.2021.).
3. Emelin AY, Lobzin VYu, Zeleznyak IS, Boykov IV. *Alzheimer's disease*. Schoolbook. Saint Petersburg; 2016. 76 p. (In Russ.)
4. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41(4):479–486. DOI: 10.1212/wnl.41.4.479

ОБ АВТОРАХ

* **Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN-код: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN-код: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3109-8795, eLibrary SPIN-код: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016; ScopusID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Анна Александровна Галаева; ORCID: 0000-0003-2309-9413; eLibrary SPIN-код: 2929-8342; e-mail: galaevaanna8@gmail.ru

5. Belyakov SA. Pathomorphological changes in central nervous system in senile dementia [dissertation]. Saint Petersburg, 1887: 72 p. (In Russ.)
6. Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Pathomorphological changes in dementia: A priority of domestic researchers. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016;116(6)ls2:28-34. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20161166228-34
7. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9–10):818–831. DOI: 10.1017/S135561771700100X
8. Gavrilova SI. *Pharmacotherapy of Alzheimer's disease*. Moscow; 2003. 320 p. (In Russ.)
9. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron*. 2014;83(1):11–26. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.041
10. Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorobyev SV. Cognitive impairment: guidelance. Moscow: Medpress Inform Publisher; 2019. 416 p. (In Russ.)
11. Petersen C, Nolan AL, de Paula França Resende E, et al. Alzheimer's disease clinical variants show distinct regional patterns of neurofibrillary tangle accumulation. *Acta Neuropathol*. 2019;138(4):597–612. DOI: 10.1007/s00401-019-02036-6
12. Beber BC, Kochhann R, da Silva BM, Chaves MLF. Logopenic aphasia or Alzheimer's disease: Different phases of the same disease? *Dement Neuropsychol*. 2014;8(3):302–307. DOI: 10.1590/S1980-57642014DN83000016
13. Villain V, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol*. 2019;39(2):213–226. DOI: 10.1055/s-0039-1681041

AUTHORS INFO

* **Andrey Yu. Emelin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Vladimir Yu. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-3109-8795, eLibrary SPIN: 7779-3569; ResearcherID: I-4819-2016; ScopusID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Anna A. Galaeva, M.D.; ORCID: 0000-0003-2309-9413; eLibrary SPIN: 2929-8342; e-mail: galaevaanna8@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИВАСКУЛЯРНО-ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© К.А. Колмакова¹, В.Ю. Лобзин^{1, 2, 3}, А.Ю. Емелин¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

RISK FACTORS FOR PERIVASCULAR-GLYMPHATIC DYSFUNCTION AND THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

© Kristina A. Kolmakova¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1, 2, 3}, Andrey Yu. Emelin¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Болезнь Альцгеймера является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к развитию когнитивных нарушений и деменции. Патоморфологической основой заболевания является образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Важное значение имеют также нейровоспаление, дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера, нарушение клиренса и накопление β -амилоида в паренхиме и кровеносных сосудах головного мозга, нарушение синаптической передачи. Роль глимфатической системы в элиминации из головного мозга β -амилоидного белка через периваскулярные пространства Вирхова-Робена в настоящее время не вызывает сомнений. В этой статье рассмотрены различные факторы риска, влияющие на клиренс β -амилоида из головного мозга. Глимфатическая система является своеобразной «дренажной» системой головного мозга, осуществляющая выведение метаболитов из головного мозга, в том числе и бета-амилоида. Особенностью функционирования этой системы является то, что она работает преимущественно во время сна, в то время как, во время бодрствования ее функция снижается почти на 90 %. Для пациентов с болезнью Альцгеймера характерны нарушения системной гемодинамики (ночная диастолическая артериальная гипертензия, отсутствие достаточного снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время) и церебральной гемодинамики (изменение сосудистого тонуса, общего периферического сосудистого сопротивления, фазности венозного кровотока), что нарушает процесс клиренса амилоидного белка из паренхимы головного мозга и приводит к прогрессированию деменции. Среди прочих механизмов, влияющих на глимфатический транспорт, рассматривают уровень полиненасыщенных жирных кислот в организме. Позитивно на клиренс бета-амилоида влияют физические нагрузки, на фоне которых заметно улучшаются когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях (библ.: 12 ист.).

Ключевые слова: артериальная гипертензия; болезнь Альцгеймера; β -амилоид; глимфатическая система; клиренс амилоидного белка; нарушения сна при болезни Альцгеймера; периваскулярный транспорт.

Как цитировать:

Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Факторы риска периваскулярно-глимфатической дисфункции и развития болезни Альцгеймера // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 42–46.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Alzheimer's disease is one of the most common diseases leading to the development of cognitive impairment and dementia. The pathological basis of the disease is the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Neuroinflammation, dysregulation of the blood-brain barrier, impaired clearance and accumulation of β -amyloid in the parenchyma and blood vessels of the brain, and impaired synaptic transmission are also important. The role of the glymphatic system in the elimination of β -amyloid protein from the brain through the Virchow-Robin perivascular spaces is currently beyond doubt. This article discusses the various risk factors affecting the clearance of β -amyloid from the brain. The glymphatic system is a kind of "drainage" system of the brain, which carries out the removal of metabolites from the brain, including beta-amyloid. The peculiarity of the functioning of this system is that it works mainly during sleep, while, during wakefulness, its function decreases by almost 90 %. Patients with Alzheimer's disease are characterized by disorders of systemic hemodynamics (nocturnal diastolic arterial hypertension, lack of sufficient reduction in systolic and diastolic blood pressure at night) and cerebral hemodynamics (changes in vascular tone, total peripheral vascular resistance, phase of venous blood flow), which disrupts the clearance process of amyloid protein from the parenchyma of the brain and leads to the progression of dementia. Among other mechanisms that affect glymphatic transport, the level of polyunsaturated fatty acids in the body is considered. Beta-amyloid clearance is positively influenced by physical activity, against the background of which cognitive functions are noticeably improved in neurodegenerative diseases (bibliography: 12 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid protein clearance; arterial hypertension; β -amyloid; glymphatic system; perivascular transport; sleep disorders in Alzheimer's disease.

To cite this article:

Kolmakova KA, Lobzin VYu, Emelin AYu. Risk factors for perivascular-glymphatic dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):42–46.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенной причиной деменции среди населения. Клинически БА характеризуется рядом симптомов, таких как значимое снижение когнитивных функций, среди которых на первое место выходят мнестические нарушения, снижение функциональной активности, аффективные и поведенческие нарушения, что в свою очередь приводит к социальной дезадаптации пациентов, и по мере прогрессирования заболевания, к инвалидизации.

Ключевым механизмом в развитии нейродегенеративного процесса является последовательность патологических реакций β -амилоидного каскада, заключающаяся в формировании амилоидных бляшек вследствие нарушения метаболизма белка-предшественника амилоида (APP). Синтез патологических форм β -амилоида происходит посредством протеолитического расщепления APP β - и γ -секретазами, что приводит к образованию β -амилоидных пептидов A β -40, A β -42 и A β -43, содержащих соответствующее количество аминокислотных остатков, которые в определенных условиях агрегируются, формируя олигомеры, а затем и амилоидные бляшки.

СОН И КЛИРЕНС АМИЛОИДНОГО БЕЛКА

В настоящее время особую роль в развитии нейродегенеративного процесса при БА относят нарушению механизма элиминации амилоидного белка из паренхимы мозга. Глимфатическая система является своеобразной «дренажной» системой головного мозга, осуществляющая выведение метаболитов из головного мозга, в том числе и бета-амилоида. Особенностью функционирования этой системы является то, что она работает преимущественно во время сна, в то время как, во время бодрствования ее функция снижается почти на 90 % [1]. Это подтверждено экспериментальным исследованием с применением фотовизуализации на мышах *in vivo*, где продемонстрировано снижение глимфатического клиренса на 90% во время бодрствования и увеличение клиренса белка из головного мозга во время сна почти в 2 раза [2].

В настоящее время выделяют различные факторы риска, влияющие на работу глимфатической системы. По данным N.A. Jessen, A.S.F. Munk, эффективность глимфатического клиренса снижается по мере «угасания» репродуктивной функции [2]: установлено, что у мышей, утративших репродуктивную способность, активность глимфатической системы снижена на 80–90 % [3]. Это может объяснять высокую частоту встречаемости отложений бета-амило-

ида в головном мозге пожилых людей без клинических признаков БА. Кроме того, накопление бета-амилоида в интерстициальном пространстве также ухудшает глимфатический транспорт, дополнительно увеличивая отложение бета-амилоида. Особую роль в работе глимфатической системы отводят белку аквапорину-4, регулирующему движение цереброспинальной и интерстициальной жидкости. В исследовании на моделях грызунов с БА, уменьшение количества водных каналов аквапорина-4, привело к снижению работы глимфатической системы и накоплению бета-амилоида, что подтверждает их непосредственное участие в патогенезе нейродегенеративного процесса [1].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Роль сосудистых факторов риска в развитии БА в настоящее время не вызывает сомнений и показана в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях. Для пациентов с БА характерны нарушения системной гемодинамики (ночная диастолическая артериальная гипертензия, отсутствие достаточного снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время) и церебральной гемодинамики (изменение сосудистого тонуса, общего периферического сосудистого сопротивления, фазности венозного кровотока), что нарушает процесс клиренса амилоидного белка из паренхимы головного мозга и приводит к прогрессированию деменции [12]. Нарушение циркадного профиля артериального давления, отсутствие его снижения в ночное время (профиль «non-dipper»), либо повышение в ночное время (профиль «night-reaker») являются одним из ведущих звеньев патогенеза БА. По нашим данным 68 % пациентов с БА, имеющие нормальное артериальное давление днем, не имеют его достаточного снижения ночью, что повышает вероятность развития деменции в 2,2 раза (отношение шансов 2,0; 95% ДИ 0,5–7,5; $p < 0,05$) [4]. Кроме этого, повышение сосудистого тонуса и периферического сопротивления прецеребральных сосудов отмечается у абсолютного большинства пациентов, как с сосудистыми когнитивными нарушениями, так и с БА. Отсутствие достаточного снижения артериального давления ночью (циркадный профиль «non-dipper») сопряжено с более высокими значениями индекса резистивности в обеих общих, внутренних и наружных сонных артериях ($p < 0,05$ для всех значений), что также оказывает негативное влияние на глимфатический транспорт [4].

ПИТАНИЕ И ГОЛОДАНИЕ

Среди прочих механизмов, влияющих на глимфатический транспорт, рассматривают уровень

полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в организме. Различные эпидемиологические исследования показали, что повышенный уровень ПНЖК связан с более низкой частотой нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БА. ПНЖК способствуют улучшению клиренса бета-амилоида, а также уменьшению его агрегации, путем ингибирования активации астроцитов, таким образом защищая от потери поляризации аквапориновые каналы. Кроме того, ПНЖК обладают антиамилоидогенной активностью, модулируя его агрегацию и снижая последующую его токсичность. У пациентов с БА применение ПНЖК продемонстрировало увеличение притока цереброспинальной жидкости и его клиренс [5].

Интересным, с нашей точки зрения, является влияние методики прерывистого голодания на улучшение глимфатического транспорта, состоящего из циклов голодания и приема пищи. В головном мозге аквапорин-4 существует в основном в двух различных изоформах: длинной изоформе (изоформа аквапорина-4 M1) и короткой изоформе (изоформа аквапорина-4 M23), которые оба образуют гетеротетрамеры в плазматической мембране астроцитов. В исследовании J. Zhang, Z. Zhan, (2017 г.) показано, что прерывистое голодание в конечном итоге подавляет экспрессию AQP4-M1, уменьшая тем самым соотношение AQP4-M1/AQP4-M23 и, следовательно, увеличивает поляризацию аквапорина-4 вдоль паравенозного пространства, и повышает глимфатический клиренс, снижая при этом отложение бета-амилоида [5]. Данная методика усиливает окисление жирных кислот в печени, что в свою очередь увеличивает уровень гидроксипутирата в крови через 12 часов. Гидроксипутират, проникая через гематоэнцефалический барьер, ингибируя гистондеацетилазу-3, замедляет прогрессирование БА. Ингибиторы этого фермента предотвращают ацетилирование гистонов, таким образом подавляя экспрессию аквапорина-4-M1, изменяя соотношение между изоформами, кроме того, эндогенный ингибитор HDAC также увеличивает поляриность аквапорина-4, дополнительно увеличивая глимфатический клиренс. Интересно, что при болезни Альцгеймера в головном мозге отмечается значительно большее количество гистондеацетилазы-3, что подтверждает ее участие в развитии нейродегенерации [6].

ПОЛОЖЕНИЕ ТЕЛА ВО ВРЕМЯ СНА

На движение крови и спинномозговой жидкости в головном мозге влияют гравитационные силы. В этой связи изменения положение тела во время сна, вероятно, также играет роль в удалении продуктов жизнедеятельности из головного мозга [7]. Установлено, что пациенты с деменцией проводят гораздо больший процент времени в положении лежа на

спине по сравнению с контрольной группой, устанавливая связь между пребыванием в положении лежа на спине и деменцией [7]. Глимфатический транспорт наиболее эффективен в период сна на правом боку, по сравнению с положением лежа на спине и лежа на животе [8]. В среднем, человек меняет позу во время сна 11 раз за ночь, однако разницы количества изменений положения тела между больными с БА и контрольной группами выявлено не было. Фактором риска является время нахождения в положении лежа на спине, а не количество смен положения тела [7]. Предлагаемые механизмы, лежащие в основе воздействия позы на клиренс глимфатической системы, по-видимому, являются результатом гравитации и ограничения венозного оттока яремных вен. К сожалению, при общении с пациентом невозможно достоверно определить в каком положении преимущественно спит пациент, именно поэтому целесообразно проведение дополнительных исследований в специализированных лабораториях сна [8]. Гипотеза, связанная с положением головы и шеи во время сна, в настоящее время не может считаться убедительной и требует дальнейшего всестороннего изучения.

АЛКОГОЛЬ

Употребление алкоголя может как усиливать, так и наоборот препятствовать глимфатическому клиренсу, в зависимости от количества и длительности приема алкоголя [9]. Безусловно, длительный прием алкоголя негативно влияет как на центральную нервную систему, так и в целом на организм. Установлено, что хроническое употребление высоких доз алкоголя увеличивает экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), вызывая деполяризацию каналов аквапорина-4, однако также способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к снижению глимфатического клиренса. При однократном и хроническом употреблении алкоголя в средних дозах показано снижение глимфатического клиренса, однако, эти изменения являются непостоянными и регрессируют через 24 часа после отказа от алкоголя [9]. Интересно, что как при однократном так и при хроническом воздействии низких доз алкоголя (0,5 г/кг массы тела) выявлено увеличение глимфатического клиренса из-за снижения экспрессии GFAP, что потенциально уменьшает риск развития болезни Альцгеймера [9].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Позитивно на клиренс бета-амилоида влияют физические нагрузки, на фоне которых заметно улучшаются когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях. Установлено, что

после шести недель регулярных физических тренировок отмечалось восстановление белкового гомеостаза в головном мозге, уменьшение воспаления за счет уменьшения активации микроглии и астроцитов, снижение отложения бета-амилоида за счет увеличения глимфатического клиренса [10]. Также было установлено, в группе пациентов с регулярными физическими нагрузками, экспрессия аквапорина-4 в коре головного мозга была выше в параваскулярном пространстве, что улучшило поляризацию аквапорина-4 и привело к уменьшению как плотности и числа амилоидных бляшек, так и выраженности нейровоспаления [10]. Это подтверждает пользу физических нагрузок для нейропротекции и демонстрирует необходимость упражнений при старении мозга и нейродегенеративных процессах. По заключению экспертной группы Всемирной организации здравоохранения, на физические упражнения должно приходиться не менее 150 минут умеренных или 75 минут интенсивных нагрузок в неделю [10].

СТРЕСС

Хронический психоэмоциональный стресс является одним из факторов риска БА, отрицательно влияя на когнитивные функции, ускоряя накопление и отложение бета-амилоида [11]. Экспериментально показано, что у мышей, подвергшихся воздействию стресса, отмечалось снижение глимфатического клиренса, потеря поляризации аквапорина-4 и снижение функции астроцитов, несущих аквапорин-4 [11]. Стресс запускает ось гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы для высвобождения глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды, связываясь с рецепторами, приводят к уменьшению количества астроцитов, тем самым подавляя количество каналов аквапорина-4 [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют важность глимфатической системы в клиренсе бета-амилоида из головного мозга. Накопленные данные свидетельствуют о том, что значительное снижение клиренса через глимфатическую систему в существенной степени способствует накоплению бета-амилоида, находясь в зависимости от многих факторов внешней среды и гомеостаза. Стимуляция деятельности глимфатической системы, нормализация сна, регулярные физические нагрузки, соблюдение принципов диеты и коррекция сосудистых факторов риска может способствовать повышению эффективности терапии пациентов с додементными когнитивными нарушениями, при БА и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся когнитивными расстройствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17, No. 11. P. 1016–1024.
2. Jessen N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I., Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide // *Neurochem. Res.* 2015. Vol. 40, No. 12. P. 2583–2599.
3. Iliff J.J., Lee H., Yu M., et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123, No. 3. P. 1299–1309.
4. Колмакова К.А. Нарушение церебральной и системной гемодинамики при болезни Альцгеймера. Диссертация на степень кандидата медицинских наук. М., 2020. 200 с.
5. Ren H., Luo C., Feng Y., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system // *FASEB J.* 2017. Vol. 31, No. 1. P. 282–293. DOI: 10.1096/fj.201600896
6. Zhang J., Zhan Z., Li X., et al. Intermittent Fasting Protects against Alzheimer's Disease Possible through Restoring Aquaporin-4 Polarity // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. No. 10. 395. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00395
7. Levendowski D.J., Gamaldo C., Louis E.K.S., et al. Head Position During Sleep: Potential Implications for Patients with Neurodegenerative Disease // *J. Alzheimers Dis.* 2019. Vol. 67, No. 2. P. 631–638. DOI: 10.3233/JAD-180697
8. Lee H., Xie L., Yu M., et al. The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35, No. 31. P. 11034–11044. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015
9. Lundgaard I., Wang W., Eberhardt A., et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function // *Sci. Rep.* 2018, 8 (1), 2246. DOI: 10.1038/s41598-018-20424-y
10. He X.-F., Liu D.X., Zhang Q., et al. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid-beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. No. 10. P. 144. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00144
11. Wei F., Song J., Zhang C., et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling // *Psychopharmacology.* 2019. Vol. 236, No. 4. P. 1367–1384. DOI: 10.1007/s00213-018-5147-6
12. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий // *Артериальная гипертензия.* 2016. Т. 22, № 1. С. 41–51. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51

REFERENCES

1. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016–1024.
2. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583–2599.
3. Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Investig.* 2013;123(3):1299–1309.
4. Kolmakova KA. Disorders of cerebral and systemic hemodynamics in Alzheimer's disease [dissertation]. Moscow; 2020. 200 p. (In Russ.)
5. Ren H, Luo C, Feng Y, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system. *FASEB J.* 2017;31(1):282–293. DOI: 10.1096/fj.201600896
6. Zhang J, Zhan Z, Li X, et al. Intermittent Fasting Protects against Alzheimer's Disease Possible through Restoring Aquaporin-4 Polarity. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:395. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00395
7. Levendowski DJ, Gamaldo C, Louis EKS, et al. Head Position During Sleep: Potential Implications for Patients with Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):631–638. DOI: 10.3233/JAD-180697
8. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *J Neurosci.* 2015;35(31):11034–11044. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015
9. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018;8(1):2246. DOI: 10.1038/s41598-018-20424-y
10. He X-F, Liu DX, Zhang Q, et al. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid-beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:144. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00144
11. Wei F, Song J, Zhang C, et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling. *Psychopharmacology.* 2019;236(4):1367–1384. DOI: 10.1007/s00213-018-5147-6
12. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure according to the carotid intima-media values. *Arterial'naya gipertenziya.* 2016;22(1):41–51. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-41-51

ОБ АВТОРАХ

***Кристина Андреевна Колмакова**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3109-8795, eLibrary SPIN: 7779-3569; Researcher ID: I-4819-2016; ScopusID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Андрей Юрьевич Емелин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

AUTHORS INFO

* **Kristina A. Kolmakova**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044; ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Vladimir Yu. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-3109-8795, eLibrary SPIN: 7779-3569; Researcher ID: I-4819-2016; Scopus ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Andrey Yu. Emelin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ МОТИВАЦИИ К РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© А.К. Кутькова¹, А.В. Новикова¹, И.А. Вознюк^{1,2}, А.В. Полякова¹, Д.В. Токарева^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

THE EFFECTIVENESS OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH FOR THE FORMATION OF MOTIVATION FOR REHABILITATION IN NEUROLOGICAL PATIENTS

© Anna K. Kut'kova¹, Anna V. Novikova¹, Igor A. Voznyuk^{1,2}, Alexandra V. Polyakova¹, Diana V. Tokareva^{1,2}

¹ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Чем выше мотивация пациента на восстановление, тем лучший прогноз восстановления утраченных функций этому пациенту мы можем дать при прочих равных условиях. К сожалению, мотивация на реабилитацию имеется не у всех пациентов, переживших острое нарушение мозгового кровообращения. **Цель исследования:** выявить основные причины снижения мотивации к реабилитации у пациентов неврологического профиля, разработать приемы повышения мотивации и оценить их эффективность. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с двигательными нарушениями после ишемического инсульта ($n = 96$). Медиана давности инсульта составляла 21 [11; 47] сут, медиана возраста пациентов — 54 [42; 65] лет. В число приемов вошли процедуры роботизированной механотерапии с биологической обратной связью («Стабилян-01-2», «Армео») и сопровождение медицинского психолога (применялось психологическое информирование, консультирование, составление дневника динамики, выполнение самостоятельных вечерних заданий пациентами, работа психолога с родственниками). Для оценки эффективности используемых приемов применялся следующий комплекс методик: «Реабилитационный потенциал личности» И.Ю. Кулагиной, Л.В. Сенкевич, «Цветовой тест отношений» А.М. Эткинда, методика «Телесная география эмоций» В.А. Ананьева и Е.А. Горской, методика «Дерево» Л.П. Пономаренко. **Выводы.** Сопровождение медицинского психолога совместно с применением роботизированных тренажеров с биологической обратной связью способствует повышению реабилитационного потенциала пациентов, улучшает их отношение к будущему, своему телу и медицинскому персоналу, стимулирует придерживаться активной позиции в реабилитационном процессе. Применение роботизированных тренажеров без сопровождения медицинского психолога также оказывает положительное влияние на вышеуказанные показатели, но в меньшей степени. **Заключение.** комплексный подход в реабилитации, включающий взаимодействие специалистов разных профилей, повышает качество реабилитационного процесса, положительно влияет на психологическое благополучие пациентов (1 рис., 1 табл., библи.: 6 ист.).

Ключевые слова: ангионеврология; биологическая обратная связь; мотивация; мультидисциплинарная бригада; острое нарушение мозгового кровообращения; психологическое сопровождение; реабилитация.

Как цитировать:

Кутькова А.К., Новикова А.В., Вознюк И.А., Полякова А.В., Токарева Д.В. Эффективность мультидисциплинарного подхода для формирования мотивации к реабилитации у пациентов неврологического профиля // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 47–52.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

The higher the patient's motivation for recovery, the better the prognosis for restoring lost functions to this patient we can give, all other things being equal. Unfortunately, the motivation for rehabilitation is not available for all patients who have survived stroke. **Aim of the study:** to identify the main reasons for the decrease in motivation for rehabilitation in neurological patients, develop methods to increase motivation and evaluate their effectiveness. **Materials and methods.** The study included patients with motor disorders after ischemic stroke ($n = 96$). The median prescription of stroke was 21 [11; 47] days, the median age of patients is 54 [42; 65] years. The number of techniques included procedures of robotic mechanotherapy with biological feedback ("Stabilan-01-2", "Armeo") and the support of a medical psychologist (psychological information, counseling, compilation of a dynamics diary, the performance of independent evening tasks by patients, the work of a psychologist with relatives). To assess the effectiveness of the techniques used, the following set of techniques was used: "Rehabilitation potential of personality" by I.Y. Kulagina, L.V. Senkevich, color test of relationships by A.M. Etkind, the method "Bodily geography of emotions" by V.A. Ananyev and E.A. Gorskaya, the method "Tree" by L.P. Ponomarenko. **Results.** Accompanying a medical psychologist together with the use of robotic simulators with biological feedback helps to increase the rehabilitation potential of patients, improves their attitude to the future, their body, and medical personnel, encourages them to adhere to an active position in the rehabilitation process. The use of robotic simulators without the support of a medical psychologist also has a positive effect on the above indicators, but to a lesser extent. Conclusion. an integrated approach to rehabilitation, including the interaction of specialists of different profiles, improves the quality of the rehabilitation process, has a positive effect on the psychological well-being of patients. (1 figure, 1 table, bibliography: 6 refs).

Keywords: acute cerebrovascular accident; angioneurology; biofeedback; motivation; multidisciplinary team; psychological support; rehabilitation.

To cite this article:

Kut'kova AK, Novikova AV, Voznyuk IA, Polyakova AV, Tokareva DV. The effectiveness of a multidisciplinary approach for the formation of motivation for rehabilitation in neurological patients. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):47–52.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская реабилитация от восстановительного лечения отличается выявлением и использованием сохранившихся ресурсов, их преумножением с регрессом или компенсацией патологически нарушенных функций, определением приоритетной цели для индивидуума, восстановлением и стабилизацией ролевой функции индивидуума, ранним началом, и должна продолжаться до достижения поставленной цели [1]. Важным фактором восстановления здоровья в ситуации болезни является активная позиция самого пациента, определенная установка и вера в выздоровление, которая может способствовать эффективности лечения и последующей реабилитации больного [2]. В этой связи изучение мотивационного компонента в структуре внутренней картины болезни является на сегодняшний день актуальной проблемой.

Формирование программы реабилитации основывается на ее основных принципах, мультидисциплинарном подходе, четком определении целей, задач и методов в каждом определенном случае на этапах реабилитации [1]. Одним из важных направлений деятельности медицинского психолога в составе мультидисциплинарной бригады является формирование у пациентов мотивации на реабилитацию и восстановление. Чем выше мотивация пациента на восстановление, чем активнее он включен в данный процесс, тем выше его реабилитационный потенциал, тем лучший прогноз восстановления утраченных функций этому пациенту мы можем дать при прочих равных условиях [3]. Не менее значимым для повышения мотивации является двигательная активность. «Например, на фоне положительного подкрепления в виде движения паретичной кистью ФЭС в режиме протезирования сопровождалось значимым снижением выраженности депрессии» (ФЭС — функциональная электро-стимуляция, *прим. ред.*) [4].

Приоритет видов помощи, ее преемственность, маршрутизация в реабилитационные учреждения, основывается на оценке реабилитационного потенциала пациента. К сожалению, мотивация на реабилитацию имеется не у всех пациентов, переживших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель исследования — выявить основные причины снижения мотивации к реабилитации у пациентов неврологического профиля, разработать приемы повышения мотивации и оценить их эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группы наблюдения

Исследование проходило на базе отделения медицинской реабилитации государственного бюд-

жетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», в период с февраля 2020 г. по август 2021 г. В исследование были включены пациенты с двигательными нарушениями после ишемического инсульта ($n = 96$). Медиана давности инсульта составляла 21 [11; 47] сут, медиана возраста пациентов — 54 [42; 65] лет. Все пациенты когнитивно сохранены, имеют выраженный двигательный дефицит и значительное нарушение двигательной активности.

Проводились диагностические беседы с когнитивно сохраненными пациентами, после ОНМК, находящимися на реабилитационном лечении и имеющими парезы (96 чел.). В результате данных диагностических бесед были выявлены причины снижения мотивации к реабилитации: «дефицит информации у пациентов о своем заболевании и принципах реабилитации после него (76 %); невозможность увидеть желаемую динамику (68 %); чувство «универсальности и однотипности» проводимых реабилитационных мероприятий (58 %); отсутствие целеполагания со стороны пациента (47 %); отсутствие поддержки со стороны родственников, особенно во время пандемии COVID-19 (40 %)». Медицинским психологом были разработаны приемы профилактики снижения мотивации в соответствии с каждой из групп.

Пациенты ретроспективно были разделены на три группы:

1. Экспериментальная группа ($n = 31$). Пациентам данной группы проводили методику с добавлением процедур роботизированной механотерапии с биологической обратной связью (БОС) и занятия с медицинским психологом.

2. Основная группа ($n = 28$). Пациентам данной группы проводили методику с добавлением процедур роботизированной механотерапии с БОС, без занятий с медицинским психологом.

3. Контрольная группа ($n = 37$) со сходной неврологической симптоматикой. Проходили реабилитацию по стандартной программе, без использования дополнительных приемов.

Все пациенты проходили полный лечебный курс в соответствии с современными стандартами. 1 и 2 группам проводился курс роботизированной механотерапии с БОС, куда входило по 14 занятий на Стабилоплатформе и Argeo. С пациентами 1 группы проводились занятия с медицинским психологом, в процессе которых применялись разработанные приемы профилактики снижения мотивации: психологическое информирование, составление дневника динамики, система вечерних самостоятельных заданий, психологические консультации, работа с родственниками.

Для измерения показателей, необходимых для оценки эффективности разработанных приемов,

использовался следующий комплекс методик: «Реабилитационный потенциал личности» И.Ю. Кулагиной, Л.В. Сенкевич, «Цветовой тест отношений» А.М. Эткинды, методика «Телесная география эмоций» В.А. Ананьева и Е.А. Горской, методика «Дерево» Л.П. Пономаренко (адаптированная). Результаты фиксировались на 1-е и 14-е сут от начала исследования.

МЕТОДИКА, ОБОРУДОВАНИЕ И ЗАДАЧИ

1. Стабилография проводилась с использованием диагностического комплекса «Стабилан-01-2» производства ЗАО «ОКБ "РИТМ"» с наличием программно-методических и технических средств на основе компьютерной стабилографии для диагностики патологии опорно-двигательного аппарата и нарушений функций равновесия человека. В комплексе предусмотрена стандартизация методов исследования, цифрового и графического отображения информации [5]. Это способствовало пониманию пациента о том, как он выполняет процедуру, на сколько точно у него получается и какие результаты он имеет по окончании процедуры.

Запись стабилограммы проводилась в отдельном помещении в первой половине дня после индивидуального инструктирования каждого пациента при максимальном физическом, психическом покое и без визуальных помех. Время регистрации стабилограммы составляло 30 с во всех пробах с перерывами между ними в 60 с.

В качестве визуального отображения мы применяли тестирование до и после игр, с пояснениями для пациента результатов и визуального понимания его достижений. Затем проводились игровые программы с выведением результатов на экран монитора и сравнением результатов с предыдущим днем.

2. «Механизированный комплекс с программным обеспечением и встроенной пациент-специфичной обратной связью "Armeo" — уникальный роботизированный тренажер, ориентированный на восстановление утраченных двигательных навыков верхних конечностей путем активной терапии в виде игровых занятий» [6]. ArmeoSpring компенсирует вес верхней конечности, позволяя пациенту даже с небольшими остаточными функциональными возможностями выполнять тренировочные задачи в режиме 3D симуляции реальных жизненных ситуаций [5]. Программное обеспечение точно регистрирует движения верхней конечности, позволяя оценить координаторные способности и прогресс терапии. Система может быть легко адаптирована для нужд каждого пациента, позволяя ему тренироваться без помощи ассистента. Все результаты так же выводятся на экран, что позволяет пациенту сравнить свои результаты с предыдущими занятиями. «Последовательность повторяемых движений

с сочетанием элементов виртуальной реальности играют важную роль в мотивации пациентов, позволяя повысить эффективность тренировок и являясь дополнительным стимулом для скорейшего восстановления» [6].

3. Психологическое информирование пациентов об их заболевании. Пациентам разъяснялось на простом, понятном им языке, без применения медицинских терминов, что такое инсульт, симптомы, последствия, их возможные причины, способы лечения и перспективы восстановления. Перед работой с пациентом медицинский психолог отдельно обсуждал актуальное состояние и перспективы пациента с его лечащим врачом-неврологом, получал согласие на разъяснение той или иной информации пациенту.

4. Составление дневника динамики для отдельных пациентов, которые испытывали сложности с тем, чтобы отследить ее самостоятельно. С каждым пациентом разрабатывался свой вариант ведения подобного дневника. Кому-то легче было его вести в виде тезисов, которые записывались каждый день, с кем-то совместно составлялись таблицы. Некоторые пациенты выбирали собственные способы отслеживания процесса восстановления («сегодня встал самостоятельно с 2 раза, а вчера понадобилось три попытки»). Основной задачей психолога было следить за заполнением дневника и периодически стимулировать к сравнению записей за разные временные промежутки — сегодня и позавчера, сегодня и неделю назад.

5. Медицинским психологом разрабатывались индивидуальные вечерние задания для пациентов. Чаще всего это были задания, направленные на развитие компонентов внимания, памяти, аналитико-синтетического мышления. Вместе со специалистом ЛФК составлялись списки упражнений, который пациент может выполнять самостоятельно. Главной целью данных заданий было занять пациента в вечернее время, стимулировать его к работе не только в первой половине дня, создать ощущение непрерывности реабилитационного процесса.

6. С эмоционально лабильными пациентами, пациентами с гипотимией или выраженной тревожностью проводились регулярные психологические консультации, направленные на коррекцию и стабилизацию эмоционального состояния, анализ и помощь в решении возникающих трудностей и вопросов, касающихся как реабилитационного процесса, так и личной жизни пациентов вне больницы.

7. Работа с родственниками пациентов. Зачастую родственники, которые не могут лично навестить пациента (вследствие карантинных мер), так сильно переживают за состояние своего близкого, что, общаясь с ним по телефону, невольно передают эту «тревогу» и ему. В таких случаях медицинский психолог созванивается с родственником

Динамика изменения показателей по исследуемым параметрам.

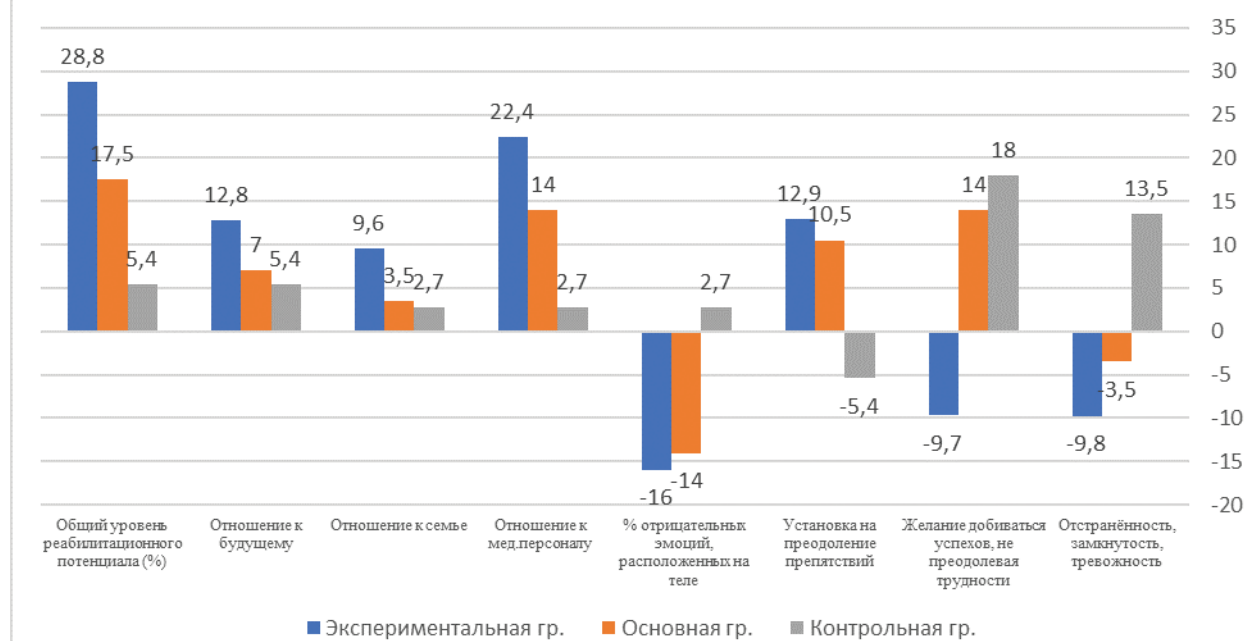


Рисунок. Изменение показателей исследуемых параметров за 14 дней

больного, проводит с ним психологическое информирование, разъясняет, как лучше сейчас общаться с пациентом, отвечает на все возникающие у родственника вопросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов всех трех групп наблюдалось повышение реабилитационного потенциала. Наибольшее

увеличение наблюдалось в экспериментальной группе пациентов, в этой же группе различия на 1-й и 14-й день по данному показателю значимы. У пациентов 3-й группы увеличение реабилитационного потенциала минимально (на 5,4 % от изначального уровня) (рисунок, таблица).

Пациенты всех трех групп после прохождения 14 дней реабилитации улучшили свое отношение к медицинскому персоналу, статистически значи-

Таблица

Показателей повышения мотивации у пациентов неврологического профиля

Методика	Показатель	Экспериментальная группа (1)		Основная группа (2)		Контрольная группа (3)	
		1-й день	14-й день	1-й день	14-й день	1-й день	14-й день
«Реабилитационный потенциал личности» И.Ю. Кулагиной, Л.В. Сенкевич	Общий уровень реабилитационного потенциала (%)	48,2*	77*	49,1	66,6	48,6	54
«Цветовой тест отношений» А.М. Эткинда. % выбора положительных цветов (№ 3, 4, 2, 5) к стимулам	Будущее	29*	41,8*	28,1	35,1	29,7	35,1
	Семья	35,4	45	35,1	38,6	32,4	35,1
	Медицинский персонал	51,4*	73,8*	49,1*	63,1*	51,3	59,4
«Телесная география эмоций» В.А. Ананьева и Е.А. Горской	% отрицательных эмоций, расположенных на теле	54,6*	38,6*	56,1*	42,1*	54	56,7
Методика «Дерево» Л.П. Пономаренко. % выбора позиции	Установка на преодоление препятствий	19,3*	32,2*	21,1	31,6	24,3	18,9
	Желание добиваться успехов, не преодолевая трудности	32,2	22,5	35,1	49,1	32,4*	51,3*
	Отстранённость, замкнутость, тревожность	16,1	6,2	10,6	7,1	13,5	27

Примечание. * — $p < 0,05$.

мые отличия обнаруживаются в основной и экспериментальной группах. Значимо улучшилось отношение к своему будущему у пациентов 1-й группы. У пациентов 2-й и 3-й группы изменение отношения к будущему минимальны, но в положительную сторону. Значимых изменений отношения к семье не обнаружилось ни в одной группе.

Пациенты 1-й и 2-й группы к 14 дню реабилитации значимо меньше отрицательных эмоций испытывали на своем теле. У пациентов третьей группы этот показатель немного (+2,7), но возрос. У пациентов 1-й группы значимо чаще стала появляться установка на преодоление трудностей, то есть активная установка в отношении реабилитационного процесса. У пациентов третьей группы этот показатель к 14 дню уменьшился на 5,4 %.

Среди пациентов 1-й и 3-й групп повысилась частота выбора пассивной позиции «добиваться результата, не преодолевая препятствий», в третьей группе данное отличие значимо. У пациентов экспериментальной группы выбор этой позиции снизился на 9,7 %. Среди пациентов третьей группы увеличилось число выборов позиции отстраненности, замкнутости и тревожности. У пациентов 1-й и 2-й групп наблюдается снижение процента выбора этой позиции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов, полученных в ходе проведенного исследования позволяет сделать следующие выводы:

1. Использование роботизированных тренажеров с БОС, предъявляемой в виде визуальных стимулов, повышает включенность пациентов в реабилитационный процесс, улучшает их отношение к собственному телу.

2. Сопровождение медицинского психолога совместно с применением роботизированных тренажеров с БОС способствует повышению реабилитационного потенциала пациентов, улучшает их отношение к будущему, своему телу и медицинскому персоналу, стимулирует придерживаться активной позиции в реабилитационном процессе.

3. Комплексный подход в реабилитации, включающий взаимодействие специалистов разных профилей, повышает качество реабилитационного процесса, положительно влияет на психологическое благополучие пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., сост. Реабилитация больных в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта. Учебное пособие. Уфа: БГМУ, 2019.
2. Чупина В.Б., Попенко Н.В. Особенности мотивационной направленности внутренней картины болезни и уровня жизнестойкости у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в реабилитационном периоде // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. С. 34.
3. Биктимирова Ф.М., Ничипоренко Н.П. Гендерные особенности мотивации пациентов с нарушениями структуры и функций конечностей // Теоретическая и клиническая медицина. 2012. № 6. С. 902–906.
4. Полякова А.В., Вознюк И.А., Токарева Д.В. Нейропротезирующая технология «Bioness» (экзоробот) в процессе восстановления двигательных и вегетативно-трофических нарушений при центральном парезе верхней конечности // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т. 99, № 5. С. 62–69. DOI:10.38025/2078-1962-2020-99-5-62-69
5. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Рыльский А.В., Энеева М.А. Эффективность коррекции постинсультных двигательных нарушений с применением методов функциональной электростимуляции и БОС-стабилометрического постурального контроля // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т.119, № 1. С. 23–30. DOI: 10.1711/jnevro201911901123
6. Токарева Д.В., Дукул С.А., Полякова А.В. Коррекция моторного неглекта с помощью роботизированного тренажера «Armeo» у лиц, перенесших ОНМК // XXI Давиденковские чтения. Сборник тезисов. СПб, 2019. С. 326–327.

REFERENCES

1. Novikov LB, Akopyan AP, Sharapova KM, comp. Rehabilitation of patients in the early and late recovery periods of stroke. Textbook. Ufa: BSMU Publishing House; 2019. 74 p. (In Russ.)
2. Chupina VB, Popenko NV. Features of the motivational orientation of the internal picture of the disease and the level of vitality in patients with acute cerebrovascular accident in the rehabilitation period. *Modern problems of science and education*. 2016;(6):34. (In Russ.)
3. Biktimirova FM, Nichiporenko NP. Gender features of motivation of patients with disorders of the structure and functions of limbs. *Theoretical and Clinical Medicine*. 2012(6):902–906. (In Russ.)
4. Vozniuk IA, Polyakova AV, Tokareva DV. Neuroprosthetic Technology «Bioness» (Exorobot) in the Process of Restoring Motor and Vegetative-Trophic Disorders in Central Paresis of the Upper Limb. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2020;99(5):62–69. (In Russ.) DOI: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-62-69
5. Kostenko EV, Petrova LV, Rylsky AV, Eneeva MA. Efficiency of correction of post-stroke movement disorders using the methods of functional electrical stimulation and biofeed-

back-stabilometric postural control. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;119(1):23–30. (In Russ.) DOI: 10.17111/jnevro201911901123

ОБ АВТОРАХ

***Анна Константиновна Кутькова**; адрес: 191242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская д. 3; e-mail: kutkova.nura@yandex.ru

Анна Валерьевна Новикова; e-mail: any351@yandex.ru

Александра Викторовна Полякова, канд. мед. наук; ORSID ID: 0000-0002-6426-3091; eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: polyakova.alexandra@bk.ru

Игорь Алексеевич Вознюк, докт. мед. наук, профессор; ORSID ID: 0000-0002-0340-4110; eLibrary SPIN: 3340-2897; Scopus Author ID: 571937249981; e-mail: voznjouk@yandex.ru

Диана Владимировна Токарева, канд. мед. наук; ORSID ID: 0000-0001-9746-5370; eLibrary SPIN: 2567-9370; e-mail: dianat09@rambler.ru

6. Tokareva DV, Dukul SA, Polyakova AV. Correction of motor neglect with the help of a robotic trainer "Armeo" in persons who have undergone CVA. *XXI Davidenkov readings. collection of abstracts*. 2019:326–327. (In Russ.)

AUTHORS INFO:

* **Anna K. Kut'kova**; address: 3, Budapest str., Saint Petersburg, 191242, Russia; e-mail: kutkova.nura@yandex.ru

Anna V. Novikova; e-mail: any351@yandex.ru

Alexandra V. Polyakova, M.D., Ph.D. (Medicine); ORSID ID: 0000-0002-6426-3091; eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: polyakova.alexandra@bk.ru

Igor A. Voznyuk, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORSID ID: 0000-0002-0340-4110; eLibrary SPIN: 3340-2897; Scopus Author ID: 571937249981; e-mail: voznjouk@yandex.ru

Diana V. Tokareva, M.D., Ph.D. (Medicine); ORSID ID 0000-0001-9746-5370; eLibrary SPIN code 2567-9370; e-mail: dianat09@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СИНДРОМ ГИЙЕНА–БАРРЕ: ФАКТОРЫ РИСКА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© И.В. Литвиненко, А.Р. Булатов, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов, А.А. Истягин, М.В. Гераськина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

RECURRENT GUILLAIN–BARRE SYNDROME: RISK FACTORS, FEATURES OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

© Igor V. Litvinenko, Albert R. Bulatov, Nikolay V. Tsygan, Sergey Yu. Golokhvastov,
Aleksandr A. Istyagin, Milena V. Geras'kina

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Синдром Гийена — Барре одно из наиболее тяжелых заболеваний периферической нервной системы, вызывающее острые периферические параличи. Более века человечеству известно об этом заболевании, однако факторы риска рецидивов, возникающих в среднем у 6 % пациентов, перенесших синдром Гийена–Барре, их клинические особенности, диагностика и лечение остаются на сегодняшний день недостаточно изученными и описанными в научной литературе. В статье рассматриваются причины, факторы риска, особенности диагностики и клинической картины рецидивирующей формы синдрома Гийена–Барре. Наиболее часто выявляемым инфекционным агентом, связанным с последующим развитием синдрома Гийена–Барре является *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы и *Mycoplasma pneumoniae*. Пациенты с множественными рецидивами имеют тенденцию к более медленному выздоровлению и остаточному неврологическому дефициту. Симптомы чаще менее выражены во время рецидивов, чем во время начального эпизода у рецидивирующих пациентов. Начало заболевания острое или подострое, и пациенты обычно достигают максимальной инвалидности в течение 2 недель. У отдельных пациентов с синдромом Гийена–Барре после стабилизации или начала регресса клинических симптомов отмечается повторное нарастание неврологической симптоматики. Такое состояние описывается как «флюктуации, связанные с лечением» (англ. treatment-related fluctimtions — TRF) в течение синдрома Гийена–Барре и отмечается примерно у 8–16 % больных. Описывается клинический случай рецидива синдрома Гийена–Барре спустя 15 лет после первого эпизода. Несмотря на то, что рецидивирующий синдром Гийена–Барре встречается редко, для клинициста важно уметь различать рецидивирующий синдром Гийена–Барре, флюктуации, связанные с лечением, и хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, так как и лечение, и исходы для каждого из этих состояний различны (1 рис., 2 табл., библи.: 17 ист.).

Ключевые слова: α -волны; COVID-19; диагностика; рецидивирующий синдром Гийена–Барре; синдром Миллера–Фишера; факторы риска; ЭНМГ.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Булатов А.Р., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Истягин А.А., Гераськина М.В. Рецидивирующий синдром Гийена–Барре: факторы риска, особенности клиники, диагностики и лечения. Описание клинического случая // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 53–58.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Guillain–Barre syndrome is one of the most severe diseases of the peripheral nervous system, causing acute peripheral paralysis. For more than a century, mankind has known about this disease, however, the risk factors for relapses occurring on average in 6 % of patients with Guillain–Barre syndrome, their clinical features, diagnosis and treatment remain insufficiently studied and described in the scientific literature. The article discusses the causes, risk factors, features of the diagnosis and clinical picture of the recurrent form of Guillain–Barre syndrome. The most commonly identified infectious agent associated with the subsequent development of Guillain–Barre syndrome is *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, varicella-zoster virus, and *Mycoplasma pneumoniae*. Patients with multiple relapses tend to have slower recovery and residual neurological deficits. Symptoms are often less severe during relapses than during the initial episode in relapsing patients. The onset is acute or subacute, and patients usually reach maximum disability within 2 weeks. In some patients with Guillain–Barre syndrome, after stabilization or the onset of regression of clinical symptoms, there is a repeated increase in neurological symptoms. This condition is described as “treatment-related fluctimtions” (TRF) during Guillain–Barre syndrome and occurs in approximately 8–16 % of patients. A clinical case of a relapse of Guillain–Barre syndrome 15 years after the first episode is described. Despite the fact that recurrent Guillain–Barre syndrome is rare, it is important for the clinician to be able to distinguish between recurrent Guillain–Barre syndrome, fluctuations associated with treatment, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, since both treatment and outcomes for each of these conditions are different (1 figure, 2 tables, bibliography: 17 refs).

Keywords: α -waves; COVID-19; diagnosis; ENMG; Miller–Fisher syndrome; recurrent Guillain–Barre syndrome; risk factors.

To cite this article:

Litvinenko IV, Bulatov AR, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Istyagin AA, Geras'kina MV. Recurrent Guillain–Barre syndrome: risk factors, features of the clinic, diagnosis and treatment. Description of the clinical case. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):53–58.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Гийена–Барре (СГБ) одно из наиболее тяжелых заболеваний периферической нервной системы, вызывающее острые периферические параличи. Более века человечеству известно об этом заболевании, однако факторы риска рецидивов, возникающих в среднем у 6 % пациентов, перенесших СГБ [1], их клинические особенности, диагностика и лечение остаются на сегодняшний день недостаточно изученными и описанными в научной литературе.

Рецидивы как правило возникают после бессимптомного периода от нескольких месяцев до нескольких лет. В группе риска находятся мужчины до 30 лет, имеющие вариант синдрома Миллера–Фишера (СМФ) в анамнезе. У пациентов с СМФ, перенесших первый эпизод в более молодом возрасте, вероятнее возникновение рецидива, чем у пациентов более старшего возраста [2].

Несмотря на опубликованные труды об отсутствии корреляции между вакцинацией (от гриппа, гепатита В, А, ветряной оспы, бешенства, полиомиелита, дифтерии, коклюша (бесклеточного), столбняка, кори, паротита, краснухи, японского энцефалита и менингита) и повышенным риском СГБ [3], сохраняется обеспокоенность по поводу триггерного воздействия вирусных и других инфекционных агентов, особенно оглядываясь на опыт Латинской Америки 2015–2016 гг. в период эпидемии вируса Зика [4].

Описаны случаи возможного влияния новой коронавирусной инфекции на возникновение СГБ [5–13, 17], и рецидивирующего СГБ (РСГБ) [14], в связи с которыми зарубежные авторы рекомендуют внимательно наблюдать за неврологическими симптомами у пациентов с воспалительными демиелинизирующими полирадикулопатиями в анамнезе, у которых развивается COVID-19.

Наиболее часто выявляемым инфекционным агентом, связанным с последующим развитием СГБ является *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы и *Mycoplasma pneumoniae* [15].

Пациенты с множественными рецидивами имеют тенденцию к более медленному выздоровлению и остаточному неврологическому дефициту. Симптомы чаще менее выражены во время рецидивов, чем во время начального эпизода у рецидивирующих пациентов [16]. Начало заболевания острое или подострое, и пациенты обычно достигают максимальной инвалидности в течение 2 недель.

Отмечается быстро прогрессирующая двусторонняя слабость ног и/или рук при отсутствии поражения ЦНС. У пациентов с классической сенсорной формой СГБ наблюдаются дистальные парестезии или потеря чувствительности, сопровождающаяся слабостью, которая начинается в ногах и прогрессирует по восходящему типу и вовлекает руки и черепные нервы. Рефлексы снижены или отсутствуют у большинства пациентов. Боль может быть мышечной, корешковой или невропатической.

Ниже графически представлены паттерны симптомов, которые наблюдаются при различных клинических вариантах синдрома СГБ. Симптомы могут быть изолированно моторными, изолированно сенсорными (редко) или сочетанием моторных и сенсорных. Атаксия может присутствовать у пациентов с СМФ, а также снижение уровня сознания и атаксия могут присутствовать у пациентов со стволовым энцефалитом Бикерстаффа. Симптомы могут быть локализованы в определенных областях тела, и характер симптомов различается между вариантами СГБ (рисунок). Хотя двусторонний прозопарез с парестезиями, изолированный сенсорный вариант и СМФ включены в спектр СГБ, они не соответствуют диагностическим критериям СГБ [4].

Ведение пациентов с СГБ может проводиться в соответствии с алгоритмом, представленным в табл. 1 [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., в возрасте 6 лет, 05.08.2006 г. предъявлял жалобы на слабость верхних и нижних конечностей, мимических мышц, боль при движениях в спине и нижних конечностях. 08.08.2006 г. отмечал

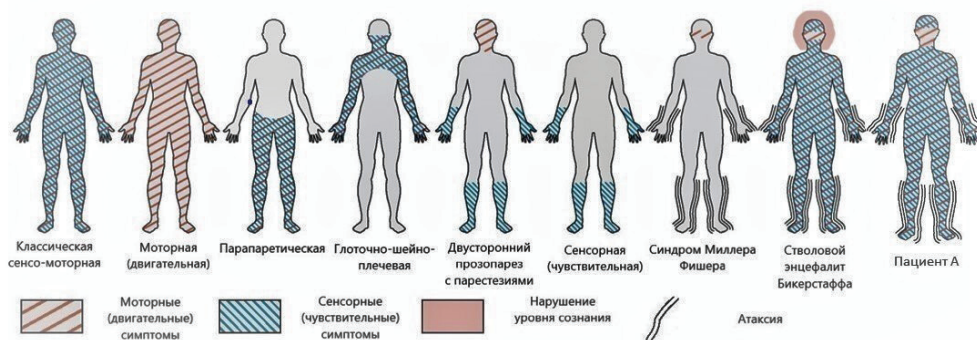


Рис. 1. Особенности клинической картины СГБ [4]

Таблица 1

Алгоритм «10 шагов диагностики и лечения» СГБ [3]

Диагностика	
1. В каких случаях стоит подозревать СГБ? быстро прогрессирующая двусторонняя слабость конечностей и/или выпадение чувствительности гипо-/арефлексия лицевой или бульбарный паралич офтальмоплегия и атаксия	2. Как поставить диагноз СГБ? проверьте диагностические критерии исключите другие причины Учитывайте: общеклинические лабораторные анализы анализ спинномозговой жидкости электрофизиологические исследования
Скорая медицинская помощь	
3. Когда госпитализировать в ОПИТ? Один и более признаков: быстрое прогрессирование слабости тяжелая дисфагия развивающийся респираторный дистресс-синдром Сумма баллов по шкале EGRIS > 4	4. Когда начинать лечение? Один и более признаков: невозможность самостоятельно пройти более 10 м быстрое прогрессирование слабости тяжелая дисфагия дыхательная недостаточность
5. Варианты лечения иммуноглобулин внутривенно (0,4 г/кг раз в день в течение 5 дней) плазмаферез (200–250 мг/кг 5 сеансов)	6. Мониторинг Регулярная оценка: мышечной силы дыхательной функции функции глотания Вегетативные функции: артериальное давление частота сердечных сокращений, их ритмичность работа кишечника и мочевого пузыря
7. Ранние осложнения: удушье сердечные аритмии инфекции тромбоз глубоких вен боль делирий депрессия задержка мочи запор изъязвление роговицы дефицит питания гипонатриемия пролежни компрессионная невропатия	8. Прогрессирование клиники флюктуация клиники, связанная с лечением (ухудшение симптомов после улучшения, связанного с лечением) повторить то же лечение нет первоначального ответа или неполное восстановление эффективность повторного лечения не доказана
Долгосрочное лечение	
9. Прогноз исхода расчет по шкале mEGOS при поступлении выздоровление может продолжаться более 3 лет после начала рецидивы случаются редко (2–5 %)	10. Реабилитация необходимо начать реабилитацию как можно раньше коррекция долгосрочных жалоб: усталость, боль и психологический стресс свяжитесь с Обществом пациентов, перенесших СГБ

нарастание болевого синдрома и слабости — был госпитализирован в неврологическое отделение. Через двое суток помещен в реанимацию для проведения курса плазмафереза (3 процедуры). Осо-

бенности неврологического статуса: слабость мимической мускулатуры, вялый тетрапарез (мышечная сила в верхних конечностях до 3 баллов, в нижних — 2 балла), ригидность затылочных мышц,

Таблица 2

Диагностические критерии рецидивирующего СГБ и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [14]

Диагностические критерии	
РСГБ	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП)
Вирусный триггер 3–4 г. между рецидивами Бульбарный синдром Восстановление нормальной силы Отсутствие непрерывной терапии между рецидивами Симптомы прогрессируют в течение не более 4 нед Слабость по крайней мере в одной конечности Арефлексия Результаты электронейромиографии, поддерживающие диагноз СГБ	Постепенное прогрессирование без бессимптомных периодов Отсутствие бульбарного синдрома Прогрессирующее ухудшение с каждым эпизодом обострения Требуется длительное лечение Симптомы прогрессируют в течение более 8 нед Симметричная проксимальная и дистальная слабость Наличие сахарного диабета 2-го типа (поддерживается не всеми исследователями) Результаты электронейромиографии, поддерживающие диагноз ХВДП

положительные симптомы натяжения, выраженный болевой синдром.

Этот же пациент был госпитализирован в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии 09.01.2021 г. с жалобами на мышечную слабость в верхних и нижних конечностях, мышцах лица, боль при движениях в спине и нижних конечностях, невозможность самостоятельно передвигаться. Из анамнеза известно, что заболел остро, 03.01.2021 г., вначале отметил боль в нижних конечностях, далее затруднение движений в них, утратил способность самостоятельно передвигаться, в связи с чем был доставлен в отделение реанимации. 09.01.2021 г. около 4:00 ч. в связи с резким ухудшением состояния, в виде появления дыхательной недостаточности, сопровождавшейся снижением сатурации крови кислородом до 86 %, был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Особенности течения РСГБ у пациента С.: симптоматика развилась быстро, в течение 1 нед. Неврологический статус при поступлении: шкала GBSDS — 5 степень. Офтальмоплегия. Горизонтальный нистагм. Симметричная слабость мимической мускулатуры, положительный симптом ресниц с обеих сторон, лагофтальм с обеих сторон, симптом Бэлла справа. Дисфагия. Фасцикуляции на языке. Мышечный тонус в конечностях низких D = S. Тетраплегия. Нарушение поверхностной чувствительности по полиневритическому типу. Глубокие рефлексы отсутствуют с обеих сторон. Положительные симптомы натяжения корешков с нижних конечностей.

Лабораторные показатели: анализ ликвора от 2006 г.: цитоз $5,6 \times 10^6$ /л, белок 1,5 г/л; 2021 г.: цитоз $2,3 \times 10^6$ /л, белок 2,79 г/л. Иммуноблот воспалительных полирадикулоневритов (антитела к ганглиозидам асиало-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a классов IgG/IgM) от 11.02.2021 г.: не об-

наружены. Антитела класса IgM к сульфат-3-глюкуронил параглобозиду от 11.02.2021 г.: индекс 0,68 (норма: менее 1).

ЭНМГ от 2006 г.: диффузное поражение периферических нервов рук и ног (сочетанная полиневропатия — аксональная и демиелинизирующая).

ЭНМГ от 10.01.2021 г.: признаки грубого демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон нижних конечностей (снижение СРВ по большеберцовым нервам на 20/22 %; по малоберцовым нервам на 32/68 % в типичных местах с развитием истинных блоков проведения; F-волны отсутствуют); признаки легкого аксонального поражения сенсорных волокон нижних конечностей (феномен относительной сохранности СРВ по икроножным нервам); признаки легкого демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон верхних конечностей (снижение СРВ по срединному нерву на 6 %; по локтевому на 18 % в области локтевого сгиба; увеличение минимальной латентности F-волн на 50 %) по полиневритическому типу.

Лечение (2021 г.): 2 процедуры плазмообмена на 8-е и 9-е сут заболевания (суммарно забрано 5250,0 мл плазмы, введено — 4800,0 мл), иммуноглобулинотерапия проведена препаратом «Привиджен» 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (11–15 сут заболевания). После первой процедуры плазмообмена мышечная сила в верхних конечностях увеличилась до 1–2 баллов, купировались явления вертикального пареза взора, прозопареза и горизонтального нистагма. Через 2 дня после второй процедуры плазмообмена регресс мышечной силы уменьшился до 0–1 балла, усиление выраженности прозопареза справа. Далее наступила фаза плато, сохранялась в течение 1,5 нед. ИВЛ проводилась в течение 19 дней. В течение 2 мес восстановление мышечной силы до 4–5 баллов, вибрационной чувствительности в конечностях до 10 с.

Дифференциальная диагностика проводилась в первую очередь с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией в соответствии с критериями представленными в табл. 2 [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления рецидивирующего СГБ неоднородны, а связанные с ними факторы риска остаются не до конца ясными. Генетические, иммунологические факторы и наличие антиганглиозидных антител у пациента могут влиять на клинические проявления и патофизиологию рецидивирующего СГБ. Необходимы дальнейшие исследования для получения более глубокого понимания клинических и патофизиологических факторов, лежащих в основе рецидивирующего СГБ. Например, у нашего пациента в анализах ликвора отсутствовали антиганглиозидные антитела. Однако, инструментально, в качестве ЭНМГ-маркеров РСГБ у пациента С., можно привести появление через 2 мес α -волн между М-ответом и F-волной при оценке проведения по моторным волокнам большеберцового и малоберцового нервов ног. Появление α -волн происходило вследствие перехода антидромного разряда возбуждения на соседние аксоны, что приводило возникновению возвратного разряда. Это могло свидетельствовать об «хронических» локальных очагах «ре- и демиелинизации» с образованием петлеобразных заворотов аксонов в единой миелиновой муфте.

У отдельных пациентов с СГБ после стабилизации или начала регресса клинических симптомов отмечается повторное нарастание неврологической симптоматики. Такое состояние описывается как «флуктуации, связанные с лечением» (англ. treatment-related fluctimtions — TRF) в течение СГБ и отмечается примерно у 8–16 % больных [4]. При проведении иммуноглобулинотерапии, особенно при высокой скорости инфузии, возможно появление жалоб на усиление выраженности мышечных болей.

Несмотря на то, что рецидивирующий СГБ встречается редко, для клинициста важно уметь различать рецидивирующий СГБ, флуктуации, связанные с лечением, и хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, так как и лечение, и исходы для каждого из этих состояний различны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barad A., Ghanekar J., Kejriwal A. Recurrent Guillain Barre Syndrome // *Journal of Medical Science and Clinical Research*. 2018. Vol. 6. Is. 10. DOI: 10.18535/jmscr/v6i10.28
2. Ishii J. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis // *Journal of the Neurological Sciences*. 2016. Vol. 364. P. 59–64. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.008
3. Chen Y. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome // *European Journal of Epidemiology*. 2020. Vol. 35, No. 4. P. 363–370. DOI: 10.1007/s10654-019-00596-1
4. Leonhard S.E., et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nature Reviews Neurology*. 2019. Vol. 15, No. 11. P. 671–683. DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9
5. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. Vol. 76. P. 233–235.
6. Bigaut K., Mallaret M., Baloglu S., et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection // *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020. Vol. 7, No. 5. P. e785. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000785
7. Alberti P., et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection // *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020. Vol. 7, No. 4. P. e741. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741
8. Camdessanche J.P. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome // *Revue neurologique*. 2020. Vol. 176, No. 6. P. 516.
9. El Otmani H. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: more than a coincidence! // *Revue neurologique*. 2020. Vol. 176, No. 6. P. 518.
10. Toscano G. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, No. 26. P. 2574–2576.
11. Tatu L., Nono S., Grácio S., Coçer S. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: another occasional cluster? // *J Neurol*. 2021. Vol. 268, No. 4. P. 1198–1200. DOI: 10.1007/s00415-020-10005-3
12. Rana S. Novel coronavirus [COVID-19]-associated Guillain-Barré Syndrome: case report // *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 240.
13. Padroni M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? // *Journal of Neurology*. 2020. Vol. 267, No. 7. P. 1877–1879.
14. McDonnell E.P. COVID-19 as a trigger of recurrent Guillain-Barré syndrome // *Pathogens*. 2020. Vol. 9, No. 11. P. 965. DOI: 10.3390/pathogens9110965
15. Nobuhiro Y., Hartung H.P. Guillain-Barré syndrome // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366, No. 24. P. 2294–2304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
16. Tomohara S. Recurrent Guillain-Barré and Fisher Syndromes in Two Patients Who Were Subsequently Diagnosed with Aplastic Anemia // *Case Reports in Neurology*. 2020. Vol. 12, No 2. P. 148–152.

17. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.

REFERENCES

1. Barad A, Ghanekar J, Kejrival A. Recurrent Guillain Barre Syndrome. *Journal of Medical Science and Clinical Research*. 2018;6(10). DOI: 10.18535/jmscr/v6i10.28
2. Ishii J. Recurrent Guillain–Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;364:59–64. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.008
3. Chen Y. Vaccines and the risk of Guillain–Barré syndrome. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(4):363–370. DOI: 10.1007/s10654-019-00596-1
4. Leonhard SE, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(11):671–683. DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9
5. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;76:233–235
6. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, et al. Guillain–Barré syndrome related to SARS–CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e785. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000785
7. Alberti P, et al. Guillain–Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e741. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

***Альберт Ренатович Булатов**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; e-mail: albert_br@mail.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Голохвастов Сергей Юрьевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Александр Александрович Истягин; eLibrary SPIN: 9743-5201; e-mail: sancheeky@mail.ru

Милена Васильевна Гераскина; e-mail: geraskina.milena99@yandex.ru

8. Camdessanche JP. COVID-19 may induce Guillain–Barré syndrome. *Revue Neurologique*. 2020;176(6):516.
9. El Otmani H. Covid-19 and Guillain–Barré syndrome: more than a coincidence! *Revue Neurologique*. 2020;176(6):518.
10. Toscano G. Guillain–Barré syndrome associated with SARS–CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26): 2574–2576.
11. Tatu L, Nono S, Grácio S, Koçer S. Guillain–Barré syndrome in the COVID-19 era: another occasional cluster? *J Neurol*. 2021;268(4):1198–1200. DOI: 10.1007/s00415-020-10005-3
12. Rana S. Novel coronavirus [COVID-19]-associated Guillain–Barré Syndrome: case report. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2020; 2(4):240.
13. Padroni M. Guillain–Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of Neurology*. 2020;267(7):1877–1879.
14. McDonnell EP. COVID-19 as a trigger of recurrent Guillain–Barré syndrome. *Pathogens*. 2020;9(11):965. DOI:10.3390/pathogens9110965
15. Nobuhiro Y, Hartung HP. Guillain–Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294–2304. DOI: 10.1056/NEJMra1114525
16. Tomohara S. Recurrent Guillain–Barré and Fisher Syndromes in Two Patients Who Were Subsequently Diagnosed with Aplastic Anemia. *Case Reports in Neurology*. 2020;12(2):148–152.
17. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, Kulagina ITs, Kryukov EV. Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Practical pulmonology*. 2020;1:78–81. (In Russ.)

AUTHORS INFO

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

***Albert R. Bulatov**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; e-mail: albert_br@mail.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Sergey Yu. Golokhvastov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Alexander A. Istyagin; eLibrary SPIN: 9743-5201; e-mail: sancheeky@mail.ru

Milena V. Geras'kina; e-mail: geraskina.milena99@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ НЕВРОПАТИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

© И.В. Литвиненко, А.Р. Булатов, Н.В. Цыган, С.А. Живолупов, А.А. Истягин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

PERIOPERATIVE NEUROPATHIES: CLASSIFICATION AND RISK FACTORS

© Igor V. Litvinenko, Albert R. Bulatov, Nikolay V. Tsygan, Sergey A. Zhivolupov, Alexander A. Istyagin

S.M. Kirov Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia

Согласно МКБ-10 ятрогении — это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти, а также осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача. В соответствии с вышесказанным могут возникать ятрогенные, в том числе периоперационные невропатии. Актуальность данной проблемы обусловлена растущей частотой невропатий, возникающих вследствие медицинских вмешательств, составляющей от 8 до 24,5 % от всех травматических повреждений нервов, а общее количество периоперационных невропатий в результате крупных оперативных вмешательств ежегодно составляет около 1,9 %. Периоперационные невропатии у пациентов могут привести к параличу, потере чувствительности, нейропатической боли. Неврологический дефицит может проявляться постоянными серьезными функциональными, психологическими и социально-экономическими последствиями. Когда повреждение нерва является прямым результатом хирургического вмешательства, существует вторичное воздействие на врача, которое часто упускается из виду. Могут иметь место медико-правовые последствия и потеря уверенности с чувством вины, называемая феноменом второй жертвы. Для снижения к минимуму возможных периоперационных осложнений и их последствий как для пациентов, так и для лечащих врачей, нами в этой статье была сделана попытка классификации и обзора возможных факторов риска периоперационных невропатий. Выявление факторов риска будет иметь немаловажное значение для первичной профилактики периоперационных невропатий уже на этапе планирования оперативного пособия, а также для вторичной профилактики прогрессирования неврологического дефицита уже при состоявшемся повреждении нервных стволов (2 рис., библи.: 18 ист.).

Ключевые слова: аксонотмезис; невральная дисфункция; невротмезис; нейроапраксия; нейропатическая боль; осложнения операции; периоперационная невропатия; факторы риска; ятрогения.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Булатов А.Р., Цыган Н.В., Живолупов С.А., Истягин А.А. Периоперационные невропатии: классификация и факторы риска // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 59–64.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

According to ICD-10, iatrogenies are any undesirable or adverse consequences of preventive, diagnostic and therapeutic interventions or procedures that lead to violations of body functions, restriction of habitual activities, disability or death, as well as complications of medical measures that have developed as a result of both erroneous and correct actions of the doctor. In accordance with the above, iatrogenic, including perioperative neuropathies, may occur. The urgency of this problem is due to the growing frequency of neuropathies resulting from medical interventions, which is from 8 to 24.5 % of all traumatic nerve injuries, and the total number of perioperative neuropathies as a result of major surgical interventions is about 1.9% annually. Perioperative neuropathies in patients can lead to paralysis, loss of sensitivity, neuropathic pain. Neurological deficits can manifest themselves with permanent serious functional, psychological and socio-economic consequences. When nerve damage is a direct result of surgery, there is a secondary impact on the doctor that is often overlooked. There may be medical and legal consequences and loss of confidence with a sense of guilt, called the phenomenon of the second victim. In order to minimize possible perioperative complications and their consequences for both patients and attending physicians, we have made an attempt in this article to classify and review possible risk factors for perioperative neuropathies. The identification of risk factors will be of no small importance for the primary prevention of perioperative neuropathies already at the stage of planning an operational benefit, as well as for the secondary prevention of the progression of neurological deficit already with damage to the nerve trunks (2 figs, bibliography: 18 refs).

Keywords: axonotmesis; complications of the operation; iatrogeny; neural dysfunction; neurotmesis; neuroapraxia; neuropathic pain; perioperative neuropathy; risk factors.

To cite this article:

Litvinenko IV, Bulatov AR, Tsygan NV, Zhivolupov SA, Istyagin AA. Perioperative neuropathies: classification and risk factors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4): 59–64.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

Актуальность проблемы ятрогенных последствий обусловлена растущей частотой невропатий, возникающих вследствие медицинских вмешательств, составляющей от 8 до 24,5 % от всех травматических повреждений нервов. Общее количество периоперационных невропатий в результате крупных оперативных вмешательств ежегодно составляет около 1,9 % [1–3].

Периоперационные невропатии условно подразделяются на невропатии, возникающие в предоперационном, интраоперационном (непосредственно на операционном столе) и в послеоперационном периоде. Послеоперационная невральная дисфункция (по нашему мнению, данный термин удобен для постановки клинического диагноза, до момента (возможности) использования инструментальных методов диагностики, которые позволят достоверно оценить степень структурных нарушений) может формироваться в первые 1–3 мес после операции вследствие нарушения структурной целостности (невротемизис, аксонотемизис и невпраксия) и/или функционального состояния нервного ствола, возникающих в интраоперационном или раннем послеоперационном периодах из-за действия различных ятрогенных факторов или причин независимых от медицинского персонала (рис. 1).

Периоперационные невропатии, возникшие по независимым от медицинского персонала причинам, можно классифицировать следующим образом:

Вследствие индивидуальных анатомических особенностей у пациента. Анатомические особенности периферической нервной системы пациента вносят огромный вклад в формирование периоперационных невропатий.

1) Вальгусная деформация, связанная с тотальной артропластикой коленного сустава: чем больше угол деформации (больше 20 градусов), тем выше риск развития перонеальной невропатии после операции [4].

2) Близость бедренного нерва к краю вертлужной впадины может predispose его к травме при лечении переломов вертлужной впадины. На уровне вертлужной впадины спереди подвздошная мышца сужается до сухожилия и слабо защищает нерв от ретракторов; периневральное давление максимально, когда ретрактор помещен на переднюю губу вертлужной впадины [5].

3) Вывих локтевого нерва является predisposing фактором для возникновения послеоперационной позиционной невропатии локтевого нерва, не связанной с позицией пациента на столе или хирургической ошибкой [6].

Наличие у пациента сопутствующей патологии, способствующей повреждению нерва. Например, потеря зрения у пациента с сосудистыми факторами риска (гипертония и диабет) после эндопротезирования плечевого сустава. В этом случае длительное падение артериального давления могло быть провоцирующим фактором для развития ишемической оптической невропатии, также, как и дефектная ауторегуляция сосудов у пациента с атеросклеротическим заболеванием, которая могла увеличить predisposed к ишемии зрительного нерва [7].

Вследствие критически близкого расположения нервных стволов к очагу поражения (месту травмы). Например, повреждение локтевого нерва при эндопротезировании локтевого сустава после тяжелой травмы и (или) огнестрельного ранения [8].



Рис. 1. Классификация периоперационных невропатий

Вследствие индивидуальной непереносимости на вводимое лекарственное средство. Например, аминогликозиды являются токсичными для вестибулярной системы или слухового нерва; этамбутол, хлорамфеникол, пеницилламин и особенно галогенированные производные гидроксихинолонов могут приводить к невропатиям зрительного нерва [9].

Вследствие самой операции (неизбежное действие способа оперативного вмешательства). Так, выявлена связь между переломами дистальной трети плеча и повреждением лучевого нерва, особенно в связи с тем, что перелом в дистальной трети обычно лечат через задний доступ с прямой визуализацией и мобилизацией лучевого нерва, чтобы учесть безопасное размещение фиксирующей пластины [10].

Невропатии, вызванные неправильными действиями медицинского персонала (ятрогенные), можно разделить на:

Позиционные невропатии возникают при не физиологичном расположении пациента на операционном столе, либо при неправильной фиксации конечности. Например, повреждение лучевого и локтевого нерва при чрезмерном отведении руки во время хирургических вмешательств [11].

Манипуляционные невропатии:

а) проникновение в подколенную артерию с помощью небольшой хирургической булавки, которая обычно используется во время процедуры тотальной артропластики коленного сустава для стабилизации зажима. По причине этого у пациентов могут образовываться псевдоаневризмы, впоследствии сдавливающие общий малоберцовый нерв [12];

б) сдавление нервных стволов фиксирующими элементами металлоконструкции при выполнении закрытого чрескостного остеосинтеза стержневым аппаратом Илизарова (в первые дни после операции могут отмечаться парестезии) [13];

в) повреждение бедренного нерва при боковом и переднелатеральном доступе к коленному суставу. Например, длительное или чрезмерное интраоперационное сжатие нерва хирургическими инструментами или протезом [5].

Жгутные невропатии возникают при бесконтрольном наложении жгута в проекции нервного ствола во время микрохирургических операций на конечностях. Например, срединный нерв очень часто сдавливается в среднем отделе плеча медицинским жгутом, а лучевой — в верхних отделах плеча.

Инъекционные невропатии связаны с повреждающим действием различных факторов (токсических, аллергических, механических). Повреждение нервного ствола возможно как самой иглой при неправильной технике постановки инъекции, так и компрессионными факторами (постинъекционной

гематомой, инфильтратом или абсцессом). Например, повреждение бедренного нерва при пункции бедренной артерии или повреждение малоберцового нерва при инъекции в полость коленного сустава. Кроме того, данный вид невропатий часто возникает во время анестезии для облегчения послеоперационной боли после операций на коленном суставе. Механизм повреждения заключается в прямом воздействии иглы на нерв, ишемии из-за сдавления нерва объемом, а также токсичности лекарственного вещества [5]. Подмышечный нерв иногда повреждается при внутримышечных инъекциях в дельтовидную мышцу. Повреждение переднего межкостного нерва часто происходит при неправильной венепункции, или от сжатия или растяжения во время ортопедической операции [14].

Тактические — связанные с неверно выбранной тактикой ведения оперативных вмешательств в виде создания неблагоприятных условий для нервных стволов, например создания дополнительных блоков из металлических конструкций, создающих дополнительное натяжение и перегибы нервов при движениях в суставах и т. п.

Различают следующие патогенетические формы периоперационных невропатий:

1. Компрессионно-ишемические — связанные с длительным умеренным сдавлением нервного ствола. Возникают в результате длительного давления патологически измененной тканью (рубец, костная мозоль, опухоль) или изделий медицинского назначения, используемых для вживления в организм (импланты, протезы, фиксирующие элементы при остеосинтезе — пластины, винты).

2. Компрессионные — связанные с кратковременным сильным сдавлением нервного ствола. Например: компрессия срединного нерва в подмышечной области при использовании «не удобных» костылей.

3. Тракционные — повреждение нервного ствола вследствие его чрезмерного растяжения. Например, повреждение нервных стволов плечевого сплетения при вправлении вывиха плечевого сустава.

4. Резанные — разъединение нервного ствола на его протяжении полностью или частично. Например, перерезка нерва во время операции.

По срокам повреждения нервов периоперационные невропатии делятся на:

Острые — невропатия возникает в момент прямого повреждения нервного ствола медицинским инструментарием или вследствие неправильной укладки пациента на операционном столе в короткий промежуток времени (от нескольких минут до нескольких часов после операции).

Отсроченные — невропатия вызвана механическим воздействием воспалительного отека тканей, гематомы, пластин или винтов на нервный ствол;



Рис. 2. Классификация периоперационных невропатий

возникают в период от суток до полугода после операции.

Хронические — невропатия, связанная с вовлечением нервного ствола в послеоперационный рубцово-спаечный процесс или в неестественные туннели, особенно на фоне радикулопатий или плексопатий в анамнезе; могут возникать через 6 мес после операции, протекают с обострениями и ремиссиями (рис. 2).

Формирование периоперационных невропатий тесно связано с факторами риска, которые объединяют в следующие группы:

Анатомические предпосылки — наличие динамической подвижности (вывиха) локтевого нерва из межмышечного ложа, редкие варианты иннервации, наличие различных аркад, каналов, дополнительных связок, мышц [6, 15].

Заболевания нервной системы в анамнезе. Например, радикулопатии, полиневропатии, миопатии, заболевания и травмы ЦНС. В результате тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ложными суставами бедренной кости послеоперационные невропатические осложнения развиваются в 0,7–3% случаев. При этом в 48,8 % случаев поражение происходит не только на стороне операции, но и на интактной, из-за наличия дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника [15].

Заболевания других органов и систем в анамнезе (например, сахарный диабет, гипотиреоз, гипертиреоз, гиперпаратиреоз и т. д.). Сахарный диабет повышает риск периоперационных осложнений при анестезии. Возможно возникновение дистальной сенсомоторной полиневропатии (ПНП), вегетативной полиневропатии, транзиторной гипер-

гликемической ПНП, острой сенсорной ПНП, проксимальной моторной невропатии, радикулоплексопатии, множественной радикулопатии, краνιαльной невропатии. Заболевания почек не редко провоцируют развитие уремической моно- и полиневропатии. При заболеваниях ЖКТ нарушается всасывание основных питательных веществ и витаминов (тиамин, фолиевая кислота, цианокобаламин, никотиновая кислота, витамин D, витамин E), необходимых для нормального функционирования нервной системы. При этом показано, что корректируя статус питания в предоперационном и постоперационном периоде можно достичь снижения частоты развития периферических невропатий до 7 % [17].

Вид операции (неизбежное действие самого метода). Например, независимыми факторами риска ятрогенного паралича лучевого нерва являются: дистальное расположение перелома ($p = 0,04$, ОР 3,71) и предыдущая фиксация ($p = 0,03$, ОР 3,80) [10].

Осложнения анестезиологического пособия. Например, невропатии после периневральных блокад вследствие механической травмы нервного ствола или токсического действия анестетика. В частности, при заболеваниях двигательного нейрона следует избегать таких препаратов, как тиопентал, кетамин, атропин, сукцинилхолин. При этом нейроаксиальные методы анестезии не противопоказаны, и, возможно, являются методом выбора [18, 19].

Когда повреждение нерва является прямым результатом хирургического вмешательства, существует вторичное психологическое воздействие на врача, которое часто упускается из виду. Могут иметь место медико-правовые последствия и поте-

ря уверенности с появлением чувства вины, называемая феноменом второй жертвы. Для снижения к минимуму возможных периоперационных осложнений и их последствий как для пациентов, так и для лечащих врачей, нами в этой статье была сделана попытка классификации и обзора возможных факторов риска периоперационных невропатий. Выявление вышеперечисленных факторов риска имеет немаловажное значение для первичной профилактики периоперационных невропатий уже на этапе планирования оперативного пособия, а также вторичной профилактики прогрессирования неврологического дефицита уже при состоявшемся повреждении нервных столбов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antoniadis G., Kretschmer T., Pedro M.T., et al. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. Vol. 111, No. 16. P. 273. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0273
2. Bage T., Power D.M. Iatrogenic peripheral nerve injury: a guide to management for the orthopaedic limb surgeon // *EFORT Open Rev.* 2021. Vol. 6, No. 8. P. 607–617. DOI: 10.1302/2058-5241.6.200123
3. Vecchio M., Santamato A., Genevese F., et al. Iatrogenic nerve lesion following laparoscopic surgery. A case report // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2018. Vol. 28. P. 34–37. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.02.002
4. Speelziek S.J.A., Staff N.P., Johnson R.L., et al. Clinical spectrum of neuropathy after primary total knee arthroplasty: a series of 54 cases // *Muscle Nerve*. 2019. Vol. 59, No. 6. P. 679–682. DOI: 10.1002/mus.26473
5. Moore A.E., Stringer M.D. Iatrogenic femoral nerve injury: a systematic review // *Surg. Radiol. Anat.* 2011. Vol. 33, No. 8. P. 649–658. DOI: 10.1007/s00276-011-0791-0
6. Billmann F.G., Bokor-Billmann T.T., Burnett C.A., et al. Post-operative ulnar neuropathy is not necessarily iatrogenic: a prospective study on dynamic ulnar nerve dislocation at the elbow // *World J. Surg.* 2014. Vol. 38, No. 8. P. 1978–1983. DOI: 10.1007/s00268-014-2508-0
7. Janarek G., Colechá J.R. Visual loss after hip and shoulder arthroplasty, two case reports // *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2015. Vol. 62, No. 5. P. 285–288. DOI: 10.1016/j.redar.2014.07.009

8. Masson C., Boulu P., Hénin D. Les neuropathies iatrogènes // *Rev. Med. Interne*. 1992. Vol. 13, No. 3. P. 225–232. DOI: 10.1016/s0248-8663(05)81333-5
9. Shoji K., Heng M., Harris M.B., et al. Time from injury to surgical fixation of diaphyseal humerus fractures is not associated with an increased risk of iatrogenic radial nerve palsy // *J. Orthop. Trauma*. 2017. Vol. 31, No. 9. P. 491–496. DOI: 10.1097/bot.0000000000000875
10. Федоров С.А., Кичин В.В., Сунгуров В.А., Лихванцев В.В. Позиционные нарушения в практике анестезиолога // *Вестник интенсивной терапии*. 2014. № 1. С. 20–25.
11. Ghazala C.G., Elsaid T.A., Mudawi A. Popliteal artery pseudoaneurysm with secondary chronic common peroneal nerve neuropathy and foot drop after total knee replacement // *Ann. Vasc. Surg.* 2015. Vol. 29, No. 7. P. 1453. e5–1453.e8. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.04.082
12. Тарчоков В.Т., Мещерягина И.А., Дьячков А.Н., Бойчук С.П. Лечение перелома плеча, осложненного невропатией локтевого и лучевого нервов // *Гений ортопедии*. 2016. № 1. С. 85–89. DOI: 10.18019/1028-4427-2016-1-85-89
13. Zhang J., Moore A.E., Stringer M.D. Iatrogenic upper limb nerve injuries: a systematic review // *ANZ J. Surg.* 2011. Vol. 81, No. 4. P. 227–236. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05597.x
14. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Павлов Э.В., Савицкая Н.Г. Аномалии иннервации: варианты и типичные электронейромиографические признаки // *Неврономышечные болезни*. 2016. Т. 6, № 2. С. 10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-10-19
15. Решетников А.Н., Коршунова Г.А., Горякин М.В., и др. Результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных с ложными суставами шейки бедренной кости // *Гений ортопедии*. 2017. Т. 23, № 1. С. 38–43. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-1-38-43
16. Дудорова Е.Ю., Дамулин И.В., Хатьков И.Е. Неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витаминов после бариатрических операций // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. 2015. Т. 87, № 12. С. 117–121. DOI: 10.17116/terarkh20158712117-121
17. Царев А.П., Тарасов А.Н., Куренков Е.Л., Недзвецкий С.В. Возможные осложнения регионарной анестезии при блокаде плечевого сплетения // *Человек. Спорт. Медицина*. 2012. № 28. С. 73–78.
18. Goyal V.K., Mathur V. Pé caído: uma complicação iatrogênica da anestesia espinal // *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2018. Vol. 68, No. 4. P. 412–415. DOI: 10.1016/j.bjan.2017.09.007

REFERENCES

1. Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, et al. Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(16):273. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0273
2. Bage T, Power DM. Iatrogenic peripheral nerve injury: a guide to management for the orthopaedic limb surgeon. *EFORT Open Rev*. 2021;6(8):607–617. DOI: 10.1302/2058-5241.6.200123
3. Vecchio M, Santamato A, Genevese F, et al. Iatrogenic nerve lesion following laparoscopic surgery. A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;28:34–37. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.02.002
4. Speelziek SJA, Staff NP, Johnson RL, et al. Clinical spectrum of neuropathy after primary total knee arthroplasty: a series of 54 cases. *Muscle Nerve*. 2019;59(6):679–682. DOI: 10.1002/mus.26473
5. Moore AE, Stringer MD. Iatrogenic femoral nerve injury: a systematic review. *Surg Radiol Anat*. 2011;33(8):649–658. DOI: 10.1007/s00276-011-0791-0

6. Billmann FG, Bokor-Billmann TT, Burnett CA, et al. Postoperative ulnar neuropathy is not necessarily iatrogenic: a prospective study on dynamic ulnar nerve dislocation at the elbow. *World J Surg.* 2014;38(8):1978–1983. DOI: 10.1007/s00268-014-2508-0
7. Janarek G, Colechá JR. Visual loss after hip and shoulder arthroplasty, two case reports. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2015;62(5):285–288. DOI: 10.1016/j.redar.2014.07.009
8. Masson C, Boulu P, Hénin D. Les neuropathies iatrogènes. *Rev Med Interne.* 1992;13(3):225–232. DOI: 10.1016/s0248-8663(05)81333-5
9. Shoji K, Heng M, Harris MB, et al. Time from injury to surgical fixation of diaphyseal humerus fractures is not associated with an increased risk of iatrogenic radial nerve palsy. *J Orthop Trauma.* 2017;31(9):491–496. DOI: 10.1097/bot.0000000000000875
10. Fedorov SA, Kichin VV, Sungurov VA, Likhvantsev VV. Pozitsionnye narusheniya v praktike anesteziologa. *Vestnik intensivnoi terapii.* 2014;(1):20–25. (In Russ.)
11. Ghazala CG, Elsaid TA, Mudawi A. Popliteal artery pseudoaneurysm with secondary chronic common peroneal nerve neuropathy and foot drop after total knee replacement. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(7):1453.e5–1453.e8. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.04.082
12. Tarchokov VT, Meshcheryagina IA, D'yachkov AN, Boichuk SP. Treatment of the humeral fracture complicated by the ulnar and radial nerve neuropathy. *Genii ortopedii.* 2016;(1):85–89. (In Russ.) DOI: 10.18019/1028-4427-2016-1-85-89
13. Zhang J, Moore AE, Stringer MD. Iatrogenic upper limb nerve injuries: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2011;81(4):227–236. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05597.x
14. Grishina DA, Suponeva NA., Pavlov EV, Savitskaya NG. Anomalous innervations: variations and typical electromyography pattern. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2016;6(2):10–19. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-10-19
15. Reshetnikov AN, Korshunova GA, Goryakin MV, et al. Results of total hip replacement in patients with femoral neck pseudarthrosis. *Genii ortopedii.* 2017;23(1):38–43. (In Russ.) DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-1-38-43
16. Dudorova EYu, Damulin IV, Khat'kov IE. Neurological complications due to vitamin deficiencies after bariatric surgery. *Terapevticheskii arkhiv (arkhiv do 2018 g.).* 2015;87(12):117–121. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh20158712117-121
17. Tsarev AP, Tarasov AN, Kurenkov EL, Nedzvetskii SV. The possible complications of brachial plexus block. *Chelovek. Sport. Meditsina.* 2012;(28):73–78. (In Russ.)
18. Goyal VK, Mathur V. Pé caído: uma complicação iatrogênica da anestesia espinal. *Rev Bras Anestesiologia.* 2018;68(4):412–415. DOI: 10.1016/j.bjan.2017.09.007

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

***Альберт Ренатович Булатов**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; e-mail: albert_br@mail.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Сергей Анатольевич Живолупов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-0363-102X; eLibrary SPIN: 4627-8290; e-mail: peroslava@yandex.ru

Александр Александрович Истягин; eLibrary SPIN: 9743-5201; e-mail: sancheeky@mail.ru

AUTHORS INFO

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

***Albert R. Bulatov**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7180-4389; eLibrary SPIN: 1626-8400; e-mail: albert_br@mail.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Sergey A. Zhivolupov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-0363-102X; eLibrary SPIN: 4627-8290; e-mail: peroslava@yandex.ru

Alexander A. Istyagin; eLibrary SPIN: 9743-5201; e-mail: sancheeky@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СИНДРОМ ИЗОЛИРОВАННОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© И.В. Литвиненко, П.С. Дынин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

PURE AUTONOMIC FAILURE

© Igor V. Litvinenko, Pavel S. Dynin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

В статье представлены современные литературные данные, описывающие синдром изолированной вегетативной недостаточности, рассматриваемый как моносистемное поражение вегетативного звена, не сопровождающееся другими неврологическими симптомами, впоследствии перерастающее в комплексный дегенеративный процесс с нарушением обмена синуклеина. Синдром изолированной вегетативной недостаточности является редкой формой хронической вегетативной недостаточности, проявляющейся нейрогенной ортостатической гипотензией в сочетании с симпатической норадренергической денервацией, в отсутствие наличия признаков центральной нейродегенерации. Вегетативная недостаточность формируется в результате дегенеративных изменений пре- и постганглионарных симпатических и парасимпатических нейронов в грудном отделе спинного мозга и паравертебральных вегетативных ганглиев. Пациенты с подобными симптомами обычно обращаются специалистам в среднем или более позднем возрасте с ортостатической гипотензией или обмороком. Вегетативная недостаточность может также проявляться дисфункцией мочеполовой системы, кишечника и терморегуляции. Дифференциальный диагноз синдрома изолированной вегетативной недостаточности необходимо проводить с лекарственно-ассоциированными и токсически-ассоциированными вегетативным дефицитом, гиповолемией, нарушениями венозной системы, эндокринными заболеваниями, другими синуклеинопатиями, вегетативной полиневропатией, диабетом, амилоидозом, аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунная вегетативная невропатия и ганглиопатия, синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), наследственными и паранеопластическими сенсорными и вегетативными полиневропатиями, инфекционной патологией, наследственными заболеваниями, дефицитом дофамин- β -гидроксилазы. Постановка диагноза и наблюдение синдрома изолированной вегетативной недостаточности является весьма сложной задачей в связи с частым наличием или формированием у пациентов сопутствующей соматической или психотической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринопатии, неврозы и др.), способной дополнительно или изолированно влиять на те или иные вегетативные функции. Таким образом, остается дискуссионным вопрос о признании синдрома изолированной вегетативной недостаточности предиктором формирования синуклеинопатии или же отдельной нозологической формой (библ.: 14 ист.).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; вегетативная недостаточность; гипотензия; деменция с тельцами Леви; изолированная вегетативная недостаточность; мультисистемная атрофия; синуклеинопатии.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Дынин П.С. Синдром изолированной вегетативной недостаточности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 65–69.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

The article presents modern literature data describing the syndrome of pure autonomic failure, considered as a mono-systemic lesion of the autonomic nervous system link, not accompanied by other neurological symptoms that contribute to the development of a complex degenerative process with a violation of synuclein. Isolated autonomic failure syndrome is a rare form of chronic autonomic failure, manifested by neurogenic orthostatic hypotension in combination with sympathetic noradrenergic denervation, in the absence of signs of central neurodegeneration. Autonomic insufficiency is formed as a result of degenerative changes in pre- and postganglionic sympathetic and parasympathetic neurons in the thoracic spinal cord and paravertebral autonomic ganglia. Patients with similar symptoms usually present to specialists in middle or later age with orthostatic hypotension or fainting. Autonomic insufficiency can also be manifested by dysfunction of the genitourinary system, intestines and thermoregulation. Differential diagnosis of the isolated autonomic failure syndrome should be carried out with drug-associated and toxic-associated autonomic deficiency, hypovolemia, disorders of the venous system, endocrine diseases, other synucleinopathies, autonomic polyneuropathy, diabetes, amyloidosis, autoimmune neuroimmune diseases (autoimmune neuroimmune diseases) systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis), hereditary and paraneoplastic sensory and autonomic polyneuropathies, infectious diseases, hereditary diseases, dopamine- β -hydroxylase deficiency. The diagnosis and observation of the syndrome of isolated autonomic failure is a very difficult task due to the frequent presence or formation of concomitant somatic or psychotic pathology in patients (diseases of the cardiovascular system, endocrinopathy, neurosis, etc.), which can additionally or independently affect certain vegetative functions. Thus, the question of recognizing the syndrome of isolated autonomic insufficiency as a predictor of the formation of synucleinopathy or as a separate nosological form remains controversial (bibliography: 14 refs)

Keywords: autonomic failure; Parkinson's disease; Lewy body dementia; multisystem atrophy; pure autonomic failure; hypotension; synucleinopathies.

To cite this article:

Litvinenko IV, Dynin PS. Pure autonomic failure. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):65–69.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

В 1925 г. Bradbury и Eggleston было представлено описание трех пациентов с ортостатической гипотензией, синкопальными состояниями, тенденцией к падениям и потере сознания [1]. У пациентов не было выявлено каких-либо признаков неврологической и кардиальной патологии, объясняющей вышеописанную симптоматику.

Последующие исследования показали, что дисфункция мочеполовой системы или кишечника может предшествовать или сопровождать ортостатическую гипотензию [2].

В западной литературе подобное поражение вегетативной нервной системы, клинически характеризующееся ортостатической гипотензией, также известно как синдром Брэдли-Эгглстона или изолированная вегетативная недостаточность (pure autonomic failure, ИВН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИВН является редкой формой хронической вегетативной недостаточности, проявляющейся нейрогенной ортостатической гипотензией в сочетании с симпатической норадренергической денервацией, в отсутствие наличия признаков центральной нейродегенерации. [3, 4]. Вегетативная недостаточность формируется в результате дегенеративных изменений пре- и постганглионарных симпатических и парасимпатических нейронов в грудном отделе спинного мозга и паравертебральных вегетативных ганглиев [3].

Пациенты с подобными симптомами обычно обращаются к специалистам в среднем или более позднем возрасте с ортостатической гипотензией или обмороком. Вегетативная недостаточность может также проявляться дисфункцией мочеполовой системы, кишечника и терморегуляции. Выраженный вегетативный дефицит может требовать мультидисциплинарного подхода к лечению. Патологически ИВН характеризуется преимущественно периферическим отложением α -синуклеина. Однако, в случаях ИВН может происходить фенотипическая конверсия в другие виды синуклеинопатии с поражением центральной нервной системы — мультисистемную атрофию (МСА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь диффузных телец Леви (БТДЛ) [5].

При отсутствии характерных неврологических симптомов и признаков многие пациенты с ИВН первоначально обращаются к врачам общей практики или специалистам в области кардиологии, эндокринологии, гастроэнтерологии или урологии. Вероятный диагноз «синдром ИВН» следует подозревать у пациентов с хронической ортостатической гипотензией, часто сопровождающейся наличием урологических симптомов при отсутствии

симптомов паркинсонизма, наличия когнитивных нарушений по данным нейропсихологического тестирования, актуальной кардиологической, гастроэнтерологической, урологической, эндокринной патологий и психопатологии, поражением центральной нервной и сердечно-сосудистой систем новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [6–8].

Так, дифференциальный диагноз ИВН необходимо проводить с лекарственно-ассоциированным и токсически-ассоциированным вегетативным дефицитом, гиповолемией, нарушениями венозной системы, эндокринными заболеваниями, другими синуклеинопатиями, вегетативной полиневропатией, диабетом, амилоидозом, аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунная вегетативная невропатия и ганглиопатия, синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), наследственными и паранеопластическими сенсорными и вегетативными полиневропатиями, инфекционной патологией, наследственными заболеваниями, дефицитом дофамин- β -гидроксилазы.

На сегодняшний день проведено большое количество клинических и невропатоморфологических исследований пациентов с подобным симптомокомплексом [7]. В подавляющем большинстве случаев у больных определялись дегенеративные изменения периферических вегетативных нейронов и накопление α -синуклеина в тельцах Леви, симпатических ганглиях и нейритах Леви вдоль вегетативных аксонов в ткани сердца, периадренальной области, мочевого пузыря, кожи и толстой кишки [7]. У данных пациентов также обнаруживались тельца Леви и в базальных ядрах, однако не наблюдалось потери дофаминергических нейронов. Теоретически, наличие данных специфических аспектов патогенеза может объяснять отсутствие двигательных нарушений [7]. Как было указано ранее, у ряда пациентов ИВН может трансформироваться в другой тип синуклеинопатии. Н. Kaufmann (2017) применяет термин «феноконверсия ИВН» до манифестации другой синуклеинопатии [7].

В ряде исследований [8] указываются маркеры фенотипических конверсий ИВН. В частности, для МСА — это, по различным данным, более ранний возраст манифестации проявлений и более агрессивное течение заболевания [8, 9]. Также, исходя из особенностей локализации патогенетического процесса в вегетативных структурах, для БП и ДТЛ характерно изменения уровня норадреналина в крови, по сравнению с МСА. Также по данным литературы, сохранение симпатической иннервации в периферических структурах в свою очередь обеспечивает отсутствие снижения частоты сердечных сокращений (а в ряде случаев и наличие тахикардии) МСА, в сравнении с БП и ДТЛ [10].

Выявленное в большинстве исследований накопление α -синуклеина, по сути, парадоксально

создает основную проблему диагностики и клинического отношения к ИВН. Наличие этого патологического процесса позволяет рассматривать ИВН, и как синуклеинопатию без явного вовлечения ЦНС, и как начальный этап классической синуклеинопатии (БП, ДТЛ или МСА) с фенотипической конверсией.

Таким образом, при каждой СП происходит различное вовлечение центральных и периферических вегетативных структур, что объясняет особенности вегетативной недостаточности, наблюдаемой при каждом фенотипическом варианте синуклеинопатии. Необходимо также учитывать, что пластичность головного мозга не позволяет ставить знак равенства между патологическим процессом накопления, нейрональной дегенерацией и клиническими проявлениями. Согласно современным данным, в большей степени центральные вегетативные структуры вовлекаются в патологический процесс при МСА, но, исходя из вышеописанного, при данной СП происходит и периферическое накопление α -синуклеина, способное влиять на клиническую картину. При БП и ДТЛ более выражено в процесс вовлечены периферические структуры. Кроме того, во времени развития заболевания периферический отдел поражается первым. Но, как и при МСА, при данных СП присутствует генерализованность поражения, что проявляется в вовлеченности центральных структур в процесс патологического накопления. Особенности центрального и периферического поражения ВНС в частности можно предположить на примере того, что сердечно-сосудистая недостаточность при МСА обусловлена в том числе отсутствием центрального действия на неповрежденные постганглионарные норадренергические волокна с остаточным симпатическим тонусом. При БП и ДТЛ, в свою очередь, влияние центральных структур на дегенерированные постганглионарные норадренергические волокна, не имеющее таким образом достаточного эффекта на периферическом звене, способствует значительному снижению концентрации норадреналина в плазме и учащению сердечного ритма. Автономные симптомы ИВН считаются периферическими по происхождению, однако наличие вариантов фенотипической конверсии ИВН в другие СП может гипотетически свидетельствовать о премоторном варианте каждой конкретной СП, происходящем в виде ИВН.

Развитие ИВН характеризуется типичными синдромами. *Ортостатическая гипотензия*, определяемая как стойкое снижение систолического АД минимум на 20 мм рт. ст. или диастолического АД на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин положения стоя или на тилт-тесте в позиции подъема на 60 градусов. Если диастолическое АД больше или равно 90 мм рт. ст., то снижение систолического АД более 30 мм рт. ст. Ортостатическая гипотензия может быть симптома-

тической или бессимптомной. При снижении среднего артериального давления уменьшается церебральный кровоток. Поскольку ИВН представляет собой медленно прогрессирующее заболевание, часто с незаметным началом, может наблюдаться сдвиг кривой церебральной ауторегуляции, что приводит к тому, что часть пациентов переносит значительное снижение АД без симптомов [11].

Нейрогенная гипертензия покоя (в положении лежа на спине) наблюдается у половины пациентов с ИВН с сопутствующей гипертензией [12]. Механизм гипертензии в положении лежа на спине может заключаться в нарушении функции барорефлекса с неадекватной буферизацией АД, чувствительности адренорецепторов и активацией минералокортикоидных рецепторов [7]. Может регистрироваться систолическое АД более 200 мм рт. Нейрогенная гипертензия покоя может протекать бессимптомно или характеризоваться головной болью, общим дискомфортом. Долгосрочные последствия гипертензии в положении лежа на спине включают поражение органов-мишеней [8].

Дисфункция мочеполовой системы может быть начальным или последующим симптомом у части пациентов с ИВН. Симптомы мочевого пузыря при ИВН могут варьироваться от императивных позывов и учащения мочеиспускания до более тяжелой дисфункции — задержке и недержании мочи.

Желудочно-кишечные нарушения. Более чем у половины пациентов с ИВН присутствует констипация в раннем периоде заболевания и он часто является ранним признаком заболевания [13].

Терморегуляция. Аномальное потоотделение отмечается примерно у половины всех пациентов с PAF и может быть отмечено пациентами как снижение потоотделения или чрезмерное потоотделение, последнее из-за компенсаторного гипергидроза [6]. Обнаружением преганглионарного механизма нарушения потоотделения, может указывать на более высокую вероятность конверсии в МСА [10].

Нарушение поведения во сне в фазу быстрых движений глаз. Распространенность нарушений поведения в REM-фазу при ИВН составляет 72 % [6]. Частота встречаемости является доказательством влияния α -синуклеина на понтомедуллярные ядра ствола мозга. Таким образом, хотя ИВН считается преимущественно периферическим заболеванием, высокая распространенность данного синдрома является дополнительным доказательством центрального поражения.

Неврологические симптомы. У пациентов с ИВН могут наблюдаться едва различимые признаки поражения ЦНС, которые не соответствуют клиническим диагностическим критериям БП, МСА или БДТЛ [5–7]. Эти признаки могут включать легкую генерализованную брадикинезию с гипомимией или снижение частоты моргания, снижением физио-

логических синкинезий рук при ходьбе. Таким образом, остается дискуссионным вопрос о частичной или неизбежной феноконверсии ИВН в другие формы синуклеинопатий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, постановка диагноза и наблюдение ИВН является весьма сложной задачей в связи с частым наличием или формированием у пациентов сопутствующей соматической или психотической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринопатии, неврозы и др.), способной дополнительно или изолированно влиять на те или иные вегетативные функции. Таким образом, остается дискуссионным вопрос о признании ИВН предиктором формирования СП или же отдельной нозологической формой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bradbury S., Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases // *Am. Heart J.* 1925. Vol. 1, No. 1. P. 73–86
2. Thomas J.E., Schirger A. Neurologic manifestations in idiopathic orthostatic hypotension // *Arch. Neurol.* 1963. No. 8. P. 204–208. DOI: 10.1001/archneur.1963.00460020104008
3. Arai K., Kato N., Kashiwado K., Hattori T. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy // *Neurosci. Lett.* 2000. Vol. 296, No. 2-3. P. 171–173. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01623-2
4. Goldstein D.S., Holmes C., Sato T., et al. Central dopamine deficiency in pure autonomic failure // *Clin. Auton. Res.* 2008. Vol. 18, No. 2. P. 58–65. DOI: 10.1007/s10286-008-0457-0
5. Coon E.A., Cutsforth-Gregory J.K., Benarroch E.E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies // *Mov. Disord.* 2018. Vol. 33, No. 3. P. 349–358. DOI: 10.1002/mds.27186
6. Coon E.A., Singer W., Low P.A. Pure Autonomic Failure // *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94, No. 10. P. 2087–2098. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.009
7. Kaufmann H., Norcliffe-Kaufmann L., Palma J.A. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Autonomic Disorders Consortium // Ann. Neurol.* 2017. Vol. 81, No. 2. P. 287–297. DOI: 10.1002/ana.24877

8. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Учебное пособие. С-Пб.: Веста Принт, 2021. 36 с.
9. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Кашин А.В., Колмакова К.А. Профилактика и перспективы терапии умеренных когнитивных нарушений // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2020. No. 53. С. 127.
10. Singer W., Berini S.E., Sandroni P., et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement // *Neurology.* 2017. Vol. 88, No. 12. P. 1129–1136. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003737
11. Cykowski M.D., Coon E.A., Powell S.Z., et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy // *Brain.* 2015. No. 138 (Pt. 8). P. 2293–2309. DOI: 10.1093/brain/awv114
12. Jellinger K.A., Wenning G.K. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers // *J. Neural. Transm.* 2016. Vol. 123, No. 6. P. 555–572. DOI: 10.1007/s00702-016-1545-2
13. Gupta D., Nair M.D. Neurogenic orthostatic hypotension: chasing «the fall» // *Postgrad. Med. J.* 2008. Vol. 84, No. 987. P. 6–14. DOI: 10.1136/pgmj.2007.062075
14. Shannon J., Jordan J., Costa F., et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment // *Hypertension.* 1997. Vol. 30, No. 5. P. 1062–1067. Doi: 10.1161/01.hyp.30.5.1062

REFERENCES

1. Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J.* 1925;1(1):73–86.
2. Thomas JE, Schirger A. Neurologic manifestations in idiopathic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 1963;(8):204–208. DOI: 10.1001/archneur.1963.00460020104008
3. Arai K, Kato N, Kashiwado K, Hattori T. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy. *Neurosci Lett.* 2000;296(2-3):171–173. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01623-2
4. Goldstein DS, Holmes C, Sato T, et al. Central dopamine deficiency in pure autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2008;18(2):58–65. DOI: 10.1007/s10286-008-0457-0
5. Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33(3):349–358. DOI: 10.1002/mds.27186
6. Coon EA, Singer W, Low PA. Pure Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):2087–2098. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.009
7. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Autonomic Disorders Consortium. Ann Neurol.* 2017;81(2): 287–297. DOI: 10.1002/ana.24877
8. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Pathogenesis and Clinical Manifestations of Cardiovascular Damage in Patients with New Coronavirus Infection (COVID-19). A Study Guide.* Saint Petersburg: Veda Print Publisher; 2021. 36 p. (In Russ.)
9. Emelin AY, Lobzin VYu, Kashin AV, Kolmakova KA. Prevention and prospects of therapy for moderate cognitive impairment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;(3):127. (In Russ.)
10. Singer W, Berini SE, Sandroni P, et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology.* 2017;88(12):1129–1136. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003737

11. Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. *Brain*. 2015;138(8):2293–2309. DOI: 10.1093/brain/awv114
12. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J Neural Transm*. 2016;123(6):555–572. DOI: 10.1007/s00702-016-1545-2
13. Gupta D, Nair MD. Neurogenic orthostatic hypotension: chasing “the fall”. *Postgrad Med J*. 2008;84(987):6–14. DOI: 10.1136/pgmj.2007.062075
14. Shannon J, Jordan J, Costa F, et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension*. 1997;30(5):1062–1067. DOI: 10.1161/01.hyp.30.5.1062

ОБ АВТОРАХ

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

* **Павел Сергеевич Дынин**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Web of Science Researcher ID: I-3470-2016; Scopus Author ID: 57194607735; e-mail: pavdynin@yandex.ru

AUTHORS INFO

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

***Pavel S. Dynin**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Web of Science Researcher ID: I-3470-2016; Scopus Author ID: 57194607735; e-mail: pavdynin@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КОРРЕКЦИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ТРЕВОЖНЫХ И АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ПЕРИОДЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© И.В. Литвиненко, А.А. Юрин, Н.О. Ушакова, Е.В. Костина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

CORRECTION OF BORDERLINE ANXIETY AND ASTHENIC DISORDERS IN THE PERIOD OF THE CONSEQUENCES OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

© Igor V. Litvinenko, Anton A. Yurin, Natalia O. Ushakova, Elena V. Kostina

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

При легкой черепно-мозговой травме в периоде последствий наблюдается ряд клинических синдромов, наиболее частыми из которых являются когнитивные нарушения, астенические состояния, тревожный синдром и другие пограничные расстройства. При этом пограничные психиатрические расстройства могут приводить к вторичным когнитивным нарушениям или усугублять имеющийся когнитивный дефицит. Проведено исследование возможностей транскраниальной магнитной стимуляции в коррекции астенического синдрома и тревожности при сотрясении головного мозга и ушибе головного мозга легкой степени тяжести. Транскраниальная магнитная стимуляция является неинвазивной методикой, расширяющей терапевтические возможности в неврологии и психиатрии. Ее потенциальная эффективность показана как в диагностике повреждений нервной системы, так и в лечении депрессии, болевых синдромов, когнитивных нарушений и других патологий. Полученные нами данные указывают на высокую эффективность терапии последствий легкой черепно-мозговой травмы с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. В нашем исследовании получены достоверные результаты снижения уровня астении, тревожности и выраженности депрессии при использовании ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. В то же время эти клинические синдромы могут приводить к когнитивным нарушениям. Улучшение когнитивных функций при использовании ритмической транскраниальной магнитной стимуляции не носило статистически значимый характер, однако, некоторое уменьшение выраженности нейродинамических расстройств может быть объяснено снижением выраженности психических дисфункций. Низкая частота побочных эффектов и их преходящий характер обуславливали приверженность пациентов терапии. Таким образом, ритмической транскраниальной магнитной стимуляции является безопасной и эффективной методикой, расширяющей арсенал терапевтических средств врача и дополняющей медикаментозное лечение (1 табл., библ.: 13 ист.).

Ключевые слова: астения; когнитивные нарушения; нейропсихологическое тестирование; реабилитация; транскраниальная магнитная стимуляция; тревога; черепно-мозговая травма.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Юрин А.А., Ушакова Н.О., Костина Е.В. Коррекция пограничных тревожных и астенических состояний в периоде последствий легкой черепно-мозговой травмы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 70–74.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

With mild traumatic brain injury during the period of consequences, a number of clinical syndromes are observed, the most common of which are cognitive impairment, asthenic conditions, anxiety syndrome, and other borderline disorders. At the same time, borderline psychiatric disorders can lead to secondary cognitive impairments or exacerbate existing cognitive deficits. The study of the possibilities of transcranial magnetic stimulation in the correction of asthenic syndrome and anxiety in case of concussion and mild brain trauma was carried out. Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive technique that expands therapeutic options in neurology and psychiatry. Its potential effectiveness has been shown both in the diagnosis of damage to the nervous system and in the treatment of depression, pain syndromes, cognitive impairments, and other pathologies. Our data indicate a high efficiency of therapy for the consequences of mild traumatic brain injury using rhythmic transcranial magnetic stimulation. In our study, reliable results were obtained in reducing the level of asthenia, anxiety and the severity of depression when using rhythmic transcranial magnetic stimulation. At the same time, these clinical syndromes can lead to cognitive impairment. The improvement in cognitive functions when using rhythmic transcranial magnetic stimulation was not statistically significant; however, a slight decrease in the severity of neurodynamic disorders can be explained by a decrease in the severity of mental dysfunctions. The low incidence of side effects and their transient nature determined the patients' adherence to therapy. Thus, rhythmic transcranial magnetic stimulation is a safe and effective technique that expands the doctor's arsenal of therapeutic tools and complements drug treatment (1 table, bibliography: 13 refs).

Keywords: anxiety; asthenia; cognitive impairment; neuropsychological testing; rehabilitation; transcranial magnetic stimulation; traumatic brain injury.

To cite this article:

Litvinenko IV, Yurin AA, Ushakova NO, Kostina EV. Correction of borderline anxiety and asthenic disorders in the period of the consequences of mild traumatic brain injury. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):70–74.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Травматические повреждения головного мозга представляют одну из наиболее актуальных форм неврологической патологии. В России количество черепно-мозговых травм (ЧМТ) составляет от 130 до 400 случаев на 100 тыс. населения. В крупных городах эта цифра достигает 8,65 на 1000 жителей [4, 5]. Так, посткоммоционный синдром, в рамках которого часто рассматривают посттравматические когнитивные нарушения, наблюдается у 37 % больных с последствиями перенесенной ЧМТ легкой и средней степеней тяжести [7]. Помимо когнитивных нарушений, у пострадавших с ЧМТ пациентов в части случаев развиваются эмоционально-аффективные нарушения в виде подавленности, повышенной тревожности и астении [1, 3].

Транскраниальная магнитная стимуляция является неинвазивной методикой, расширяющей терапевтические возможности в неврологии и психиатрии. Ее потенциальная эффективность показана как в диагностике повреждений нервной системы, так и в лечении депрессии, болевых синдромов, когнитивных нарушений и других патологий [2].

В настоящее время в литературе опубликованы лишь описания отдельных клинических случаев применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) при лечении последствий ЧМТ, а слепых плацебо-контролируемых исследований с большим количеством пациентов проведено не было. Опубликованы исследования на животных моделях, позволяющие предположить об эффективности применения данного метода в реабилитации пациентов. В них показан эффект применения рТМС в виде уменьшения апоптоза, увеличения нейрональной активности и увеличение экспрессии маркеров нейропластичности [8].

Значимое клиническое улучшение описано при применении рТМС у пациентов с последствиями легкой ЧМТ. В исследовании L. Koski et al. показано уменьшение выраженности головной боли, нарушений сна и улучшение когнитивных функций при терапии рТМС легкой ЧМТ [8]. Отдельные публикации, посвященные применению рТМС в терапии тяжелой ЧМТ, показывают клиническое улучшение в виде улучшения когнитивных функций, в первую очередь зрительно-пространственного восприятия и исполнительных функций [10, 11].

Ряд исследований показывает обнадеживающие результаты в терапии длительных бессознательных состояний, в том числе развившихся после ЧМТ [12, 13].

Цель — оценить терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении последствий ЧМТ легкой степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 47 пациентов с ЧМТ легкой степени тяжести в отдаленном периоде (более 2 месяцев) травматической болезни с жалобами на снижение памяти, внимания, общую слабость и утомляемость. Среди обследованных пациентов был 31 пациент с сотрясением головного мозга и 16 — с ушибом головного мозга легкой степени тяжести. Средний возраст составил $37 \pm 6,8$ лет. Всем пострадавшим проводился стандартный неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование с использованием как скрининговых методик (краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), батарея лобной дисфункции, frontal assessment battery (FAB)), так и тестов, оценивающих внимание, кратковременную память (символьно-цифровой тест, таблицы Шульте, тест 10 слов по А. Лурия). Пациентам выполнялась нейровизуализация для оценки тяжести травмы и исключения сопутствующей неврологической патологии и электроэнцефалография для выявления противопоказаний к применению ритмической ТМС. Больные, у которых по результатам электроэнцефалографии была выявлена эпилептиформная активность, были исключены из исследования. В дальнейшем они сформированы в 2 группы: основная и контрольная. Основная группа (24 чел.) получала помимо стандартной терапии (нейрометаболической, ноотропной) ритмическую ТМС. Контрольная группа (23 чел.) получала только стандартную терапию. Ритмическая ТМС проводилась с использованием аппарата «Нейро-МС/Д», Нейрософт, г. Иваново, круглой катушкой в проекции дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария. Протокол рТМС включал ритмическую стимуляцию частотой 10 Гц, с интенсивностью магнитного поля 100 % от порога моторного ответа, трейнами по 3 с с паузами по 2 с в течение 10 мин. Всего пациенты получали по 10 ежедневных сеансов рТМС. По завершении курса рТМС производилась оценка клинических и нейропсихологических показателей.

Результаты подвергались статистической обработке с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, США.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациентов с легкой черепно-мозговой травмой методики скринингового когнитивного тестирования, такие как КШОПС и батарея лобной дисфункции, не выявили отклонений от нормальных значений. Это обусловлено их невысокой чувствительностью, а полученные результаты согласуются литературными данными [6, 7]. Более чувствительные методики (тест «10 слов» и символьно-цифровой тест) выявили нарушение крат-

ковременной памяти, внимания и повышенную истощаемость при необходимости длительное время концентрироваться на выполняемом задании. Обращало на себя внимание также повышение уровня тревожности по результатам теста Спилбергера–Ханина и повышенный уровень астении при использовании опросника астении MFI-20. У части больных (21 %) с перенесенной легкой ЧМТ была диагностирована депрессия умеренной степени тяжести (16–19 баллов по шкале депрессии Бека).

Клиническую картину отдаленного периода легкой ЧМТ составляли нейродинамические когнитивные нарушения, умеренная астения, тревожность и, в части случаев, умеренная депрессия. В дальнейшем все пациенты получали стандартную ноотропную, нейрометаболическую, сосудистую терапию.

Пациенты были разделены на 2 группы, первая из которых помимо стандартной терапии, получала курс рТМС согласно приведенному протоколу. Вторая группа выступала в качестве контрольной. После 14 дней лечения проводилось повторное клинико-нейропсихологическое обследование.

При сравнении результатов лечения основной и контрольной групп методика рТМС показала наибольшую эффективность в лечении депрессии, тревожности и снижении уровня астении при последствиях легкой ЧМТ (таблица).

Меньшую эффективность показала рТМС в лечении когнитивных нарушений. Снижение выраженности нейродинамических и дизрегуляторных изменений, по-видимому, носили вторичный характер вследствие снижения тревожности, астении и депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные указывают на высокую эффективность терапии последствий легкой ЧМТ с помощью рТМС. В нашем исследовании получены достоверные результаты снижения уровня астении, тревожности и выраженности депрессии при использовании рТМС. В то же время эти клинические синдромы могут приводить к когнитивным нарушениям. Улучшение когнитивных функций при использовании рТМС не носило статистически значимый характер, однако, некоторое уменьшение выраженности нейродинамических расстройств может быть объяснено снижением выраженности психических дисфункций. Низкая частота побочных эффектов и их преходящий характер обуславливали приверженность пациентов терапии.

Таким образом, рТМС является безопасной и эффективной методикой, расширяющей арсенал терапевтических средств врача и дополняющей медикаментозное лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготов-

Таблица

Сравнительная характеристика нейропсихологического обследования пациентов представлена в таблице

Методики	Первичное обследование	Контрольная группа	Группа рТМС	Значимость различий основной и контрольной групп
КШОПС, балл	29,2 ± 0,7	29,3 ± 0,7	29,5 ± 0,6	$p = 0,157$
FAB, балл	17,5 ± 0,4	17,4 ± 0,6	17,6 ± 0,5	$p = 0,324$
Таблицы Шульце, среднее время, с	44,2 ± 3,9	43,5 ± 7,4	42,7 ± 6,2	$p = 0,636$
Тест «10 слов», непосредственное воспроизведение	8,1 ± 0,7	8,4 ± 1,6	8,9 ± 1,0	$p = 0,234$
Тест «10 слов», отсроченное воспроизведение	7,1 ± 0,8	7,2 ± 4,5	7,6 ± 0,9	$p = 0,940$
Шкала астении MFI-20	59,5 ± 5,8	51,5 ± 6,9	41 ± 4,7	$p = 0,017$
Шкала тревожности Спилбергера–Ханина	39,8 ± 5,2	33,4 ± 6,7	20 ± 5,4	$p = 0,001$
Шкала депрессии Бека	17,2 ± 6,8	14,2 ± 5,3	9,5 ± 3,9	$p = 0,016$

ку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Коломенцев С.В. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 10. С. 42–46.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., и др. Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике патофизиологических механизмов когнитивных нарушений при черепно-мозговой травме // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. Т. 3, № 51. С. 249–254
3. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга // Неврологический журнал. 2015. № 3. С. 29–36.
4. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., и др. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 3. С. 777–785.
5. Крюков Е.В., Хоминец В.В., Самохвалов И.М., и др. Современный подход в лечении раненых с огнестрельными ранениями костей конечностей. В сб.: Медицинская помощь при травмах: новое в организации и технологиях. Второй Всероссийский конгресс по травматологии с международным участием. 2017. С. 48.
6. Одинак М.М., Воробьев С.В., Емелин А.Ю., и др. Комплексная оценка неврологических и нейропсихологических изменений у больных с посттравматическими когнитивными нарушениями // Медицина катастроф. 2015. Т. 2. № 90. С. 41–44.
7. Стародубцев А.А., Стародубцев А.И. Клиническая картина травматической энцефалопатии и ее динамика у людей молодого возраста, перенесших сотрясение головного мозга // Неврологический журнал. 2008. № 4. С. 15–19.
8. Lu H., Kobil T., Robertson C., et al. Transcranial magnetic stimulation facilitates neurorehabilitation after pediatric traumatic brain injury // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 14769. DOI: 10.1038/srep14769
9. Koski L., Kolivakis T., Yu C., et al. Noninvasive brain stimulation for persistent postconcussion symptoms in mild traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 2015. Vol. 32, No. 1. P. 38–44. DOI: 10.1089/neu.2014.3449
10. Pachalska M., Łukowicz M., Kropotov J.D., et al. Evaluation of differentiated neurotherapy programs for a patient after severe TBI and long-term coma using event-related potentials // Med. Sci. Monit. 2011. Vol. 17, No. 10. P. CS120–CS128. DOI: 10.12659/msm.881970
11. Bonni S., Mastropasqua C., Bozzali M., et al. Theta burst stimulation improves visuo-spatial attention in a patient with traumatic brain injury. // Neurol. Sci. 2013. Vol. 34, No. 11. P. 2053–2056. DOI: 10.1007/s10072-013-1412-y
12. Legostaeva L., Poydasheva A., Iazeva E., et al. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness. Brain Sciences. 2019. Vol. 9, No. 5. P. 103. DOI: 10.3390/brainsci9050103

13. Poydasheva L., Legostaeva E., Mochalova E., et al. S29. rTMS application in disorders of consciousness // Clinical Neurophysiology. 2018. Vol. 129. P. e153. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.04.389

REFERENCES

1. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Kolomentsev SV. Pathogenetic mechanisms of traumatic brain disease and the main directions of their correction. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2009;10:42–46. (In Russ.)
2. Litvinenko IV, Odnak MM, Emelin AYU, et al. The role of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis of pathophysiological mechanisms of cognitive impairment in traumatic brain injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;3(51):249–254. (In Russ.)
3. Mikhailenko AA, Odnak MM, Litvinenko IV, et al. Neurological symptoms in the acute period of concussion. *Neurological journal*. 2015;3:29–36. (In Russ.)
4. Ovsyannikov DM, Chekhonatsky AA, Kolesov VN, et al. Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;3:777–785. (In Russ.)
5. Kryukov EV, Khominets VV, Samokhvalov IM, et al. Modern approach to the treatment of wounded with gunshot wounds to the bones of the extremities. In: *Meditsinskaya pomoshch' pri travmakh: novoye v organizatsii i tekhnologiyakh* (Medical care in trauma: new in organization and technology). Second All-Russian Congress on Traumatology with International Participation. 2017;48. (In Russ.)
6. Odnak MM, Vorobiev SV, Emelin AYU, et al. Comprehensive assessment of neurological and neuropsychological changes in patients with post-traumatic cognitive impairment. *Medicine of catastrophes*. 2015;2 (90):41–44. (In Russ.)
7. Starodubtsev AA, Starodubtsev AI. The clinical picture of traumatic encephalopathy and its dynamics in young people who have had a concussion. *Neurological journal*. 2008;4:15–19. (In Russ.)
8. Lu H, Kobil T, Robertson C, et al. Transcranial magnetic stimulation facilitates neurorehabilitation after pediatric traumatic brain injury. *Sci. Rep*. 2015;5:14769. DOI: 10.1038/srep14769
9. Koski L, Kolivakis T, Yu C, et al. Noninvasive brain stimulation for persistent postconcussion symptoms in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32(1):38–44. DOI: 10.1089/neu.2014.3449
10. Pachalska M, Łukowicz M, Kropotov JD, et al. Evaluation of differentiated neurotherapy programs for a patient after severe TBI and long-term coma using event-related potentials. *Med Sci Monit*. 2011;17(10):CS120–CS128. DOI: 10.12659/msm.881970
11. Bonni S, Mastropasqua C, Bozzali M, et al. Theta burst stimulation improves visuo-spatial attention in a patient with traumatic brain injury. *Neurol Sci*. 2013;34(11):2053–2056. DOI: 10.1007/s10072-013-1412-y
12. Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, et al. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness. *Brain Sciences*. 2019;9(5):103. DOI: 10.3390/brainsci9050103
13. Poydasheva L, Legostaeva E, Mochalova E, et al. S29. rTMS application in disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129:e153. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.04.389

ОБ АВТОРАХ

* **Антон Александрович Юрин**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3758-9747; eLibrary SPIN: 7378-2183; Author ID: 770264; Web of Science Researcher ID: I-3950-2016; Scopus Author ID: 56997320000; e-mail: yurinant@gmail.com

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Наталья Олеговна Ушакова; e-mail: drolegovna2016@mail.ru

Елена Владимировна Костина; ORCID: 0000-0002-4760-9927; eLibrary SPIN: 5623-0172; e-mail: lena241996@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Anton A. Yurin**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3758-9747; eLibrary SPIN: 7378-2183, Author ID: 770264; Web of Science Researcher ID: I-3950-2016; Scopus Author ID: 56997320000; e-mail: yurinant@gmail.com

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Natalia O. Ushakova; e-mail: drolegovna2016@mail.ru

Elena V. Kostina; ORCID: 0000-0002-4760-9927; eLibrary SPIN: 5623-0172; e-mail: lena241996@gmail.ru

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ: О ЧЕМ ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ?

В.Ю. Лобзин^{1,2,3}, А.Ю. Емелин¹, М.М. Одинак¹, К.А. Колмакова¹, Е.С. Струментова², А.В. Лапина¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.М. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

PREVENTING THE DEVELOPMENT OF DEMENTIA: WHAT EVERYONE SHOULD KNOW ABOUT IT?

Vladimir Yu. Lobzin^{1,2,3}, Andrey Yu. Emelin¹, Miroslav M. Odinak¹, Kristina A. Kolmakova¹, Elena S. Strumentova², Anna V. Lapina¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Профилактика развития деменции — важнейшая задача не только врачебного сообщества, но и государства, и каждого отдельного гражданина нашей страны. Многие болезни, приводящие к развитию этого заболевания, имеют глубокие корни, лежащие даже в молодом и среднем возрасте человека. Образование, умственная и физическая активность, здоровый образ жизни — важнейшие факторы формирования нейробиологического церебрального резерва и успешного старения. Мероприятия доклинической профилактики должны проводиться у всех лиц пожилого возраста. Она включает общие мероприятия, такие как активная физическая деятельность, здоровое питание, отказ от курения, ограничение приема алкоголя, когнитивный тренинг. Физическая активность снижает риск цереброваскулярной болезни, сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии, и когнитивных расстройств любого генеза. Комбинация средиземноморской диеты и DASH-диеты (диета MIND) обладает способностью замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера. Своевременный отказ от курения снижает вероятность развития деменции (ОР = 0,86; 95 % ДИ 0,75–0,99) практически до уровня лиц, не куривших никогда (ОР = 0,81; 95 % ДИ 0,71–0,91). Одиночество и социальная изоляция — также факторы развития деменции, значительно повышающие вероятность ее развития (на 58 и 57 % соответственно). Профилактика сенсорной депривации — важное направление профилактики деменции. Гигиена сна — важнейшее направление в профилактике развития когнитивных нарушений и деменции, в особенности в молодом и среднем возрасте. Первичная профилактика деменции проводится при наличии факторов риска развития когнитивных нарушений. Вторичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска, способствующих прогрессированию уже имеющихся интеллектуально-мнестических нарушений (1 табл., библио.: 25 ист.).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция; диета при деменции; нарушения сна; профилактика деменции; реабилитация; сосудистая деменция.

Как цитировать:

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Одинак М.М., Колмакова К.А., Струментова Е.С., Лапина А.В. Профилактика развития деменции: о чем должен знать каждый? // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 75–80.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Prevention of the development of dementia is the most important task not only for the medical community, but also for the state and each individual citizen of our country. Many diseases leading to the development of this disease have deep roots, even at a young and middle age. Education, mental and physical activity, a healthy lifestyle are the most important factors in the formation of neurobiological cerebral reserve and successful aging. Preclinical prophylaxis should be carried out in all elderly people. It includes general activities such as vigorous physical activity, healthy eating, smoking cessation, alcohol restriction, cognitive training. Physical activity reduces the risk of cerebrovascular disease, diabetes mellitus, obesity and hypertension, and cognitive impairment of any origin. The combination of the Mediterranean diet and the DASH diet (MIND diet) has the ability to slow the progression of Alzheimer's disease. Timely quitting smoking reduces the likelihood of developing dementia (RR = 0.86; 95 % CI 0.75–0.99) almost to the level of people who have never smoked (RR = 0.81; 95 % CI 0.71–0.91). Loneliness and social isolation are also factors in the development of dementia, significantly increasing the likelihood of developing it (by 58 and 57 %, respectively). Sensory deprivation prevention is an important area of dementia prevention. Sleep hygiene is the most important area in the prevention of the development of cognitive impairment and dementia, especially in young and middle age. Primary prevention of dementia is carried out when there are risk factors for the development of cognitive impairment. Secondary prevention involves the identification and control of risk factors that contribute to the progression of already existing intellectual-mnemonic disorders (1 table, bibliography: 25 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; dementia diet; dementia prevention; rehabilitation; sleep disorders; vascular dementia.

To cite this article:

Lobzin VYu, Emelin AYU, Odinak MM, Kolmakova KA, Strumentova ES, Lapina AV. Preventing the development of dementia: what everyone should know about it? *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):75–80.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения и деменция — глобальная социальная и медицинская проблема нашего века. Существующие терапевтические стратегии не способны приводить ни к излечению от болезни, ни к остановке развития прогрессирующих ослабляющих процессов. Профилактические мероприятия для проблемы когнитивных нарушений имеют первостепенное значение и должны проводиться у всех лиц пожилого возраста. Среди основных направлений профилактики можно выделить доклинические (базисные), первичные и вторичные мероприятия (таблица).

Таблица

Основные мероприятия по профилактике когнитивных нарушений

Вид профилактики	Профилактические мероприятия
Доклиническая (базисная) профилактика	Отказ от курения Ограничение употребления алкоголя Регулярная физическая активность Повышение уровня образования Соблюдение диеты Борьба с избыточным весом Предотвращение черепно-мозговых травм Активная социальная позиция
Первичная профилактика	Контроль и коррекция артериальной гипертензии Коррекция гиперхолестеринемии Коррекция сахарного диабета Коррекция нарушений сна Коррекция нарушений слуха (в т. ч. использование слуховых аппаратов) Лечение депрессии и тревоги
Вторичная профилактика	Контроль и коррекция артериальной гипертензии Контроль и коррекция нарушений ритма Коррекция сердечной недостаточности Коррекция гиперхолестеринемии Коррекция сахарного диабета Лечение цереброваскулярной патологии Лечение соматических заболеваний, способных привести к развитию и прогрессированию когнитивных нарушений

Доклиническая (базисная) профилактика должна проводиться у всех лиц пожилого возраста, но особенно показана при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый «brain-at-risk»). Она включает общие мероприятия, такие как активная физическая деятельность, здоровое питание, отказ от курения, ограничение приема алкоголя, когнитивный тренинг. Достижение коррекции не менее четырех из этих факторов может уменьшить риск развития когнитивных нару-

шений на 60 % [1]. Дополнительно рассматриваются ограничение соли, борьба с ожирением, нормализация сна, коррекция нарушений слуха, социальная активность, профилактика нейротравматизма, коррекция аффективных нарушений, гигиена полости рта.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ: СИЛОВЫЕ И АЭРОБНЫЕ УПРАЖНЕНИЯ

Физическая активность снижает риск цереброваскулярной болезни, сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии и, следовательно, в первую очередь риск развития сосудистых когнитивных расстройств, но не только. Мета-анализ 15 проспективных исследований показал, что высокий уровень физической активности снижает вероятность развития деменции на 38 % [2]. В недавно завершившемся 44-летнем наблюдательном исследовании с участием женщин в Швеции показано, что регулярные занятия фитнесом 3 раза в неделю способствовали снижению вероятности развития деменции на 88 % [3].

ДИЕТА

Роль питания в профилактике деменции трудно переоценить. Средиземноморская диета, богатая антиоксидантами, содержащимися в таких продуктах как орехи, ягоды, красное вино, оливковое масло, по данным исследования PREDIMED снижает частоту развития острых сердечно-сосудистых заболеваний, способствует улучшению памяти и регуляторных функций у пожилых лиц [4]. Бессолевая и низкожировая диета DASH, разработанная для борьбы с артериальной гипертензией, также может способствовать улучшению памяти, регуляторных функций и способности к обучению. M. Morris et al. предложили комбинацию средиземноморской диеты и DASH-диеты, назвав ее MIND (Mediterranean Intervention for Neurodegenerative Delay), обладающую способностью замедлять прогрессирование болезни Альцгеймера [5]. К ней относится исключение сладких газированных напитков, копченостей, ограничение употребления сыров до 1 раза в неделю, красного мяса (до 3 раз в неделю), жареной пищи (до 1 раза в неделю), десертов, мороженого и фабричного печенья. В рацион следует добавить овощи с зелеными листьями, богатые фолиевой кислотой и витамином E, орехи (грецкий орех, фундук), ягоды, фасоль, чечевицу, нежареную рыбу, курицу и индейку.

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

На сегодняшний день убедительно показано, что курильщики имеют более высокий риск разви-

тия деменции любой этиологии (OR = 1,30; 95 % ДИ 1,15–1,66), причем риск развития болезни Альцгеймера даже несколько выше (OR = 1,40; 95 % ДИ 1,13–1,73), чем риск сосудистой деменции (OR = 1,38; 95 % ДИ 1,15–1,66) [6]. В основе этого механизма, вероятно, лежит оксидативный стресс и индукция нейронального воспаления. Важно отметить, что своевременный отказ от курения снижает вероятность развития заболевания (OR = 0,86; 95 % ДИ 0,75–0,99) практически до уровня лиц, не куривших никогда (OR = 0,81; 95 % ДИ 0,71–0,91) [7].

ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ

Умеренное употребление алкоголя по данным некоторых исследований связано со снижением риска развития деменции. Так, 1 стандартная доза (примерно 32 мл крепкого напитка) для женщин и 2 для мужчин уменьшают частоту заболевания. Вместе с тем, алкоголизм приводит к дефициту витамина В1, гиппокамальному повреждению и более быстрому прогрессированию мнестических вербальных нарушений, что показано в крупном 30-летнем наблюдательном исследовании [8]. В этой связи наиболее рациональной стратегией у пациента с наличием когнитивных нарушений является полный отказ от употребления спиртного.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ, СОЦИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ОБРАЗОВАНИЕ

Влияние уровня образования на риск развития когнитивных нарушений и возраст их дебюта достаточно хорошо изучено. Приводятся данные о том, что лица, получившие высшее образование, имеют менее высокий риск развития деменции (OR = 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,88) [9]. Одиночество и социальная изоляция — также факторы риска деменции, значительно повышающие вероятность ее развития (на 58 и 57 % соответственно) [10].

КОРРЕКЦИЯ СЛУХА

В последние годы внимание исследователей, изучающих причины деменции, привлекает концепция мультисенсорной недостаточности, как причины снижения интеллектуальных способностей с возрастом и развития когнитивных нарушений. Показано, что возрастная потеря слуха ассоциирована с нарушением когнитивных функций, их более быстрым прогрессированием даже с учетом таких факторов риска как возраст, уровень образования и генотип АПОЕ. При этом когнитивные нарушения быстрее прогрессируют у пожилых, не использующих слуховой аппарат. Лица без интеллектуально-мнестических нарушений имеют в 1,94 раза (95 % ДИ 1,38–2,73) более высокий риск возникновения

деменции при развитии нарушений слуха [11]. Таким образом, профилактика сенсорной депривации — важное направление профилактики деменции.

ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА

В последние годы внимание исследователей привлекает инфекционная гипотеза развития болезни Альцгеймера. В этой связи необходимо отметить, что периодонтит, столь часто встречающийся в пожилом возрасте, ассоциированный с такими возбудителями как *Porphyromonas gingivalis* и *Eubacterium nodatum*, повышает риск болезни Альцгеймера, а уровень IgG к этим возбудителям в плазме крови коррелирует с выраженностью нарушений памяти и счета [12].

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

Гигиена сна — важнейшее направление в профилактике развития когнитивных нарушений и деменции, в особенности в молодом и среднем возрасте. В этой связи, некоторыми авторами приводятся обоснованные данные об эффективности применения препаратов мелатонина и триптофана в среднем возрасте для профилактики развития деменции [13]. Кроме того, синдром обструктивного апноэ сна, достаточно часто встречающийся в пожилом возрасте способствует развитию нарушений регуляторных функций, зрительной и вербальной памяти, а его хирургическая коррекция (увулопалатофарингопластика) уже через 3 мес приводит к увеличению объема гиппокампа, лобных долей и сопровождается улучшением когнитивных показателей [14].

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИИ

Депрессия рассматривается и как один из симптомов деменции, и как фактор риска ее развития. Лица, подверженные депрессии, имеют более высокую вероятность развития деменции любой этиологии (OR = 1,64; 95 % ДИ 1,49–1,81). В этом же мета-анализе такая же закономерность выявлена и в отношении тревожных расстройств (OR = 2,05; 95 % ДИ 1,29–3,28) [15]. Однако следует помнить, что для лечения депрессии у пациентов с когнитивными нарушениями не могут использоваться трициклические антидепрессанты, поскольку они обладают холинолитическим действием и могут потенцировать развитие деменции.

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития цереброваскулярной патологии. На сегодняшний день лечение артериальной гипертензии в качестве профилактической меры

развития деменции имеет наиболее сильную доказательную базу (уровень 1А) [16]. По данным исследования Syst-Eur уменьшение систолического артериального давления в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического на 3,2 мм рт. ст. на 55 % уменьшает вероятность возникновения деменции любой этиологии. Вместе с тем контроль факторов риска очень существенен и при уже развившемся сосудистом и/или нейродегенеративном поражении головного мозга, в том числе и с признаками когнитивных нарушений, что составляет **вторичную профилактику**.

Возможности антигипертензивной терапии в профилактике сосудистой деменции подтверждаются также результатами исследования PROGRESS. Прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался снижением риска развития деменции на 12%, а развития постинсультной деменции на 34 % [17]. Важнейшее значение в профилактике деменции имеет лечение артериальной гипертензии не столько в пожилом, сколько в молодом и среднем возрасте [18].

Препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с когнитивными нарушениями должны быть ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина-II [19]. Пациенты с легкой и умеренной болезнью Альцгеймера с высоким артериальным давлением имели меньший когнитивный дефицит при назначении ингибиторов АПФ, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер (периндоприл, каптоприл), чем те, кому назначались ингибиторы АПФ, плохо проникающие через ГЭБ (эналаприл, имидаприл) или блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, нилвадипин). Преимущества использования блокаторов ангиотензина II показаны в исследованиях MOSES и OSCAR на примере эпросартана, применение которого в течение 12 месяцев приводило к увеличению MMSE на 1,5 балла [20].

Еще одним важным аспектом лечения артериальной гипертензии у лиц с риском деменции, на который нужно обратить внимание, является умеренная коррекция артериального давления в пожилом возрасте. В исследовании ACCORD-MIND в качестве целевого показателя рассматривалось снижение систолического артериального давления ниже 120 мм рт. ст. Побочным эффектом такой агрессивной коррекцией было значительно более быстрое прогрессирование церебральной атрофии, чем у пациентов в исследовании SCOPE, принимавших кандесартан с исходно более высоким уровнем артериального давления [21].

Не менее важной является и коррекция других наиболее значимых факторов риска: сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии. В этой связи важную роль может играть профилактика дефицита витаминов, в особенности В6, В9, В12, принимаю-

щих участие в метаболизме гомоцистеина, высокий уровень которого в 5,33 раза повышает риск развития деменции у больных с умеренными когнитивными нарушениями [22].

Много внимания в литературе уделяется изучению эффективности применения статинов. В некоторых исследованиях приводятся данные о том, что липофильные статины, обладая способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, даже могут оказывать негативное влияние на когнитивные способности [23]. Однако в недавнем исследовании Zissimopoulos и др (2017), показано, что у пожилых лиц, постоянно принимавших любой из наиболее популярных статинов (симвастатин, розувастатин, аторвастатин) частота развития болезни Альцгеймера была меньше [24]. Статины оказывают протективное влияние в отношении повреждения белого вещества головного мозга у пациентов с сосудистой деменцией. Частота достижения 2 баллов по шкале повреждения белого вещества головного мозга Fazekas ниже в 2,15 раз у пациентов, принимавших 10 мг розувастатина в течение 5,5 лет в сравнении с получавшими плацебо [25]. В этой связи применение статинов при наличии соответствующих показаний не только безопасно у пациентов с деменцией, но и обосновано для профилактики ее прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для профилактики когнитивных нарушений наиболее рациональным представляется мультимодальный подход. Важно учитывать, что в каждом возрасте наиболее значимый превентивный эффект могут иметь соответствующие мероприятия: в молодом возрасте — повышение уровня образования, в среднем — максимально эффективное лечение артериальной гипертензии, нарушений сна, отказ от курения, профилактика черепно-мозговых травм, в пожилом и старческом — интеллектуальная тренировка, правильное питание, физическая активность и лечение сопутствующих заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhana K., Evans D.A., Rajan K.B., et al. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies // *Neurology*. 2020. Vol. 95, No. 4. P. e374–e383.
2. Sofi F., Valecchi D., Bacci D., et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies // *J. Intern. Med.* 2011. Vol. 269. P. 107–117.
3. Hörder H., Johansson L., Guo X., et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: a 44-year longitudinal population study in women // *Neurology*. 2018. Vol. 90, No. 15. P. e1298–e1305.
4. Valls-Pedret C., Sala-Vila A., Serra-Mir M., et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial // *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175, No. 7. P. 1094–1103.
5. Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., et al. MIND diet score more predictive than DASH or Mediterranean diet scores // *Alzheimers Dement.* 2015. Vol. 11, No. 9. P. 1015–1022.
6. Zhong G., Wang Y., Zhong Y., et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers // *PloS One*. 2015. Vol. 10, No. 3. P. e0118333.
7. Swan G.E., Lessov-Schlaggar C.N. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain // *Neuropsychol. Rev.* 2007. Vol. 17, No. 3. P. 259–273.
8. Topiwala A., Allan C.L., Valkanova V., et al. Moderate alcohol consumption as risk factor adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study // *BMJ*. 2017. Vol. 357. P. j2353.
9. Satizabal C.L., Beiser A.S., Chouraki V., et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 1. P. 93–94. DOI: 10.1056/NEJMcl604823
10. Kuiper J.S., Zuidersma M., Oude Voshaar R.C., et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies // *Aging. Res. Rev.* 2015. Vol. 22. P. 39–57.
11. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., et al. Dementia prevention, intervention, and care // *Lancet*. 2017. Vol. 390, No. 10113. P. 2673–2734.
12. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., и др. Значение инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 9, №53-2. С. 88–91.
13. Shukla M., Govitrapong P., Boontem P., et al. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease // *Curr. Neuropharmacol.* 2017. Vol. 15, No. 7. P. 1010–1031.
14. Canessa N., Castronovo V., Cappa S.F., et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183, No. 10. P.1419–1426.
15. Ford E., Greenslade N., Paudyal P., et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis // *PloS One*. 2018. Vol. 13, No. 3. P. e0194735.
16. Horta J. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17, No. 10. P. 1236–1248.
17. Tzourio C., Anderson C., Chapman N., et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163, No. 9. P. 1069–1075.
18. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации // *Артериальная гипертензия*. 2019. Т. 25, № 2. С. 122–133.

19. Small D.H., Gasperini R., Vincent A.J., et al. The role of Abeta-induced calcium dysregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2009. Vol. 16, No. 2. P. 225–233.
20. Hanon O., Lee Y., Pathak A. Association between eprosartan-based hypertension therapy and improvement in cognitive function score: long-term follow-up from the OSCAR observational study // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. Vol. 16, No. 2. P.366–373.
21. Van Middelaar T. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease // *Stroke*. 2018. Vol. 49, Is. 6. P. 1531–1533.
22. Лобзин В.Ю. Гипергомоцистеинемия — фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015. № 4 (52). С. 100–105.
23. Gauthier J.M., Massicotte A. Statins and their effect on cognition: Let's clear up the confusion // *Can. Pharm. J. (Ott)*. 2015. Vol. 148, No. 3. P. 150–155.
24. Zissimopoulos J.M., Barthold D., Brinton J., et al. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease // *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74, No. 2. P. 225–232.
25. Ji T., Zhao Y., Wang J., et al. Effect of Low-Dose Statins and Apolipoprotein E Genotype on Cerebral Small Vessel Disease in Older Hypertensive Patients: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018. Vol. 19, No. 11. P.995–1002. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.05.025

REFERENCES

1. Dhana K, Evans DA, Rajan KB, et al. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies. *Neurology*. 2020;95(4):e374–e383.
2. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269:107–117.
3. Hörder H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: a 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298–e1305.
4. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094–1103.
5. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet score more predictive than DASH or Mediterranean diet scores. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1015–1022.
6. Zhong G, Wang Y, Zhong Y, et al. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PloS One*. 2015;10(3):e0118333.
7. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(3):259–273.
8. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2353.
9. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V. et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 2016;375(1):93–94. DOI: 10.1056/NEJMcl604823
10. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Aging Res Rev*. 2015;22:39–57.

11. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–2734.
12. Litvinenko IV, Lobzin VYu, Emelin AYu, et al. The role of infectious agents in development of neurodegenerative diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;9(S3-2):88–91. (In Russ.)
13. Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, et al. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):1010–1031.
14. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1419–1426.
15. Ford E, Greenslade N, Paudyal P, et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194735.
16. Horta J. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236–1248.
17. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–1075.
18. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYu, Yanishevskiy SN. Arterial hypertension and Alzheimer's disease. Prologue to neurodegeneration. *Arterial hypertension*. 2019;25(2):122–133. (In Russ.)
19. Small DH, Gasperini R, Vincent AJ, et al. The role of Abeta-induced calcium dysregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(2):225–233.
20. Hanon O, Lee Y, Pathak A. Association between eprosartan-based hypertension therapy and improvement in cognitive function score: long-term follow-up from the OSCAR observational study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):366–373.
21. Van Middelaar T. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2018;49(1s.6):1531–1533.
22. Lobzin VYu. Hyperhomocysteinemia — risk factor for cerebrovascular damage, neurodegeneration and cognitive impairment progression in dementias. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;4(52):100-105. (In Russ.)
23. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: Let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)*. 2015;148(3):150–155.
24. Zissimopoulos JM, Barthold D, Brinton J, et al. Sex and race differences in the association between statin use and the incidence of Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):225–232.
25. Ji T, Zhao Y, Wang J, et al. Effect of Low-Dose Statins and Apolipoprotein E Genotype on Cerebral Small Vessel Disease in Older Hypertensive Patients: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):995–1002. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.05.025

ОБ АВТОРАХ

* **Владимир Юрьевич Лобзин**, докт. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3109-8795; eLibrary SPIN: 7779-3569; Researcher ID: I-4819-2016; Scopus ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Андрей Юрьевич Емелин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Кристина Андреевна Колмакова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID 1-8241-2016; Scopus Author ID 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Елена Сергеевна Струментова; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Анна Владимировна Лапина; ORCID: 00000-0002-7144-259X; eLibrary SPIN: 3389-5969; e-mail: anjalapina1996@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Vladimir Yu. Lobzin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3109-8795; eLibrary SPIN: 7779-3569; Researcher ID: I-4819-2016; Scopus ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Andrey Yu. Emelin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: emelinand@rambler.ru

Miroslav M. Odinak, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-7314-7711; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

Kristina A. Kolmakova, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088; Web of Sciences Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100; e-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Elena S. Strumentova, M.D.; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Anna V. Lapina, M.D.; ORCID: 00000-0002-7144-259X; eLibrary SPIN: 3389-5969; e-mail: anjalapina1996@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С АФАЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИМЕДИЙНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПЛАНШЕТА

© К.Ю. Максимова^{1, 2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Сестрорецк, Россия;

² Многопрофильная клиника Сестрорецкая, Санкт-Петербург, Сестрорецк, Россия

REHABILITATION OF PATIENTS WITH APHASIA USING A MULTIMEDIA TABLET PROGRAM

© Kseniya Yu. Maksimova^{1, 2}

¹ City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;

² Multidisciplinary clinic Sestroretskaya, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia

В различных исследованиях обращается внимание на то, что направленность процесса логопедической работы с пациентами с афазией строится на основе тяжести и клинической формы афазии и зависит от протекания процесса восстановления больного после инсульта или черепно-мозговой травмы. Поэтому необходимо коррелировать программу логопедической работы с анализом факторов риска, возникающих у пациентов в острый период заболевания, то есть соотносить программу логопедической работы с особенностями протекания основного заболевания с биологическими и социальными факторами, которые могут прямо или косвенно влиять на ухудшение нейропластичности мозга, при этом важно проведение анализа этиологических факторов, особенностей развития синдромальных характеристик на разных стадиях течения основного нарушения. Для осуществления логопедической работы важен анализ системных нарушений речевой функции при афазии. Логопедическая работа на основе глубокого анализа речевого потенциала пациентов после инсультов и черепно-мозговых травм с выраженной афазией направлена на установление возможностей его реабилитации. Проведена оценка эффективности логопедической реабилитации пациентов с выраженной афазией с применением мультимедийной программы для планшета. Выполнен анализ литературных данных по проблеме восстановления речи у данной категории пациентов на восстановительном и резидуальном этапах реабилитации с оценкой возможности использования приложения «АФАЗИЯМ.НЕТ». Изучаемое программное обеспечение направлено на улучшение понимания русской речи на слух, позволяющий активизировать слухо-зрительно-моторные зоны, значимые для речевого восстановления. На основе всестороннего анализа особенностей речевых нарушений у пациентов с выраженной афазией предложена мультимедийная программа «АФАЗИЯМ.НЕТ», которая позволяет реабилитировать пациентов в дистанционном режиме и стимулирует их самостоятельную работу (библ.: 25 ист.).

Ключевые слова: афазия; восстановительный этап; логопедическая работа; приложение к мультимедийной программе; резидуальный этап; речевые нарушения; реабилитация.

Как цитировать:

Максимова К.Ю. Реабилитация пациентов с афазией с использованием мультимедийной программы для планшета // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 81–87.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Various studies draw attention to the fact that the direction of the process of speech therapy work with patients with aphasia is based on the severity and clinical form of aphasia and depends on the course of the patient's recovery process after a stroke or traumatic brain injury. Therefore, it is necessary to correlate the speech therapy work program with the analysis of risk factors arising in patients during the acute period of the disease, that is, to correlate the speech therapy work program with the characteristics of the underlying disease course with biological and social factors that can directly or indirectly affect the deterioration of brain neuroplasticity, while it is important analysis of etiological factors, features of the development of syndromic characteristics at different stages of the course of the main disorder. To carry out speech therapy work, it is important to analyze systemic disorders of speech function in aphasia. Speech therapy work, based on a deep analysis of the speech potential of patients after strokes and traumatic brain injuries with severe aphasia, is aimed at establishing the possibilities of his rehabilitation. The efficiency of speech therapy rehabilitation of patients with severe aphasia was assessed using a multimedia program for a tablet. The analysis of literature data on the problem of speech restoration in this category of patients at the recovery and residual stages of rehabilitation with an assessment of the possibility of using the application "AFASIYAM.NET" was carried out. The software under study is aimed at improving the understanding of Russian speech by ear, which makes it possible to activate the auditory-visual-motor zones that are important for speech recovery. Based on a comprehensive analysis of the features of speech disorders in patients with severe aphasia, the multimedia program "AFASIYAM.NET" is proposed, which allows to rehabilitate patients remotely and stimulates their independent work (bibliography: 25 refs).

Keywords: aphasia; recovery stage; rehabilitation; residual stage; speech therapy work; speech disorders; supplement to a multimedia program.

To cite this article:

Maksimova KYu. Rehabilitation of patients with aphasia using a multimedia tablet program. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):81–87.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие компьютерные программы и мобильные приложения для когнитивной и речевой реабилитации пациентов с афазией получили широкое распространение в мировой практике. Аналитический обзор литературы по терапии синдрома афазии дает представление о сочетанности разнонаправленных методов лечения, нейрореабилитации, которые затрагивают и процесс логопедической работы логопедов [1–10]. В различных исследованиях обращается внимание на то, что направленность процесса логопедической работы с пациентами с афазией строится на основе тяжести и клинической формы афазии и зависят от протекания процесса восстановления больного после инсульта или черепно-мозговой травмы [1, 3–6, 8, 10–13]. Поэтому необходимо коррелировать программу логопедической работы с анализом факторов риска, возникающих у пациентов в острый период заболевания, то есть соотносить программу логопедической работы с особенностями протекания основного заболевания с биологическими и социальными факторами, которые могут прямо или косвенно влиять на ухудшение нейропластичности мозга [1, 2, 4, 10, 11, 13–16], при этом важно проведение анализа этиологических факторов, особенностей развития синдромальных характеристик на разных стадиях течения основного нарушения.

Для осуществления логопедической работы важен анализ системных нарушений речевой функции при афазии. В современной практике афазиологии наиболее распространенным и доказательным является проведение обследования на основе модификаций нейропсихологической диагностической системы А.Р. Лурия, предложенной Т. Г. Визель [14]. Логопедическая работа на основе глубоко анализа речевого потенциала пациентов после инсультов и черепно-мозговых травм с выраженной афазией направлена на установление возможностей его реабилитации. Если речь идет о реабилитации, то на современном этапе афазиологии в большинстве случаев обсуждается использование технических средств, облегчающих работу реабилитологов, логопедов и пациентов с афазией и ускоряющих достижение положительных результатов [9, 13, 17–22].

Обратим внимание на то, что наш практический опыт позволяет констатировать, что недостатком большинства применяемых средств реабилитации, в том числе и для логопедической работы с больными с афазией, является их стационарность, сложность в применении без привлечения специалиста. Следствием этого является отсутствие у пациента возможности продолжить занятия после выписки из клиники, а также проводить его в любое удобное для него время. Поэтому столь необходимы разработки и внедрение технологий дистанционной ре-

билитации, включающей и логопедическую работу с больными с афазией. Важно, чтобы они были доступны для самостоятельной работы пациентам и смогли бы заместить технологии, используемые в стационаре.

В ходе научно-практической работы нами установлено, что выраженная афазия значительно затрудняет, а также может привести к полной невозможности коммуникации человека с родственниками и с окружающим социумом. Сроки регулярных занятий пациентов с логопедом ограничены временем их пребывания на восстановительном лечении. После проведенного курса логопедической работы пациент с афазией отправляется домой до следующей реабилитации. В силу эмоционально-психологических особенностей и речевых расстройств больному с выраженной афазией самостоятельно без контроля со стороны специалиста или родных сложно заниматься с пособиями по речевому восстановлению и выполнять домашние задания, рекомендованные логопедом. Это, в свою очередь, снижает эффективность восстановительного обучения.

Одним из путей достижения возможности непрерывной речевой реабилитации для пациентов с афазией является использование интерактивных технологий. Учитывая современные технические возможности, которые можно использовать для разработки специализированных сайтов, компьютерных программ и приложений для организации самостоятельных занятий с пациентами с афазией, в логопедической практике наметилась тенденция к обеспечению постоянной речевой реабилитации. В настоящее время насущной потребностью в системе реабилитации лиц с выраженной афазией является создание доступного профессионального инструмента для максимально эффективной самостоятельной работы пациента.

Цель исследования — решить следующие задачи:

- проанализировать научно-теоретические основы исследования особенностей речевых нарушений у пациентов с выраженной афазией;
- представить организацию экспериментальной работы, охарактеризовать целевую аудиторию, содержание и критерии изучения возможностей использования приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ» с пациентами с выраженной афазией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ научной литературы по теме исследования; изучение медицинской документации; логопедическое обследование больных с афазией; обучающие методы с использованием мультимедийной программы с приложением «АФАЗИЯМ.НЕТ»; опрос больных с афазией и их родственников о возможностях программы.

Теоретической базой исследования послужили положения об афазии и реабилитации больных, перенесших инсульт или черепно-мозговую травму (Е.И. Гусев, Л.В. Скворцова, Л.В. Стаховская [15]; Дж.Х. Джексон, Л.О. Бадалян, А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова [4, 17]; А.П. Лурия [6]; Ж.А. Пайлозян [7]; В.М. Шкловский [16]), возможности восстановления речи при тяжелых афазических расстройствах (Э.С. Бейн [12]; А.П. Лурия [6]; М.К. Шохор-Троцкая [23]; М.М. Watila, S.A. Balarabe [13]; E. Hoover, A. Carney [22]); положения о направлениях и технологиях логопедической работы с больными с афазией (Т.В. Ахутина [11]; Э.С. Бейн [12]; Е.С. Бердникович [3]; Т.Г. Визель [14], Л.С. Цветкова, Т.В. Ахутина, Н.М. Пылаева [24]; В.М. Шкловский, Т.Г. Визель, Н.В. Кошелева [16]; J. Kurland, A.R. Wilkins., P. Stokes [25]). При разработке содержательной основы логопедической работы с использованием мультимедийной программы с приложением «АФАЗИЯМ.НЕТ» мы опирались на исследования включения мультимедийных технологий в терапии при афазии (М.С. Brady, Н. Kelly, J. Godwin, P. Enderby, P. Campbell [21]; E. Hoover, A. Carney [22]).

Практическая значимость исследования заключается в возможности применения мобильного логопедического приложения «АФАЗИЯМ.НЕТ» для пациентов после инсультов и черепно-мозговых травм (ЧМТ) с выраженной афазией. Задания, которые представлены в приложении «АФАЗИЯМ.НЕТ», могут использоваться в работе с пациентами при коррекции нарушений слухового восприятия и увеличения его объема, при восстановлении навыков чтения и письма. Приложение может использоваться совместно с логопедом или в домашних условиях с родственниками, а при возможности и самостоятельно пациентами даже с грубой формой афазии.

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ АФАЗИЕЙ

Афазия представляет собой нарушения языковых модальностей, включающих разные параметры речи. Среди них выделяют устную (экспрессивную и импрессивную) речь, а также письменную речь. Нарушения этих модальностей при афазии, которые наблюдаются у пациентов после инсультов и ЧМТ, дезадаптируют у них все психические функции. Важно отметить, что у больных с афазией нарушенной оказывается в большей мере коммуникативная функция речи [2, 5–8, 10, 12, 16, 21, 23, 24].

В научной литературе по проблематике афазии изучаются и анализируются прогностические факторы восстановления речи у пациентов после инсультов и ЧМТ с выраженной афазией. Исследования посвящены изучению характера динамической

локализации высших психических функций [4, 6, 8, 9, 11–14, 16, 23–25].

Диагностические шкалы, используемые в отечественной афазиологии, позволяют оценивать отдельные речевые функции такие как: импрессивная речь, экспрессивная речь, нейродинамический компонент, чтение, письмо и другие высшие психические функции [14, 16, 23]. Базовый метод — метод клинического (неаппаратурного) исследования, разработанный А.П. Лурия — «луриевская нейропсихологическая диагностика». Основной принцип указанной диагностики заключается в исследовании факторов, компонентов высших психических функций (ВПФ), способов работы мозговых структур, обеспечивающих ВПФ [6].

Чаще всего специалисты в своей профессиональной и исследовательской деятельности пользуются «методикой оценки речи при афазии» разработанной Т.В. Ахутиной, Л.С. Цветковой, Н.М. Пылаевой. Эта методика совмещает качественный анализ и количественную оценку определения тяжести речевого нарушения. Эта методика позволяет оценивать адекватность выбора методов воздействия и динамику речевого восстановления. В проводимом исследовании мы используем эту методику [24].

В литературных источниках по проблеме афазии отмечается, что достаточно сложно разграничивать спонтанное и направленное логопедическое воздействие, они накладываются друг на друга [10, 23].

Обращается внимание специалистов на то, что необходим постоянный контроль за процессом восстановления речи больных с афазией. Без этого наблюдения и контроля возможно возникновение у больных эмболов, персевераций. В ряде случаев бесконтрольность за этим процессом приводит к тому, что речь больного с афазией не восстанавливается. Кроме того, быстрота спонтанного восстановления речи сопровождается патологической симптоматикой. У больных с афазией появляется смазанность произношения, заикоподобные нарушения темпа и ритма речи, аграмматизмы и т. д. Не допускать таких симптомов нарушения речи можно только проводя систематическую логопедическую работу с этим контингентом лиц с нарушением речи [7, 10, 23].

Важным является то, что спонтанное восстановление речи максимально значимо в раннем периоде заболевания, а в позднем периоде оно теряет свое первостепенное значение, а основным становится целенаправленное логопедическое воздействие. Отмечается факт того, что спонтанного восстановления нарушенных высших психических функций у пациентов, перенесших инсульт, не происходит (за исключением восстановления психических функций у левшей и частично при парциальном левшестве) [23]. Следует отметить, что афа-

зиология переживает очередной этап своего развития. Он характеризуется тем, что разрабатываются интерактивные технические средства и технологии [17–22, 25]. В настоящее время существует большое число зарубежных исследований, посвященных использованию мобильных приложений в клинической практике при реабилитациях афазий [9, 21, 22, 25]. Они основываются на современных интерактивных компьютерных технологиях. Эти технические средства должны наполняться интерактивными программами, ориентированными на возможности больных с афазией.

Таким образом, современная ситуация в социуме требует поиска новационных путей восстановления речи у больных с афазией. Среди них значимыми являются интерактивные методы и формы логопедической работы, которые могут быть предложены и для организация свободного времени пациента с помощью его ближайшего окружения. Важным является сотрудничество логопеда с семьей пациента.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ИССЛЕДОВАНИЯ, ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ, СОДЕРЖАНИЕ И КРИТЕРИИ ИЗУЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПЛАНШЕТА «АФАЗИЯМ.НЕТ» С ПАЦИЕНТАМИ С ВЫРАЖЕННОЙ АФАЗИЕЙ

Экспериментальное исследование проводилось на базе СПбГБУЗ «Городская больница № 40» г. Санкт-Петербурга с пациентами с выраженной афазией на восстановительном и резидуальном этапе реабилитации. В нем приняли участие 24 пациента с сенсорной и моторной афазией грубой и среднегрубой степени выраженности. Из указанного количества участников 21 пациент прошли все этапы экспериментального исследования. Необходимо отметить, что в силу эмоционально-личностных проблем, которые привели к потере интереса к занятиям, трое участников исследования прекратили свое участие в занятиях. В исследовании принимали участие 8 женщин и 13 мужчин в возрасте от 34–72 лет. По давности заболевания — от 6 мес до 8 лет (7 чел. — 6–7 мес; 11 чел. — 1–2 г.; 2 чел. — 3 г.; 1 чел. — 8 лет). Это существенное различие мы старались учитывать в результатах исследования. 6 участников были отнесены к контрольной группе, а остальные 15 составили экспериментальную группу.

Основным диагнозом всех участников было либо острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу (16 чел.) в левом каротидном бассейне, либо ЧМТ с поражением доминантного полушария (5 чел.). Обследование проводилось до и после четырех недель пребывания в стационаре в отделениях реабилитации. Все пациенты были правши (по данным анамнеза и экспери-

ментального теста). Участие больных в исследовании осуществлялось с учетом критериев включения. Все пациенты были проинформированы об организации и содержании исследования и подписали добровольное согласие на участие.

Выделены следующие критерии включения в исследование:

- наличие выраженного речевого расстройства в виде моторной, сенсорной или сенсомоторной афазии в раннем или позднем восстановительных периодах инсульта;
- ишемический или геморрагический инсульт в доминантном левом полушарии;
- отсутствие указаний на левшество или амбидекстрию.

Со всеми пациентами проводилось психолого-педагогическое и нейропсихологическое обследование с целью определения наиболее эффективного комплекса приемов для речевой нейропсихологической реабилитации.

Инструментом экспериментального исследования стало мультимедийное приложение «АФАЗИЯМ.НЕТ». Кратко представим описание приложения — мобильное логопедическое приложение для пациентов после инсультов и ЧМТ с выраженной афазией. Задания, которые представлены в приложении, в основном направлены на работу над слуховым восприятием и увеличением его объема, на восстановление процесса чтения и письма у больных с афазией. При разработке приложения мы стремились представить задания так, чтобы их могли самостоятельно выполнять и пациенты с грубой формой афазии. Исходя из этого подбирались достаточно простые задания. Приложение состоит из категорий (обозначим их как темы), которые наполнены конкретными заданиями. Они, во многом, повторяют варианты логопедических заданий, которые используются нами в практической работе. Приложение может использоваться совместно больными с афазией с логопедом или в домашних условиях во время занятий с родственниками, а при возможности, самостоятельно.

Методика констатирующего эксперимента была разработана на основе методик, направленных на изучение состояния речи и невербальных высших психических функций. Она включает авторские и адаптированные нами методики [18, 24]. Все они структурированы по модулям.

- I. Исследование импрессивной речи.
- II. Исследование экспрессивной речи
- III. Исследование возможностей письма и чтения.
- IV. Исследование возможности использования компенсаторных невербальных форм общения.
- V. Невербальные высшие психические функции.
- VI. Исследование эмоциональной сферы.
- VII. Исследование нейродинамических процессов психической деятельности.

Для определения возможностей использования мобильного приложения «АФАЗИЯМ.НЕТ» наиболее значимой является оценка первого модуля — исследование импрессивной речи. Это важно для определения эффективности использования приложения в качестве дополнительного метода логопедической работы с пациентами с выраженной афазией на восстановительном и резидуальном этапе реабилитации. Для исследования возможностей импрессивной речи использовалась методика А.Р. Лурии, модифицированный в Центре патологии речи и нейрореабилитации протокол обследования [16].

Нами были проанализированы возможности участия больного с афазией в диалоге, были заданы вопросы и предложены задания на понимание: внеситуативных и парадоксальных вопросов; значений слов, обозначающих предметы; значения слов, обозначающих действия; фраз, логико-грамматических и падежных конструкций; фраз, содержащих пространственные отношения; сравнительных, инвертированных и временных конструкций.

Оценка за понимание вопросов диалога в исследовании импрессивной речи следующая: 3 балла — понимание вопроса с первого предъявления и адекватный по смыслу вербальный или невербальный ответ; 1,5 балла — ответ только на часть вопроса, либо жестовый ответ, не позволяющий с уверенностью утверждать, что вопрос понят правильно; 0 баллов — неадекватный ответ, невозможность понимания вопроса при повторном предъявлении.

Из 21 пациента максимальный балл — 3 балла получили три пациента, 16 пациентов набрали по 1,5 балла. Мы определили, что эти лица с афазией могли ответить только на часть вопроса. 7 пациентов стремились отвечать на вопросы с помощью жестов, что не давало нам уверенности в полном понимании правильности восприятия речи, понимания к ним обращенной речи. Жестовый ответ, не позволял с уверенностью утверждать, что вопрос понят правильно. Двое пациентов получили 0 баллов, что соответствовало неадекватным ответам на вопросы, не наблюдалось возможности у этих пациентов с афазией понимать вопросы при повторном предъявлении.

Со всеми участниками диагностического обследования проводилась коррекционно-логопедическая работа с персонифицированным комплексом приемов для речевой нейропсихологической реабилитации. Наряду с традиционной логопедической работой по преодолению афазии предлагались занятия с использованием приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ». В ходе работы с мультимедийным приложением проводилось изучение возможности самостоятельного использования приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ» с пациентами с выраженной афазией, а также оценка специфичности восстановления речи при его использовании.

После четырехнедельного курса реабилитации результаты повторного обследования речи больных с афазией показали положительную динамику в обеих группах, подтвердив эффективность речевой терапии.

Следует отметить, что наиболее ощутимый результат был в показателях импрессивной речи, особенно в понимании слов, обозначаемых действия и понимании фраз. Также хочется отметить, по субъективным оценкам наших специалистов, пациенты из экспериментальной группы на занятиях быстрее справлялись с заданиями на восстановление навыков письма.

Динамика возможностей экспрессивной речи по результатам обследования по этому модулю мы не представляем в статье, т. к. она практически не отличалась в обеих группах. Но все же, участники экспериментальной группы показали лучшие результаты, особенно учитывая тот факт, что средние значения первого обследования у них были ниже, чем у участников контрольной группы.

Хотелось бы обратить внимание на наблюдение за пациентом с ЧМТ самой большой давностью заболевания — 8 лет. Он не продемонстрировал значительных изменений в речевой динамике по итогам повторного обследования, но значительно улучшил возможности письма и объема слухоречевой памяти на лексическом материале (темы: «глаголы» и «здоровье») приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ».

Таким образом, результаты этого исследования показывают, что использование специализированного приложения, например приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ», разработанного нами, может привести к положительным результатам в восстановлении речи.

В ходе адаптации и апробации приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ» нас также интересовал вопрос о том, насколько оно удобно при использовании больными с афазией, родственникам и специалистам. Для этого мы провели опрос, в котором участвовали логопеды и родственники пациентов из экспериментальной группы. Результаты показали, что большинство участников опроса хотели бы использовать в своей работе приложение как дополнительный инструмент (60 %) или иногда могли бы им пользоваться (39 %). На вопрос насколько вам было удобно пользоваться приложением, только 17 % опрошенных ответили «неудобно», остальные — «удобно» (61 %) или «очень удобно» (34 %). Примерно также распределились ответы относительно удобства для пациента при использовании приложения — «очень неудобно» для 13 %, «неудобно» — 22 % и «удобно» и «очень удобно» — подавляющее число опрошенных. Учитывая, что многие больные с афазией уже преклонного возраста, стало неожиданностью, что 55 % нормально ориентируются в приложении «АФАЗИЯМ.НЕТ» при использовании планшета и всего

22 % не могут этого делать самостоятельно и им помогли в домашних условиях родственники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования позволили выявить особенности речевых нарушений у пациентов с выраженной афазией на восстановительном и резидуальном этапе реабилитации и изучить возможности использования разработанного нами мобильного приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ» на этих этапах реабилитации.

Результаты исследования дают предварительное, но важное понимание того, что использование «мобильных планшетных технологий» способно интенсифицировать систематическую непрерывную речевую реабилитацию независимо от места нахождения больных с афазией. Дополнительная работа с пациентами с помощью мобильного приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ» и увеличение практики его использования может позитивно влиять на возможности речевой реабилитации, а именно дает положительную динамику в логопедической работе, что позволяет приложению стать эффективным инструментом реабилитации больных с афазией.

Мы понимаем, что размер выборки пациентов лишь нашего стационара, проанализированной в статье, очень небольшой. К тому же группа участников исследования была неоднородной. Тем не менее, сравнение результатов нашего исследования и зарубежных исследований являются многообещающим свидетельством эффективности использования «мобильных планшетных технологий».

Таким образом, мы видим, что исследование демонстрирует перспективные предварительные результаты при использовании мультимедийных технологий в когнитивной и речевой реабилитации больных с афазией.

Перспектива дальнейших исследований включает дальнейшую апробацию и усовершенствование мобильного приложения для планшета «АФАЗИЯМ.НЕТ». Наряду с этим важным является подготовка методических рекомендаций по логопедической работе с использованием мобильного приложения в качестве дополнительного метода работы с больными с афазией, а также продолжение совершенствования содержательно-технологических параметров данного приложения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алферова В.В., Шкловский В.М., Иванова Е.Г., и др. Прогноз постинсультной афазии // Журнал неврологии и психиатрии. 2018. Т. 118, № 4. С. 20–29. DOI: 10.17116/jnevro20181184120-29
2. Балун О.А., Коцюбинская Ю.В. Роль некоторых социально-бытовых факторов в формировании адаптации у больных, перенесших инсульт // Неврологический журнал. 2001. Т. 6, № 6. С.28–30.
3. Бердникова Е.С. Восстановление речевых нарушений как педагогическая проблема // Социально-гуманитарные знания. 2013. № 6. С. 22–27.
4. Джексон Дж.Х. Избранные работы по афазии. Пер. с англ. и предисл. Е.Н. Винарской. СПб.: Нива, 1996.
5. Кошелева Н.В. Преодоление трудностей называния у больных с афазией в процессе невербальной предметно-практической деятельности // Дефектология. 2010. № 1. С. 87–91.
6. Лурия Р.А. Высшие корковые функции человека: и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Книга по Требованию, 2012.
7. Пайлозян Ж.А. Афазиология: этапы развития и актуальные вопросы // Медицинская наука Армении НАНРА. 2011. № 1. С. 27–37.
8. Шкловский В.М. Нейрореабилитация больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы // Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуск. 2015. Т. 115, № 3-2. С. 75–81. DOI: 10.17116/jnevro20151153275-81
9. Zhang J., Yu J., Bao Y., et al. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial // PLoS One. 2017. Vol. 12, No. 8. P. e0183349. DOI: 10.1371/journal.pone.0183349
10. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушения речи у больных с мозговым инсультом и некоторые прогностические факторы ее восстановления. Оптимизация реабилитационного процесса при церебральном инсульте. Л., 1990.
11. Ахутина Т.В. Нейролингвистический анализ динамической афазии. М.: Издательство МГУ, 1975.
12. Бейн Э.С., Бурлакова М.К., Визель Т.Г. Восстановление речи у больных с афазией. М.: Медицина, 1982.
13. Watala M.M., Balarabe S.A. Factors predicting post-stroke aphasia recovery // J. Neurol. Sci. 2015. Vol. 352, No. 1-2. P. 12–18. DOI: 10.1016/j.jns.2015.03.020
14. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. Учебник. М.: АСТ, 2009.
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт: приложение к Журналу неврологии и психиатрии. 2003. № 8. С. 4–9.
16. Шкловский В.М., Визель Т.Г., Кошелева Н.В. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии: методические рекомендации. М., 2000.
17. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Червяков А.В., и др. Диагностический и лечебный потенциал транскраниальной магнитной стимуляции при афазии // Неврологический журнал. 2015. Т. 20, № 4. С. 23–28.
18. Максимова К.Ю., Макаренко С.В., Калицун А.А. Использование современных реабилитационных технологий в комплексной коррекции речевых расстройств у лиц

- с очаговыми поражениями ЦНС. В сб.: Теория и практика специального и инклюзивного образования. Сборник научно-методических трудов с международным участием. СПб.: Издательство РГПУ им. А.И. Герцена, 2019.
19. Народова Е.А., Народова В.В., Изотова О.М., и др. Исследование внутренней речи методом регистрации микроартикуляции языка у больных с моторной афазией в остром периоде инсульта // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 2. С. 26–30.
 20. Пурцхванидзе О.П. Аудиовизуальная стимуляция в коррекционной работе при афазии // Теория и практика общественного развития. 2011. № 3. С. 175–176.
 21. Brady M.C., Kelly H., Godwin J., et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. No. 6. P. CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4
 22. Hoover E.L., Carney A. Integrating the iPad into an intensive, comprehensive aphasia program // *Semin. Speech Lang.* 2014. Vol. 35, No. 1. P. 25–37. DOI: 10.1055/s-0033-1362990
 23. Шохор-Троцкая М.К. Логопедическая работа при афазии на раннем этапе восстановления. Библиотека практического врача. М.: Книга по Требованию, 2012.
 24. Цветкова Л.С., Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. Методика оценки речи при афазии. Учебное пособие. М.: Изд-во МГУ, 1981.
 25. Kurland J., Wilkins A.R., Stokes P. iPractice: piloting the effectiveness of a tablet-based home practice program in aphasia treatment // *Semin. Speech Lang.* 2014. Vol. 35, No. 1. P. 51–63. DOI: 10.1055/s-0033-1362991

REFERENCES

1. Alferova VV, Shklovskiy VM, Ivanova EG, et al. The prognosis for post-stroke aphasia. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018;118(4):20–29. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181184120-29
2. Balunov OA, Kotsyubinskaya YuV. The role of some social factors in the formation of adaptation in patients with stroke. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2001;6(6):28–30. (In Russ.)
3. Berdnikovich ES. Recovery of speech disorders as a pedagogical problem. *Social'no-gumanitarnye znaniya.* 2013;(6):22–27. (In Russ.)
4. Dzhekson DzhKh. *Selected works on aphasia.* Vinarskaya EN, translation from English and preface. Saint Petersburg: Niva Publisher; 1996. (In Russ.)
5. Kosheleva NV. Overcoming of naming difficulties at patients with aphasia in nonverbal practical activity course. *Defectology.* 2010;(1):87–91. (In Russ.)
6. Luriya RA. Higher cortical functions of a person: and their disorders in local brain lesions. Moscow: Kniga po Trebovaniyu Publisher; 2012. (In Russ.)
7. Paylozyan ZhA. Aphasiology: stages of development and topical issues. *Meditsinskaya nauka Armenii NANRA.* 2011;(1):27–37. (In Russ.)
8. Shklovskiy VM. Neurorehabilitation of patients after stroke and brain injury. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2015;115(3-2):75–81. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20151153275-81
9. Zhang J, Yu J, Bao Y, et al. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183349. DOI: 10.1371/journal.pone.0183349
10. Stolyarova LG, Kadykov AC, SHahparonova NV. *Features of speech impairment in patients with cerebral stroke and some prognostic factors for its recovery. Optimization of the rehabilitation process in cerebral stroke.* Leningrad; 1990. (In Russ.)
11. Ahutina TV. *Neuro-linguistic analysis of dynamic aphasia.* Moscow: Izdatel'stvo MGU Publishing House; 1975. (In Russ.)
12. Beyn ES, Burlakova MK, Vigel TG. *Recovery of speech in patients with aphasia.* Moscow: Meditsina Publisher; 1982. (In Russ.)
13. Wтила MM, Balarabe SA. Factors predicting post-stroke aphasia recovery. *J Neurol Sci.* 2015;352(1-2):12–18. DOI: 10.1016/j.jns.2015.03.020
14. Vigel TG. *Fundamentals of Neuropsychology.* Textbook. Moscow: AST Publisher; 2009. (In Russ.)
15. Gusev El, Skvorcova VI, Stahovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Stroke: supplement to Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2003;8:4–9. (In Russ.)
16. Shklovskiy VM, Vigel TG, Kosheleva NV. *Restoration of speech function in patients with different forms of aphasia: guidelines.* Moscow; 2000. (In Russ.)
17. Vladimirovna BA, Serafimovich KA, Vladimirovich ChA, et al. Diagnostic and therapeutic potential of transcranial magnetic stimulation in aphasic patients. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2015;20(4):23–28. (In Russ.)
18. Maksimova KYu, Makarenko SV, Kalicun AA. The use of modern rehabilitation technologies in the complex correction of speech disorders in persons with focal lesions of the central nervous system. In: *Teoriya i praktika spetsial'nogo i inklyuzivnogo obrazovaniya* (Theory and practice of special and inclusive education). Collection of scientific and methodological works with international participation. Saint Petersburg: Izdatel'stvo RGPU im. A.I. Gercena Publishing House; 2019. (In Russ.)
19. Narodova EA, Narodova VV, Izotova OM. Study of internal speech by recording microarticulation of the tongue in patients with motor aphasia in the acute period of stroke. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2011;2:26–30. (In Russ.)
20. Purckhvanidze OP. Audiovisual stimulation in corrective work in aphasia. *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya.* 2011;3:175–176. (In Russ.)
21. Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4
22. Hoover EL, Carney A. Integrating the iPad into an intensive, comprehensive aphasia program. *Semin Speech Lang.* 2014;35(1):25–37. DOI: 10.1055/s-0033-1362990
23. Shohor-Trockaya MK. *Speech therapy work for aphasia at an early stage of recovery.* Library of the Practitioner. Moscow: Kniga po Trebovaniyu Publisher; 2012. (In Russ.)
24. Vtorkova LS, Ahutina TV, Pylaeva NM. *Methods for assessing speech in aphasia.* Tutorial. Moscow: Izdatel'stvo MGU Publishing House; 1981. (In Russ.)
25. Kurland J, Wilkins AR, Stokes P. iPractice: piloting the effectiveness of a tablet-based home practice program in aphasia treatment. *Semin Speech Lang.* 2014;35(1):51–63. DOI: 10.1055/s-0033-1362991

ОБ АВТОРЕ

* **Ксения Юрьевна Максимова**; адрес: 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; e-mail: maksimova.kseniia@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHOR INFO

* **Kseniya Yu. Maksimova**; address: 9, Borisova str., Sestretorsk, Saint Petersburg, 197706, Russia; e-mail: maksimova.kseniia@yandex.ru

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

© К.М. Наумов, Г.О. Андреева, Д.А. Баженов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE CORRECTION OF AUTONOMIC DISORDERS IN LONG COVID-19

© Konstantin M. Naumov, Galina O. Andreeva, Dmitriy A. Bazhenov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Проведена оценка и коррекция нарушений вегетативной регуляции у 56 пациентов в возрасте от 21 до 45 лет, которые обратились за медицинской помощью по поводу постковидного синдрома в период от 3 до 6 месяцев после перенесенной актуальной коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и средней степени тяжести. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на ощущение усталости 87,5 %, упадка сил 75,0 %, нарушения сна 57,1 %, головную боль 66,1 %, боли в мышцах 30,4 %, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 14,2 %. С меньшей частотой жалобы на тахикардию 16,0 % ортостатическую интолерантность 26,7 %, нарушения потоотделения 7,1 %, повышение артериального давления 10,7 %. По результатам оценки вегетативного статуса методом оценки вариабельности сердечного ритма со спектральным анализом нарушения вегетативной регуляции преимущественно характеризовались картиной значительного снижения модулирующих влияний по всем диапазонам спектра с формированием относительной симпатикотонии и гиперсимпатического реактивного синдрома. У 9 пациентов (16,1 %) был выявлен синдром постуральной тахикардии. В обоих случаях коррекция нарушений проводилась с использованием комплексного подхода, сочетавшего медикаментозную терапию (метаболические препараты, ноотропы, центральные альфа-адреноблокаторы). Курс лечения составил 2 нед, по результатам которого достигнуто стойкое уменьшение выраженности жалоб и улучшение показателей мощности спектра по данным оценки вариабельности ритма сердца со спектральным анализом. Таким образом показана эффективность дифференцированного подхода к подбору комплексной терапии у пациентов с вегетативными нарушениями после перенесенной актуальной коронавирусной инфекции (COVID-19) (1 табл., библи.: 7 ист.).

Ключевые слова: активная ортоклиностагическая проба; вариабельность сердечного ритма; вегетативная регуляция; вегетативная нервная система; COVID-19; пирроксан; постковидный синдром.

Как цитировать:

Наумов К.М., Андреева Г.О., Баженов Д.А. Дифференцированный подход к коррекции вегетативных нарушений при постковидном синдроме // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 88–91.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

An assessment and correction of disorders of autonomic regulation was carried out in 56 patients aged 21 to 45 years who sought medical help for long covid in the period from 3 to 6 months after suffering an actual coronavirus infection (COVID-19) of mild to moderate severity. Most often, patients complained of fatigue 87.5 %, loss of strength 75.0 %, sleep disturbances 57.1 %, headache 66.1 %, muscle pain 30.4 %, disorders of the gastrointestinal tract 14.2 %. With a lower frequency of complaints of tachycardia 16.0 % orthostatic intolerance 26.7 %, sweating disorders 7.1 %, increased blood pressure 10.7 %. According to the results of assessing the autonomic status by the method of assessing heart rate variability with spectral analysis, disorders of autonomic regulation were mainly characterized by a picture of a significant decrease in modulating effects in all ranges of the spectrum with the formation of relative sympathicotonia and hypersympathetic reactive syndrome. Postural tachycardia syndrome was identified in 9 patients (16.1 %). In both cases, the correction of violations was carried out using an integrated approach that combined drug therapy (metabolic drugs, nootropics, central alpha-blockers). The course of treatment was 2 weeks, according to the results of which a persistent decrease in the severity of complaints and an improvement in the indices of the spectrum power according to the assessment of heart rate variability with spectral analysis were achieved. Thus, the effectiveness of a differentiated approach to the selection of complex therapy in patients with vegetative disorders after a previous current coronavirus infection (COVID-19) is shown. (1 table, bibliography: 7 refs).

Keywords: COVID-19; long covid; autonomic regulation; autonomic nervous system; pyroxane; heart rate variability; active orthoclinostatic test.

To cite this article:

Naumov KM, Andreeva GO, Bazhenov DA. Differentiated approach to the correction of autonomic disorders in long COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):88–91.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Уже более двух лет коронавирус 2 острого респираторного синдрома (SARSCoV-2) распространяется по планете, оказывая значительное влияние на здоровье людей и мировую экономику. На момент сентября 2021 г. ВОЗ сообщила о более

228 млн подтвержденных случаев заражения, из которых 4,69 млн закончилось летальным исходом. [1]. Прошедшее время показало, что после острой фазы инфекции SARS-CoV-2 ряд стойких симптомов может сохраняться длительное время.

Такое состояние получило название постковидного синдрома.

Постковидный синдром может затрагивать множество органов и влиять на целый ряд систем, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, пищеварительную и опорно-двигательную, и не ограничиваться ими [2–5]. В широком смысле постковидный синдром — это симптомы, продолжающиеся или развивающиеся после острой инфекции COVID-19, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом, и сохраняющиеся более 12 нед после заражения. Симптомы постковида включают усталость, одышку, нарушения работы сердца, повреждение когнитивных функций, нарушения сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, проблемы с концентрацией, мышечную и головную боль. Патогенез постковидного синдрома сложен, но уже не вызывает никаких сомнений, что значимый вклад в его развитие вносят нарушения вегетативной регуляции вследствие первичного и вторичного поражения структур вегетативной нервной системы. К сожалению, несмотря на значимую роль вегетативных нарушений, в настоящее время, по нашему мнению, данной проблеме уделяется недостаточно внимания и, как следствие, у медицинских работников недостаточно достоверной информации о возможностях коррекции таких нарушений [6–7].

Цель исследования — оценить состояние вегетативной регуляции у пациентов молодого возраста (от 21 до 44 лет) с постковидным синдромом после перенесенной актуальной коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и средней степени тяжести. На основании проведенной оценки разработать эффективные схемы коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования было отобрано 56 пациентов (28 мужчин и женщина) в возрасте от 21 до 44 лет (средний возраст $32,4 \pm 7,0$ лет), обратившихся за медицинской помощью по поводу постковидного синдрома в период от 3 до 6 мес после перенесенной актуальной коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и средней степени тяжести. Проводилась оценка жалоб, неврологического статуса, оценка состояния вегетативной регуляции с помощью опросников и метода оценки вариабельности ритма сердца со спектральным анализом (прибор ВНС-спектр, Нейрософт) при проведении активной ортоклиностатической пробы. Субъективная выраженность жалоб проводилась с использованием методики ВАШ (визуальной аналоговой шкалы). В качестве перспективных препаратов для коррекции нарушений вегетативной регуляции рассматривались препараты из групп альфа-адреноблокаторов (блокатор постсинаптиче-

ских альфа₁- и пресинаптических альфа₂-адренорецепторов пирроксан), ноотропы (реализующие эффект через ГАМК рецепторы), общетонизирующие (сульбутиамин) и метаболические средства (цитофлавин). Все препараты назначались в дозах, рекомендуемых к использованию инструкцией препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура жалоб представлена в таблице. При первичной оценке часто пациенты предъявляли жалобы на ощущение усталости 87,5 %, упадка сил 75,0 %, нарушения сна 57,1 %, головную боль 66,1 %, боли в мышцах 30,4 %, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 14,2 %. С меньшей частотой жалобы на тахикардию 16,0 % ортостатическую интолерантность 26,7 %, нарушения потоотделения 7,1 %, повышение АД 10,7 %.

Таблица

Структура жалоб пациентов

Жалобы	Частота встречаемости % (до лечения)	Выраженность по ВАШ (средний балл)
Усталость	87,5	8
Упадок сил	75,0	7
Нарушения сна	57,1	6
Головная боль	66,1	5
Миалгия	30,4	3
Симптомы со стороны ЖКТ	14,2	2
Сердцебиение	16,0	4
Ортостатическая неустойчивость	26,7	6
Нарушения потоотделения	7,1	2
Повышенное АД	10,7	3
Боль в груди	7,1	2
Тошнота	1,8	2

При этом наибольшую выраженность по ВАШ имели жалобы на усталость, упадок сил, нарушения сна и ортостатическую неустойчивость. Большую выраженность жалобы имели у женщин.

По результатам оценки состояния вегетативной регуляции пациенты были разделены на две группы: в первой отмечалось значительное снижение мощностных показателей спектра ниже возрастной нормы с формированием относительной гиперсимпатикотонии на фоне значительной парасимпатической недостаточности при ортостатической пробе и сохранением модулирующих влияний в VLF (гуморально-метаболический контур регуляции); вторую группу составили пациенты, у которых не отмеча-

лось значительного снижения мощностных показателей ниже возрастной нормы, но отмечалось преобладание модулирующих симпатических влияний как в покое, так и при нагрузочных пробах с реактивным повышением при клиностатической пробе. Пациентам первой и второй групп назначалась комбинация препаратов общетонизирующие (сульбутиамин) + метаболические средства (цитофлавин) и альфа-адреноблокатор (пирроксан) + ноотропы (гопантеновая кислота) соответственно. Срок приема препаратов составил 2 нед. Один пациент выведен из исследования по причине индивидуальной непереносимости компонентов препарата.

По результатам лечения у всех пациентов достигнута положительная динамика в виде уменьшения выраженности жалоб и симптоматики. По данным ВРС и САРС также отмечена положительная динамика. В первой группе она проявлялась повышением уровней мощности по всем диапазонам спектра, включая HF (хотя и не достигшие уровня возрастной нормы), во второй группе — восстановление вегетативной реактивности при клиностатической пробе. Наибольшая устойчивость к терапии отмечена в первой группе, в связи с чем терапия была продолжена до 4 нед.

ВЫВОДЫ

Нарушения вегетативной регуляции вносят большой вклад в формирование постковидного синдрома, определяя их разнообразие и стойкость.

Коррекция вегетативных нарушений должна осуществляться с учетом их структуры с использованием комбинированной терапии.

Оценку динамики целесообразно проводить с использованием методов объективизации изменений вегетативной регуляции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19. 4 July 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19--5-july-2021> (accessed 20.08.2021.).
2. Зайцев А.А., Савушкина А.И., Черняк А.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 78–81.
3. Цыган Н.В., Трашков А.П., Рябцев А.В., и др. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор) // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 3. С. 65–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77
4. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurology. 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al Selfreported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 // Int. Forum of Allergy Rhinol. 2020. Vol. 10, No. 7. P. 821–831. DOI:10.1002/alr.22592
6. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in «long COVID»: rationale, physiology and management strategies // Clin. Med. (Lond). 2021. 21: e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
7. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19 // Clin. Microbiol. Infect. 2020. Vol. 26, No. 7. P. 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040

REFERENCES

1. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19. 4 July 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19--5-july-2021> (accessed 20.08.2021.).
2. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19). *Practical Pulmonology*. 2020;(1):78–81.
3. Tsygan NV, Trashkov AP, Ryabtsev AV, et al. Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to The Clinical Data (Review). *General Reanimatology*. 2021;17(3):65–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al Selfreported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum of Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821–831. DOI:10.1002/alr.22592
6. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in «long COVID»: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021.21:e63–e67. DOI:10.7861/clinmed.2020-0896
7. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040

ОБ АВТОРАХ

* **Константин Михайлович Наумов**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 000-0001-7039-24-23; e-mail: naumov_k@list.ru

Галина Олеговна Андреева, докт. мед. наук; eLibrary SPIN: 7128-6905; e-mail: galinandreev@yandex.ru

Дмитрий Антонович Баженов; eLibrary SPIN: 9724-8839; e-mail: bazhenov_d.a@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

* **Konstantin M. Naumov**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 000-0001-7039-24-23; e-mail: naumov_k@list.ru

Galina O. Andreeva, M.D. D.Sc. (Medicine); eLibrary SPIN: 7128-6905 e-mail: galinandreev@yandex.ru

Dmitriy A. Bazhenov; eLibrary SPIN: 9724-8839; e-mail: bazhenov_d.a@mail.ru

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НАПРАВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ В БЮРО МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

© В.Г. Помников, Л.А. Крицкая, А.Г. Сенькина

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

MULTIPLE SCLEROSIS: CLINICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF THE REFERRAL OF PATIENTS TO THE SURVEY IN MEDICAL-SOCIAL EXAMINATION BUREAU

© Viktor G. Pomnikov, Larisa A. Kritskaya, Anastasia G. Sen'kina

Saint Petersburg Institute for the Advanced Training of Medical Experts, Saint Petersburg, Russia

Рассеянный склероз, прогрессирующее заболевание нервной системы, приводящее к раннему ограничению жизнедеятельности и инвалидизации многих больных молодого и трудоспособного возраста (в 30 % случаев в течение первых 2 лет от начала заболевания). В последние годы отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости рассеянным склерозом и омоложению контингента больных (в 70 % начало заболевания отмечено в возрасте от 18 до 40 лет). В развернутой стадии заболевания клиническая симптоматика весьма полиморфна и, в зависимости от вариантов течения, приобретает достаточно стойкий и выраженный характер, что приводит к нарушению основных функций и категорий жизнедеятельности, в связи с чем, возникает необходимость в социальной защите больных с рассеянным склерозом. Для данной нозологии типично сочетание симптомов, обусловленных поражением пирамидных, мозжечковых, чувствительных путей, отдельных черепных нервов (ретробульбарный неврит, вестибулярные и слуховые расстройства), нарушением функций тазовых органов (задержка мочеиспускания, императивные позывы, запоры и т. п.). В статье приводится анализ актов освидетельствования больных в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга и собственный клинический материал (более 600 больных) с целью уточнения клинико-функциональных критериев, определяющих необходимость своевременного направления на медико-социальную экспертизу для установления группы инвалидности, а также определены ведущие компоненты клинико-социально-реабилитационного прогноза при рассеянном склерозе. Основными клинико-социальными составляющими освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы являются стойкие умеренные или выраженные расстройства статодинамических, зрительных и психических функций, что приводит к нарушению основных категорий ограничения жизнедеятельности — способности к самообслуживанию, передвижению, ориентации, обучению, трудовой и повседневной деятельности (библ.: 11 ист.).

Ключевые слова: демиелинизация; инвалидизация; клинико-реабилитационный прогноз; медико-социальная экспертиза; очаговая неврологическая симптоматика; рассеянный склероз; стойкие нарушенные функции.

Как цитировать:

Помников В.Г., Крицкая Л.А., Сенькина А.Г. Рассеянный склероз: клинико-функциональные аспекты направления больных для освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 92–96.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Multiple sclerosis, a progressive disease of the nervous system, leading to early limitation of life and disability of many patients of young and working age (in 30 % of cases during the first 2 years of the onset of the disease). In recent years, there has been a steady trend towards an increase in the incidence of multiple sclerosis and rejuvenation of the patient population (70 % of the onset of the disease was noted at the age of 18 to 40 years). In the advanced stage of the disease, clinical symptoms are highly polymorphic and, depending on the course options, become quite persistent and pronounced, which leads to disruption of the main functions and life categories, and therefore there is a need for social protection of patients with multiple sclerosis. For this nosology, a typical combination of symptoms caused by damage to the pyramidal, cerebellar, sensory pathways, individual cranial nerves (retrobulbar neuritis, vestibular and auditory disorders), dysfunction of the pelvic organs (urinary retention, urgency, constipation, etc.). The article provides an analysis of acts of examination of patients to the Medical and Social Examination Bureau of Saint Petersburg and its own clinical material (more than 600 patients) in order to clarify the clinical and functional criteria that determine the need for a timely direction to the medical and social expertise to establish a disability group, as well as identified leading components of the clinical and social rehabilitation forecast with multiple sclerosis. The main clinical and social components of the examination in the bureau of medical and social expertise are persistent moderate or severe disorders of statodynamic, visual and mental functions, which leads to a violation of the main categories of limitation of life activity — the ability to self-service, movement, orientation, learning, work and daily activities (bibliography: 11 refs).

Key words: multiple sclerosis; persistent impaired function; medical and social expertise; clinical and rehabilitation prognosis; demyelination; disability; focal neurological symptoms.

To cite this article:

Pomnikov VG, Kritskaya LA, Sen'kina AG. Multiple sclerosis: clinical and functional aspects of the referral of patients to the survey in medical-social examination bureau. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):92–96.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — наиболее частая причина социальной дезадаптации и тяжелой инвалидности у неврологических больных молодого возраста. В настоящее время в мире насчитывается более 2 млн больных РС, в том числе в России около 200 тыс. В Северо-Западном регионе России показатель заболеваемости составляет 30–50 случаев на 100 тыс. населения [1].

Инвалидность вследствие РС наступает рано (в 30 % случаев в течение первых 2 лет от начала заболевания) [2].

РС — прогрессирующее дизиммуно-нейродегенеративное заболевание головного и спинного мозга с множественными очагами демиелинизации, протекающее с обострениями или непрерывно-прогредиентно. Именно нейродегенеративный процесс при РС в значительной степени определяет необратимые нарушения функций, инвалидизацию и ограничение жизнедеятельности молодых, трудоспособных пациентов [3].

В последние годы отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости РС и омоложению контингента больных (в 70 % начало заболевания отмечено в возрасте от 18 до 40 лет) [3].

В развернутой стадии РС клиническая симптоматика весьма полиморфна и в зависимости от вариантов течения приобретает достаточно стойкий и выраженный характер, что приводит к нарушению основных функций и категорий жизнедеятельности, в связи с чем, возникает необходимость в социальной защите и медико-социальной экспертизе (МСЭ) больных с РС [4].

Для РС наиболее типично сочетание симптомов, обусловленных поражением пирамидных, мозжечковых, чувствительных путей, отдельных черепных нервов (ретробульбарный неврит, вестибулярные и слуховые расстройства), нарушением функций тазовых органов (задержка мочеиспускания, императивные позывы, запоры и т. п.) [5,6].

Стойкие двигательные нарушения при РС проявляются центральным парапарезом или параличом нижних конечностей (реже верхних), нарушением координации: атаксия в конечностях с асинергией, дисметрия, атаксическая походка и др. По мере прогрессирования заболевания появляются психические нарушения: астенический синдром, расстройство когнитивной сферы [7].

При прогрессирующем течении заболевания с повторными обострениями, сомнительном или неблагоприятном клиническом и реабилитационном прогнозе (неполные ремиссии, неуклонная прогредиентность), при наличии выраженной стойкой неврологической симптоматики решается вопрос о направлении больных в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы акты освидетельствования больных в бюро МСЭ Санкт-Петербурга и собственный клинический материал (более 600 больных) за 2015–2020 гг. с использованием статистического, клинико-экспертного, графического методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Санкт-Петербург занимает одно из первых мест по заболеваемости РС в России (по разным данным от 20 до 35 тысяч больных) [2].

Совершенствование существующих и внедрение новых методов нейровизуализации, а также разработка новых диагностических критериев Мак Дональда обусловили возможность достаточно раннего выявления рассеянного склероза, а также суждения об активности патологического процесса [3].

К сожалению, из-за нынешней экономической составляющей оценка результатов магнитно-резонансной томографии в динамике заболевания не нашла широкого применения в экспертной практике.

Пациенты с диагнозом достоверный РС нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении невролога (контроль за эффективностью лечения, частотой обострения, исключением факторов риска заболевания, решение на ранних стадиях заболевания вопросов профессиональной и социальной реабилитации и др.).

Сроки временной нетрудоспособности (ВН) при РС для диагностики, лечения при благоприятном клинико-социальном прогнозе составляют не менее 3–4 нед, в период обострения продолжительность ВН зависит от его выраженности, длительности (до 2–3 мес).

При направлении больного с РС на медико-социальную экспертизу врач-невролог вносит данные неврологического осмотра, консультации нейроофтальмолога, при необходимости: психолога, психиатра, уролога. Описывает результаты дополнительных методов исследования: магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга (при возможности в динамике); результаты исследования вызванных потенциалов различных модальностей (зрительных и др.), иммунологические исследования крови и ликвора (IgG при необходимости), результаты экспериментально-психологического обследования [8].

Основными клинико-социальными составляющими направления в бюро МСЭ с учетом современных возможностей реабилитации являются стойкие умеренные или выраженные расстройства:

- стато-динамических функций вследствие парезов, параличей конечностей, статической и динамической атаксии, мозжечкового тремора

(у 60–80 % больных), что приводит к ограничению основных категорий ограничения жизнедеятельности — способности к самообслуживанию, передвижению (затрудняется или становится невозможным пользование транспортом), преодолению препятствий (например, подъем и спуск по лестнице), к выполнению прикладных действий, необходимых в повседневной жизни и работе по специальности.

- зрительных функций: снижение остроты зрения, центральные и периферические скотомы, концентрическое сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва приводит к затруднению самообслуживания, ориентации, передвижения, чтения, письма;
- психических функций, которые обычно проявляются в виде невротоподобных расстройств (неврастенический, истеро-фобо-ипохондрический синдромы), а также когнитивной сферы в виде психоорганического синдрома (астенический, амнестический и эйфорический варианты) и ведут к нарушению способности к обучению, трудовой и повседневной деятельности.
- функции тазовых органов (задержка мочеиспускания, императивные позывы, запоры), которые значимы для МСЭ лишь в финальной стадии заболевания.

Весьма важным также является уточнение вариантов и типов течения заболевания, позволяющих высказаться о прогнозе и тактике лечения. Препараты, изменяющих течение РС, показали свою эффективность на ранних стадиях ремиттирующей формы заболевания, в меньшей степени при прогрессировании РС и на поздних стадиях, они снижают частоту обострений заболевания и замедляют скорость накопления очагов по данным магнитно-резонансной томографии, но ни один из этих показателей не имеет четкой взаимосвязи с инвалидизацией и ни один вид терапии не продемонстрировал обратного развития или замедления прогрессирования РС спустя длительный промежуток времени [9].

При естественном течении заболевания у половины пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию, через 10 лет после установления диагноза наблюдается потеря трудоспособности, через 15 лет они нуждаются в использовании вспомогательных средств передвижения, после 25 лет теряется возможность самостоятельной ходьбы [10].

По данным электронного регистра (Института мозга) в Северо-Западном регионе лишь 14 % больных не имеют инвалидности, 37 % инвалиды I, 32 % — II и 17 % III группы, т. е. отчетливо преобладает тяжелая инвалидность [2].

Анализ актов освидетельствования больных в бюро МСЭ показал, что абсолютное большинство составили больные в возрасте от 18 до 50 лет (81 %).

По нашим данным при первичном освидетельствовании в бюро МСЭ чаще всего были определены I и II группа инвалидности (61 %).

В клинической и экспертной практике применяют адаптированный вариант расширенной шкалы оценки инвалидизации (Expanded Disability Status Scale).

Expanded Disability Status Scale (EDSS) — это своеобразная рейтинговая система, которая часто используется для стандартизации и количественной оценки состояний пациентов с РС и является важным инструментом в клинических исследованиях: по ней определяется возможность включения пациента в исследования, количественно представить результаты исследования, позволяет оценить, насколько быстро прогрессирует заболевание, а также определить, когда РС переходит во вторично-прогрессирующую фазу [8].

С помощью EDSS учитывают возможность амбулаторного лечения и неврологическую оценку по семи функциональным системам с переводом в баллы, расчет которых неоднозначен.

В клинических исследованиях EDSS представляет собой полезный, принятый во всем мире инструмент для создания определенного стандарта, который позволяет сравнивать различные популяции пациентов. Тем не менее, шкала EDSS не является совершенным инструментом влияния степени инвалидизации при РС. Она в большей степени направлена на оценку возможности амбулаторного лечения, особенно при баллах ниже пяти [3].

Исследователи и эксперты отмечают следующие недостатки EDSS как системы количественной оценки состояния больных рассеянным склерозом, прогрессирования их заболевания и эффективности применяемой терапии: сделан слишком большой акцент на способность передвижения, она нечувствительна к когнитивной дисфункции (как и большинство шкал, основанных на стандартных неврологических обследованиях), к изменениям в клинической картине у пациентов с большой длительностью заболевания и др.

Однако, при решении вопросов определения инвалидности в установленном порядке, нуждаемости в мерах социальной защиты, больных с РС используются иные критерии [4].

Специалисты бюро МСЭ оценивают общее состояние здоровья и степень нарушения функций организма, а также количественную оценку степени их выраженности в диапазоне от 40 до 100 %.

Оценка степени ограничения основных категорий жизнедеятельности больных с РС основывается на анализе многообразных клинических, социальных и патопсихологических данных и проводится в период клинической ремиссии заболевания.

Наше исследование показало, что врачами при направлении в бюро МСЭ, чаще всего, недооценива-

лись степень выраженности нарушенных функций, варианты течения и тип развития заболевания (мягкое, быстро прогрессирующее), когнитивные нарушения, результаты иммуномодулирующей терапии, феномен клинико-трудоустройства (больные с РС склонны к аффективным колебаниям: к некоторой эйфоризации и снижению критики к имеющему заболеванию, к стремлению сохранить прежние социальные роли), а также в ряде случаев была недостаточно продумана организация реабилитационного процесса и не учитывались все аспекты клинико-социального прогноза [11].

При оценке клинико-социального прогноза необходимо учитывать:

- основные факторы риска возникновения РС (возраст до 40 лет, частые инфекции в анамнезе (корь, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и др.), генетически детерминированную предрасположенность, перенесенный в прошлом ретроульбарный неврит, воздействие неблагоприятных факторов (инсоляция, физическое напряжение, аллергизация и т. д.);
- своевременную диагностику и эффективность активной патогенетической иммуномодулирующей терапии с учетом побочных эффектов, риска осложнений;
- адекватное лечение обострений (иммуносупрессивная терапия);
- вариант течения заболевания (более благоприятный прогноз при ремиттирующем течении, позднем начале заболевания);
- диспансерное наблюдение и соблюдение оптимальных сроков временной нетрудоспособности;
- рациональное и своевременное трудоустройство на начальной стадии заболевания (консультативная, литературная, административно-хозяйственная работа небольшого объема и т.п.);
- изменение условий труда с учетом противопоказаний, необходимость профориентации, рационального трудоустройства больного (организация работы инвалидов второй группы в специально созданных условиях, в том числе на дому).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными клинико-социальными составляющими освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы являются стойкие умеренные или выраженные расстройства статодинамических, зрительных и психических функций, что приводит к нарушению основных категорий ограничения жизнедеятельности — способности к самообслуживанию, передвижению, ориентации, обучению, трудовой и повседневной деятельности.

Своевременное направление в бюро МСЭ больных с достоверным РС с учетом основных дезадаптирующих синдромов, их стойкости и степени выраженности, стадии заболевания (клиническая ремиссия), вариантов течения является одним из факторов относительно благоприятного клинико-социального прогноза при рассеянном склерозе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров А.Ю., Помников В.Г., Крицкая Л.А. и др. Организация медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом // Неврологический журнал. 2010. Т. 15, № 4. С. 49–53.
2. Помников В.Г., Самсоненко О.О., Сенькина А.Г., и др. Рассеянный склероз: анализ первичной инвалидности в Санкт-Петербурге за 2016–2018 годы // Российский медицинский журнал. 2020. Т. 26, № 5. С. 279–282. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-5-279-282
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., ред. Неврология. Национальное руководство. В 2-х т. Т. 1. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 880 с.
4. Помников В.Г., ред. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. В 2-х т. Т. 1. 5-е изд. СПб: Гиппократ, 2021. 640 с.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз: справочник терминов. 2-е изд. М.: Здоровье человека, 2015. 436 с.
6. Малик О., Доннелли Э., Барнетт М. Рассеянный склероз: краткий справочник. Пер. с англ. под ред. Бойко А.Н. М.: Практическая медицина, 2015. 126 с.
7. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 280 с.
8. Помников В.Г., Прохоров А.А., Крицкая Л.А., и др. Актуальность совершенствования медико-социальной экспертизы и реабилитации у больных рассеянным склерозом. В кн.: Лобзин С.В., ред. Давиденковские чтения. Сборник тезисов конгресса с международным участием. СПб.: Человек и его здоровье, 2017. С. 286–288.
9. Помников В.Г., Войтенко Р.М., Крицкая Л.А., и др. Реабилитационный потенциал и его оценка при рассеянном склерозе. В кн.: Лобзин С.В., ред. Давиденковские чтения. Сборник тезисов конгресса с международным участием. СПб.: Человек и его здоровье, 2018. С. 331–333.
10. Помников В.Г., Крицкая Л.А., Сенькина А.Г., и др. Клинико-функциональная характеристика рассеянного склероза

с использованием принципов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, возможности применения // Неврологический журнал. 2018. Т. 23, № 3. С. 144–150. DOI 10.18821/1560-9545-2018-23-3-XX-XX

11. Помников В.Г., Крицкая Л.А., Делокян Г.А., Сенькина А.Г. Состояние жизнедеятельности и особенности реабилитации больных рассеянным склерозом. В кн.: Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Пенина Г.О., ред. Актуальные проблемы неврологии. Материалы XI научно-практической конференции неврологов СЗФО РФ с международным участием. Сыктывкар: СГУ им. Питирима Сорокина, 2018. С. 111–113.

REFERENCES

1. Makarov AYu, Pomnikov VG, Prokhorov AA, et al. Organization of medical-social care for patients with multiple sclerosis. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2010;15(4):49–53. (In Russ.)
2. Pomnikov VG, Samsonenko OO, Sen'kina AG, et al. Multiple sclerosis: analysis of primary disability in the city of Saint Petersburg for 2016–2018. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020;26(5):279–282. (In Russ.) DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-5-279-282
3. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, et al. Neurology. A national Guideline. In 2 vol. Vol. 1. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2019; 880 p. (In Russ.)
4. Pomnikov VG, et al. Reference book of medical and social examination and rehabilitation. In 2 vol. Vol. 1. 5th ed. Saint Petersburg: Gipokrat Publisher; 2021. 640 p. (In Russ.)
5. Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. Multiple Sclerosis: reference book of terms. 2nd ed. Moscow: Zdorov'e cheloveka Publisher; 2015. 436 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Виктор Григорьевич Помников**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, д. 11/12, ORCID: 0000-0002-4241-0644; e-mail: v.pomnikov@yandex.ru

Лариса Анатольевна Крицкая, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8377-7859; e-mail: kritskaya1957@mail.ru

Анастасия Георгиевна Сенькина; ORCID: 0000-0001-6592-7710; e-mail: agsenkina@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

6. Malik O, Donnelly A, Barnett M. Fast Facts: Multiple Sclerosis. Moscow: Prakticheskaya meditsina Publisher; 2015. 126 p. (In Russ.)
7. Shmidt TE, Yakhno NN. Multiple Sclerosis: Guideline. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2017. 280 p. (In Russ.)
8. Pomnikov VG, Prokhorov AA, Kritskaya LA, et al. Relevance of improving medical and social expertise and rehabilitation in patients with multiple sclerosis. In: Lobzin S.V., ed. *Davidenkovskie chteniya* (Davidenkovsky readings). Collection of congress abstracts with international participation. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e Publisher; 2017: 286–288. (In Russ.)
9. Pomnikov VG, Voytenko RM, Kritskaya LA, Sen'kina AG, et al. Rehabilitation potential and its evaluation in multiple sclerosis. In: Lobzin S.V., ed. *Davidenkovskie chteniya* (Davidenkovsky readings). Collection of congress abstracts with international participation. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e Publisher; 2018:331–333. (In Russ.)
10. Pomnikov V.G., Kritskaya L.A., Sen'kina A.G. et al. Clinical and functional characteristic of multiple sclerosis in accordance with the International Classification of Functioning, Disability and Health, it's application possibility. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;23(3):144–150. (In Russ.) DOI 10.18821/1560-9545-2018-23-3-XX-XX
11. Pomnikov VG, Kritskaya LA, Delokyan GA, Sen'kina AG. State of ability and especially the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. In: Skoromets AA, Barantsevich ER, Penina GO, eds. *Aktual'nyye problemy neurologii* (Actual Problems of Neurology). Materials of the XI scientific-practical conference of neurologists of the Northwestern Federal District of the Russian Federation with international participation. Syktывkar: SGU im. Pitirima Sorokina Publishing House; 2018:111–113. (In Russ.)

AUTHORS INFO

***Viktor G. Pomnikov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 11/12, Bol'shoy Sampsonievsky av., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-4241-0644; e-mail: v.pomnikov@yandex.ru

Larisa A. Kritskaya, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8377-7859; e-mail: kritskaya1957@mail.ru

Anastasia G. Sen'kina; ORCID: 0000-0001-6592-7710; e-mail: agsenkina@gmail.com

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА ПРИСТУПА И МЕЖПРИСТУПНАЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ФОКАЛЬНЫХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ

© М.Ю. Прокудин, Н.В. Цыган, А.М. Моисеева, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин, О.В. Горбатенкова, Н.М. Васиярова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ICTAL ELECTROENCEPHALOGRAM AND INTERICTAL EPILEPTIFORM ACTIVITY IN FOCAL EPILEPSY

© Mikhail Yu. Prokudin, Nikolay V. Tsygan, Anna M. Moiseeva, Sergei N. Bazilevich, Dmitry E. Dyskin, Olga V. Gorbatenkova, Natalya M. Vasiyarova

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Эпилептиформная активность — интерпретативный термин, обозначающий определенные типы колебаний и графоэлементы, характерные для людей, страдающих эпилепсией, или наблюдаемые у животных с экспериментальными эпилептическими проявлениями. В основе фокальных приступов могут выступать такие структурные поражения головного мозга как глиомы, метастазы, артериовенозные мальформации, фокальные корковые дисплазии и др. (эпилептогенное повреждение). В соответствии с концепцией Luders под зоной раздражения понимается область коры головного мозга, способная генерировать межприступную эпилептиформную активность. Эта зона, как правило, перекрывает эпилептогенный очаг — область коры головного мозга, способная генерировать приступную активность, удаление которой приводит к прекращению приступов. При лобной эпилепсии более чем в трети случаев межприступная эпилептиформная активность может не выявляться при применении экстракраниальных электродных систем. Кроме межприступной эпилептиформной активности следует выделять электроэнцефалограмму приступа и электроэнцефалограмму статуса. Электроэнцефалограмма приступа — внезапное изменение биоэлектрической активности головного мозга, регионального или диффузного характера, ассоциированное с эпилептическим приступом, при фокальных формах эпилепсии отражает «зону начала приступа» — корковую зону начала приступа в соответствии с записью электроэнцефалограммы. Эта зона тесно связана с эпилептогенной областью — областью коры головного мозга, способной генерировать приступ. Установлено, что при определении заинтересованного региона можно опираться как на межприступную эпилептиформную активность (зона раздражения), так и на регистрацию приступа (зона начала приступа) (1 рис., библи.: 14 ист.).

Ключевые слова: диагностика; фокальный приступ; эпилепсия; ЭЭГ; электроэнцефалограмма; эпилептиформная активность; эпилептический статус; эпилептогенный очаг.

Как цитировать:

Прокудин М.Ю., Цыган Н.В., Моисеева А.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Горбатенкова О.В., Васиярова Н.М. Электроэнцефалограмма приступа и межприступная эпилептиформная активность при фокальных формах эпилепсии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 97–101.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Epileptiform activity is an interpretive term for certain types of vibrations and graphoelements characteristic of people with epilepsy or observed in animals with experimental epileptic manifestations. Structural lesions of the brain such as gliomas, metastases, arteriovenous malformations, focal cortical dysplasias, etc. (epileptogenic damage) can be the basis of focal seizures. In accordance with the concept of Luders, interictal epileptiform activity in focal forms of epilepsy reflects the “zone of irritation” of the cerebral cortex. The area of irritation is understood as the area of the cerebral cortex capable of generating interictal epileptiform activity. This zone, as a rule, overlaps the epileptogenic focus - the area of the cerebral cortex capable of generating seizure activity, the removal of which leads to the cessation of seizures. In frontal epilepsy, in more than one third of cases, interictal epileptiform activity may not be detected when using extracranial electrode systems. In addition to interictal epileptiform activity, the seizure electroencephalogram and electroencephalogram status should be distinguished. electroencephalogram seizure — a sudden change in the bioelectrical activity of the brain, regional or diffuse, associated with an epileptic seizure. The seizure electroencephalogram in focal forms of epilepsy reflects the “seizure onset zone” — the cortical seizure onset zone in accordance with the electroencephalogram recording. This area is closely related to the epileptogenic area — the area of the cerebral cortex that can generate seizures. It has been found that both interictal epileptiform activity (zone of irritation) and seizure registration (seizure onset zone) can be relied upon to identify the region of interest. (1 figure, bibliography: 14 refs).

Keywords: diagnostics; EEG; electroencephalogram; epilepsy; epileptiform activity; epileptogenic focus; focal seizure; status epilepticus.

To cite this article:

Prokudin MYu, Tsygan NV, Moiseeva AM, Bazilevich SN, Dyskin DE, Gorbatenkova OV, Vasiyarova NM. Ictal electroencephalogram and interictal epileptiform activity in focal epilepsy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):97–101.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

Эпилептиформная активность — интерпретативный термин, обозначающий определенные типы колебаний и графоэлементы, характерные для людей, страдающих эпилепсией, или наблюдаемые у животных с экспериментальными эпилептическими проявлениями [1]. В основе фокальных приступов могут выступать такие структурные поражения головного мозга как глиомы, метастазы [2], артериовенозные мальформации, фокальные корковые дисплазии и др. (эпилептогенное повреждение).

К межприступной эпилептиформной активности (МЭА) относятся спайки, острые волны, спайк-волна, острая волна-медленная волна. При фокальных формах эпилепсии и использовании экстракраниальных электродных систем эпилептиформная активность носит, как правило, региональный, мультирегиональный, латерализованный характер. Кроме того, выделяют доброкачественные эпилептиформные паттерны у детей, полиспайки, гипсаритмия, фотопароксизмальная реакция.

В соответствии с концепцией Lüders МЭА при фокальных формах эпилепсии отражает «зону раздражения» коры головного мозга. Под зоной раздражения понимается область коры головного мозга, способная генерировать МЭА. Эта зона, как правило, перекрывает эпилептогенный очаг — область коры головного мозга, способная генерировать приступную активность, удаление которой приводит к прекращению приступов [3].

Характерной локализацией МЭА при височной эпилепсии (ВЭ) являются височные отведения с амплитудным преобладанием над передним височным отведением. В 20–44 % случаев при височной эпилепсии МЭА носит двухсторонний характер [4], что может свидетельствовать о двухстороннем повреждении, формировании вторичных эпилептогенных очагов. При ВЭ, ассоциированной со склерозом гиппокампа, типичной локализацией МЭА является передний височный электрод. Помимо МЭА, при височной эпилепсии может наблюдаться региональное замедление [5], что используется для определения латерализации и локализации эпилептогенного очага [6].

При лобной эпилепсии более чем в трети случаев МЭА может не выявляться при применении экстракраниальных электродных систем [3]. Частота и вероятность выявления двухсторонней эпилептиформной активности значительно выше в сравнении с ВЭ. Эпилептиформная активность может носить нелокализованный, мультирегиональный и даже генерализованный характер. Последнее связано с большим количеством комиссуральных волокон, связывающих лобные доли между собой и другими долями головного мозга, быстрым распространением чрезмерного нейронного разряда. Часто наблюдается феномен вторичной билатеральной синхронизации, особенно при мезиальной

локализации эпилептогенного очага. Затрудняет локализацию и малое количество лобных электродов по системе «10–20».

Кроме МЭА следует выделять электроэнцефалограмму (ЭЭГ) приступа и ЭЭГ статуса. ЭЭГ приступа — внезапное изменение биоэлектрической активности головного мозга, регионального или диффузного характера, ассоциированное с эпилептическим приступом [7]. При фокальных формах эпилепсии она отражает «зону начала приступа» — корковую зону начала приступа в соответствии с ЭЭГ записью. Эта зона тесно связана с эпилептогенной областью — областью коры головного мозга, способной генерировать приступ [8].

ЭЭГ фокального приступа характеризуется ритмичной синусоидальной активностью в бета, альфа и тета частотах или повторяющейся эпилептиформной активностью с эволюцией по частоте, локализации или амплитуде [9]. Однако, даже регистрация приступа при применении экстракраниальных электродных систем имеет ряд ограничений. Около 10 % фокальных приступов с нарушением осознанности не сопровождаются соответствующими изменениями на ЭЭГ. Не во всех случаях регистрация приступа позволяет локализовать и латерализовать эпилептогенный очаг. Опираясь на приступные феномены, постприступное замедление, активность, отражающую зону начала приступа, удается правильно латерализовать эпилептогенный очаг в 47–65 % случаев при экстратемпоральной и в 76–83 % при височной эпилепсиях [10].

При височной эпилепсии ЭЭГ приступа может характеризоваться супрессией основной активности, “start-stop-start” феноменом, нерегулярной 2–5 Гц латерализованной активностью, ритмичной синусоидальной активностью частотой 5–10 Гц или повторяющимися эпилептиформными паттернами [11]. По результатам M.P. Malter [12] ЭЭГ начала приступа при мезиальной височной эпилепсии, ассоциированной со склерозом гиппокампа, соответствовала ритмичной активности частотой $4,7 \pm 1,5$ кол/с (в диапазоне от 1 до 8 Гц), локализованной над передней височной областью. Ритмичная активность дельта диапазона с большей частотой выявлялась при более короткой продолжительности приступа по времени. V. Pelliccia [13] при височной эпилепсии указывает на быструю активность низкой амплитуды или быструю активность — как начальный электроэнцефалографический паттерн приступа.

Лобные эпилептические приступы, как правило, клинически более короткие, начинаются и оканчиваются внезапно, и часто характеризуются интенсивными движениями или тоническими постуральными установками, что приводит к большому количеству артефактов на ЭЭГ [14]. Более того, примерно в трети случаев на ЭЭГ во время приступа не наблюдается изменений, а в трети случаев присту-

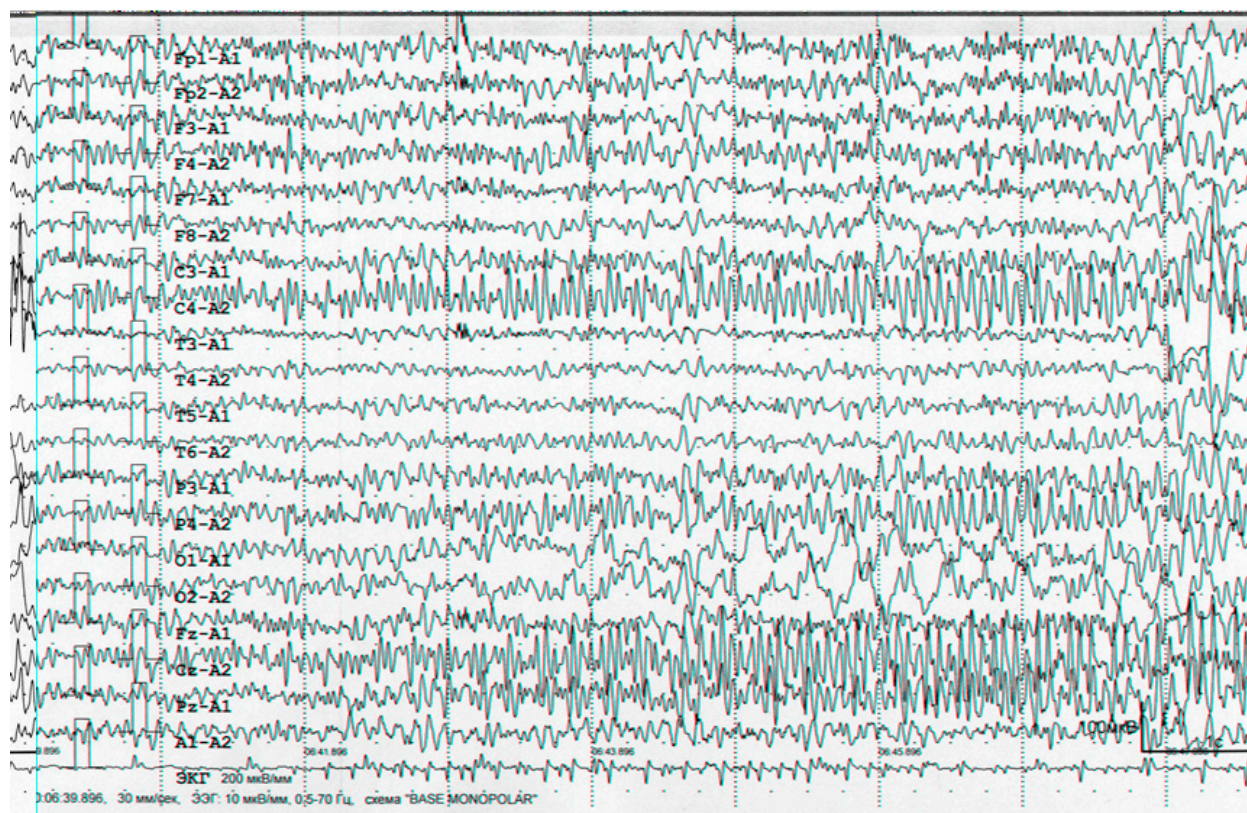


Рисунок. Пациентка Д., 57 лет. Диагноз: Структурная лобная эпилепсия. Клинически зарегистрирован фокальный моторный приступ с сохранной осознанностью (клонические судороги в левой руке). Зона начала приступа локализована над правым центральным отведением (C4)

пы электроэнцефалографически характеризуются нелатерализованными замедлением, ритмичной активностью или повторяющимися спайками. Латерализованная и локальная эпилептическая активность регистрируется лишь в 33–50 % случаев [8]. Приступы, инициированные из латеральных (конвекситальных) отделов лобной доли в 68 % случаев по результатам ЭЭГ носят локализованный характер и характеризуются ритмичной альфа, бета активностью и повторяющимися спайками. В соответствии с концепцией функциональных зон коры головного мозга при эпилепсии Luders регистрация приступа позволяет определить зону начала приступа при его фокальном характере (рис.).

Таким образом, при определении заинтересованного региона можно опираться как на межприступную эпилептиформную активность (зона раздражения), так и на регистрацию приступа (зона начала приступа).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
2. Крюков Е.В., Смолин А.В. Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого. В кн.: Лактионов К.К., Бредер В.В. Рак легкого. М.: Гранат, 2020. С. 121–131.
3. Hamer H.M., Katsarou N. Noninvasive EEG in definition of irritative zone. In: Rosenow F., Lüders H.O., eds. Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging. Handbook of clinical neurophysiology. 3rd ed. Elsevier, 2004.
4. So E.L. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizures focus for epilepsy surgery // *Epilepsia*. 2000. Vol. 41, No. 41. P. 48–54. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01534.x
5. Tao J.X., Chen X.J., Baldwin M., et al. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52, No. 3. P. 467–476. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02918.x

- Koutroumanidis M., Binnie C.D., Elwes R.D., et al. Interictal regional slow activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with 18FDG PET: neurophysiological and metabolic implications // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998. Vol. 65, No. 2. P. 170–176. DOI: 10.1136/jnnp.65.2.170
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблшинг, 2004.
- Foldvary-Schaefer N. Noninvasive EEG in the definition of the seizure-onset zone. In: Rosenow F., Lüders H.O., eds. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Handbook of clinical neurophysiology. 3rd ed. Elsevier; 2004.
- Blume W.T., Young G.B., Lemieux J.F. EEG morphology of partial epileptic seizures // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984. Vol. 57. P. 295–302. DOI: 10.1016/0013-4694(84)90151-2
- Walczak T.S., Radtke R.A., Lewis D.V. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG // *Neurology*. 1992. Vol. 42. P. 2279–2285. DOI: 10.1212/wnl.42.12.2279
- Jan M.M., Sadler M., Rahey S.R. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy // *Can. J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 37, No. 4. P. 439–448. DOI: 10.1017/s0317167100010441
- Malter M.P., Bahrenberg C., Neihusmann P., et al. Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: determining factors and predictive value for epilepsy surgery // *Clin. Neurophysiol.* 2016. Vol. 127, No. 2. P. 1081–1087. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.06.035
- Pelliccia V., Mai R., Francione S., et al. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy // *Epileptic Disord.* 2013. Vol. 15, No. 4. P. 392–399. DOI: 10.1684/epd.2013.0615
- Литвиненко И.В., Одинак М.М., Прокудин М.Ю., и др. Клиническая оценка приступных событий по результатам ЭЭГ-видеомониторинга // *Военно-медицинский журнал*. 2017. Т. 338, № 6. С. 32–39.
- Hamer HM, Katsarou N. Noninvasive EEG in definition of irritative zone. In: Rosenow F, Lüders HO, eds. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Handbook of clinical neurophysiology. 3rd ed. Elsevier; 2004.
- So EL. Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizures focus for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2000;41(41):48–54. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01534.x
- Tao JX, Chen XJ, Baldwin M, et al. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(3):467–476. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02918.x
- Koutroumanidis M, Binnie CD, Elwes RD, et al. Interictal regional slow activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with 18FDG PET: neurophysiological and metabolic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(2):170–176. DOI: 10.1136/jnnp.65.2.170
- Mukhin KYu, Petrukhin AS, Glukhova LYu. *Epilepsy. Atlas of electro-clinical diagnostics*. Moscow: Al'vares Publishing Publisher; 2004. (In Russ.)
- Foldvary-Schaefer N. Noninvasive EEG in the definition of the seizure-onset zone. In: Rosenow F, Lüders HO, eds. *Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging*. Handbook of clinical neurophysiology. 3rd ed. Elsevier; 2004.
- Blume WT, Young GB, Lemieux JF. EEG morphology of partial epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984;57:295–302. DOI: 10.1016/0013-4694(84)90151-2
- Walczak TS, Radtke RA, Lewis DV. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology*. 1992;42:2279–2285. DOI: 10.1212/wnl.42.12.2279
- Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(4):439–448. DOI: 10.1017/s0317167100010441
- Malter MP, Bahrenberg C, Neihusmann P, et al. Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: determining factors and predictive value for epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1081–1087. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.06.035
- Pelliccia V, Mai R, Francione S, et al. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15(4):392–399. DOI: 10.1684/epd.2013.0615
- Litvinenko IV, Odinak MM, Prokudin MYu, et al. Clinical evaluation of seizure events based on EEG-video monitoring results. *Military Medical Journal*. 2017;33(6):32–39. (In Russ.)

REFERENCES

- Zenkov LR. *Clinical electroencephalography (with elements of epileptology)*. A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2004. (In Russ.)
- Kryukov EV, Smolin AV. Principles of treatment of metastatic brain lesions in lung cancer. In: Laktionov KK, Breder VV. *Lung cancer*. Moscow: Granat Publisher, 2020: 121–131. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Юрьевич Прокудин**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Анна Михайловна Моисеева; ORCID: 0000-0001-5348-8255; eLibrary SPIN: 6908-4802; e-mail: dr.amoiseeva@gmail.com

Сергей Николаевич Базилевич, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

Дмитрий Ефимович Дыскин, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru

AUTHORS INFO

***Mikhail Yu. Prokudin**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Anna M. Moiseeva; ORCID: 0000-0001-5348-8255; eLibrary SPIN: 6908-4802; e-mail: dr.amoiseeva@gmail.com

Sergei N. Bazilevich, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-4248-9321; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

Dmitry E. Dyskin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-2855-2953; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru

Ольга Владимировна Горбатенкова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-6218-2135; eLibrary SPIN: 1660-9325; Web of Science Researcher ID: J-7733-2016; e-mail: yachma@yandex.ru

Наталья Михайловна Васиярова; ORCID: 0000-0001-7515-9190; eLibrary SPIN: 5408-6290; e-mail: nvasiyarova@bk.ru

Olga V. Gorbatenkova, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0001-6218-2135; eLibrary SPIN: 1660-9325; Web of Science Researcher ID: J-7733-2016; e-mail: yachma@yandex.ru

Natalya M. Vasiyarova; ORCID: 0000-0001-7515-9190; eLibrary SPIN: 5408-6290; e-mail: nvasiyarova@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «КСИЛА-ЗОЛЕТИЛОВОГО» НАРКОЗА

© А.В. Ставровская, А.С. Гущина

Научный центр неврологии, Москва, Россия

STEREOTACTIC SURGERIES IN MODELING ALZHEIMER'S DISEASE: EXPERIENCE WITH "XYLA-ZOLETIL" ANESTHESIA

© Alla V. Stavrovskaya, Anastasia S. Gushchina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное социально-значимое заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью нейронов, накоплением амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, дефицитом холинергической передачи и, как следствие, нарушением когнитивных функций. К настоящему моменту не существует методов излечения от данного заболевания. Модели на животных могут оказать существенную помощь в уточнении патогенеза болезни, поиске и тестировании новых вариантов терапии. Для этого необходимо как можно более точное имитирование процесса развития заболевания, что не всегда достигается на трансгенных животных. При стереотаксической операции использование неингаляционной анестезии затруднительно ввиду специфики фиксации животного на раме стереотаксического манипулятора. Использование газовой анестезии в данном случае будет сопряжено с покупкой специального дополнительного оборудования, помимо самой установки для неингаляционной анестезии, кроме того, ингаляционный наркоз не показан при внутричерепных вмешательствах, поскольку потенцирует развитие отека мозга. Вот почему востребованы химические модели с интрацеребральным введением токсина, в которых важен способ анестезии.

Целью работы было подтвердить целесообразность и безопасность применения «ксила-золетилового» наркоза в выбранной дозировке при стереотаксической хирургии.

Работу проводили на 10 крысах-самцах линии Вистар, которым до операции, во время и после выхода из наркоза проводили регистрацию физиологических показателей на полиграфе ВЮПАК МР-150, а также измеряли уровень глюкозы крови и температуру.

Было показано, что на всех этапах исследования регистрируемые показатели оставались в пределах установленной нормы.

Применение «ксила-золетилового» наркоза в выбранной дозировке является оптимальным при проведении стереотаксических операций (1 табл., библ.: 14 ист.).

Ключевые слова: амилоид; биомодель; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; крысы линии Вистар; наркоз; стереотаксическая операция.

Как цитировать:

Ставровская А.В., Гущина А.С. Стереотаксические операции при моделировании болезни Альцгеймера: опыт применения «ксила-золетилового» наркоза // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 102–107.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Alzheimer's disease is a neurodegenerative, socially significant disease characterized by progressive neuronal death, accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, deficiency of cholinergic transmission and, as a consequence, impaired cognitive functions. To date, there is no cure for this disease. Animal models can be of significant help in clarifying the pathogenesis of the disease, and in the search and testing of new therapies. This requires the most accurate imitation of the disease stages, which is not always achieved in transgenic animals. In stereotaxic surgery, the use of non-inhalation anesthesia is difficult due to the specifics of fixing the animal on the frame of the stereotaxic manipulator. The use of gas anesthesia in this case will be associated with the purchase of special additional equipment, in addition to the installation for non-inhalation anesthesia itself, in addition, inhalation anesthesia is not indicated for intracranial interventions, since it potentiates the development of cerebral edema. Which is why chemical models with intracerebral toxin injection are needed, in which the choice of anesthesia plays an important role.

The aim of the work was to confirm the feasibility and safety of using "xylo-zoletil" anesthesia in the selected dosage for stereotaxic surgery.

The work was carried out on 10 male Wistar rats, in which physiological parameters were recorded on a ВЮПАК МР-150 polygraph before surgery, during and after recovery from anesthesia, and blood glucose and temperature were measured.

It was shown that at all stages of the study, the recorded indicators remained within the established norm.

The use of "xylo-zoletil" anesthesia in the selected dosage is the optimal choice for stereotaxic operations (1 table, bibliography: 14 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid; anesthesia; bio model; cognitive impairment; stereotaxic surgery; Wistar rats.

To cite this article:

Stavrovskaya AV, Gushchina AS. Stereotaxic surgeries in modeling Alzheimer's disease: experience with "xylo-zoletil" anesthesia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):102–107.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии и нейробиологии [1, 2]. За последние годы накоплены многочисленные свидетельства взаимосвязи болезни Альцгеймера (БА) и метаболических расстройств [3]. Однако остается неясным, является ли БА непосредственной причиной нарушений углеводного обмена, или ассоциация деменции с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) обусловлена сочетанием БА с классическими факторами риска гипергликемии, такими как избыточная масса тела и возраст пациентов. БА является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием (НДЗ) и приводит к выраженной инвалидизации пациентов. Существующие к настоящему моменту методы лечения не приводят к излечению от БА, а могут лишь облегчить симптомы или замедлить течение заболевания. Вот почему модели НДЗ и, в частности, БА на животных являются неизбежным этапом изучения патогенеза заболевания и ценным инструментом в создании и тестировании новых терапевтических подходов к лечению [4]. Такие модели должны имитировать как можно больше патологических процессов, наблюдаемых при развитии БА у человека. Кроме этого, анимальная модель должна иметь стадийность прогрессирования, которой нет в трансгенных моделях БА, но есть в химических (токсических) моделях [5]. Для получения химических моделей БА проводятся стереотаксические операции на мозге лабораторных животных, чаще всего крыс, во время которых в определенные структуры мозга вводятся токсические агенты, например, стрептозоцин или фрагмент А β (25-35).

После принятия в Российской Федерации принципов биоэтики, рекомендованных в GLP-руководстве (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 г. № 267), остро встал вопрос безопасного и качественного обезболивания биомоделей [6]. В зависимости от дизайна эксперимента и специфики самой операции необходимо подбирать адекватное анестезиологическое пособие или вещества для местной анестезии, или сочетание препаратов для местной и общей анестезии. Однако в исследованиях, использующих анимальные модели НДЗ, полученные при проведении стереотаксических операций на мозге, необходимо учитывать также возможность влияния самих препаратов для наркоза на процесс и результат моделирования. Особенность моделирования БА состоит в том, что токсические вещества могут вводиться в различные области мозга, значительно различающиеся по пространственному расположению и этом случае особенно важно минимизировать влияние дополнительных факторов.

В нашей лаборатории для хирургических манипуляций на мозге экспериментальных животных мы используем сочетание двух препаратов для инъекционной анестезии, которые отвечают требованиям к глубине и продолжительности наркоза, миорелаксации и аналгезии, а именно «Золетил» (телазол (тилетамин+золазепам), Virbac, Франция) и «Ксила» (ксилазин *Interchemie werken «De Adelaar» B.V.*, Нидерланды).

Цель работы — подтвердить целесообразность и безопасность применения «ксила-золетилового» наркоза при моделировании нейродегенеративных заболеваний, в частности БА, с использованием стереотаксической хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на крысах-самцах линии Вистар ($n = 10$), весом от 300 до 500 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, с неограниченным доступом к пище и воде, при 12-часовом световом режиме.

Для выявления влияния «ксила-золетилового» наркоза на состояние экспериментальных животных во время и после проведения хирургических манипуляций, были проведены «ложные» операции, включающие введение в наркоз, размещение животных на раме стереотаксического манипулятора, разрез скальпа и подготовку операционного поля, просверливание трепанационных отверстий в черепе для доступа к полю СА1 гиппокампа или ядрам Мейнерта в соответствии с координатами атласа мозга крыс, интрацеребральное введение физиологического раствора, ушивание раны.

Препарат «Золетил 100» использовали в дозе 3 мг/100 г, препарат «Ксила» в дозе 3 мг/кг. Препараты вводили внутримышечно. За 10–15 мин до введения проводили премедикацию атропином в дозе 0,04 мг/кг подкожно. Наркозный сон наступал через 5–7 мин после введения препаратов. Наркоз верифицировали по отсутствию реакции на болевой раздражитель. Длительность наркозного сна составляла от 1,5 до 2 часов, что полностью отвечало требованиям для проведения стереотаксической операции и ушивания операционной раны.

Регистрацию физиологических показателей у экспериментальных крыс проводили на полиграфе «БИОРАСК МР-150» (США) непрерывно, начиная с момента подготовки к наркозу и заканчивая через час после введения в наркоз, когда животное было освобождено из держателей стереотаксиса. Регистрировали следующие показатели: процент оксигенации крови (SpO_2), частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, артериальное давление. Концентрацию глюкозы в цельной крови из хвостовой вены измеряли с помощью глюкометра «Акку-Чек Перформа» (*Roche Diabetes Care Inc.*,

США), электрохимическим методом. Температуру тела измеряли ректальным термометром.

При размещении животных в стереотаксисе необходимо помещать прокладку между животным и рабочей поверхностью (матерчатое полотенце, ватно-марлевый матрас и т. п.), чтобы избежать переохлаждения во время и после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обездвиживание отмечалось в среднем через 2'57" после введения наркоза, отсутствие глубокой болевой чувствительности (ГБЧ) — через 6'38", первое подрагивание — через 01 ч 23 мин, движение ушами — через 01 ч 29 мин, движение головой, носом и усами — через 117 мин, моргание — через 125 мин.

Уровень глюкозы в крови до введения в наркоз — $5,5 \pm 0,73$ ммоль/л, через 2,5 ч — $16,3 \pm 3,20$ ммоль/л, через 4 ч — $12,4 \pm 1,82$ ммоль/л.

Хотя определить температуру у грызунов затруднительно, нами было сделано несколько замеров: температура тела до введения в наркоз — $37,1 \pm 0,3$ °С, через час — $35,6 \pm 0,2$ °С, через 2,5 ч — $36,0 \pm 0,3$ °С.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно около 100 млн млекопитающих привлекаются к научным экспериментам. Результаты таких исследований имеют решающее значение для разработки методов диагностики, своевременного выявления и предотвращения нежелательных по-

следствий применения новой методики лечения заболеваний или лекарственного средства [7, 8]. Несмотря на то, что проведение испытаний на лабораторных животных сталкивается с огромным количеством этических вопросов, они необходимы, поскольку моделирование некоторых процессов математически невозможно. Моделирование НДЗ на животных — неотъемлемая часть этой стратегии, и многие модели создаются путем интрацеребрального введения нейротоксинов во время хирургической операции, подразумевающей использование адекватной анестезии.

В зависимости от пути введения наркотических средств общая анестезия подразделяется на ингаляционную (анестетик поступает в организм через дыхательные пути) и неингаляционную (анестетик поступает в организм минуя дыхательные пути), а также комбинированную. Оба вида общей анестезии имеют свои преимущества и недостатки, и должны подбираться в зависимости от условий эксперимента. Безусловно, у ингаляционного наркоза имеется ряд преимуществ, а именно точный контроль за глубиной и продолжительностью наркоза, быстрое пробуждение, универсальность, т. е. возможность использовать на разных видах животных. Однако не следует забывать, что большинство ингаляционных анестетиков не оказывают обезболивающего эффекта, поэтому проведение операций сопряжено с дополнительным применением анальгетиков или инъекционных анестетиков.

При стереотаксической операции использование неингаляционной анестезии затруднительно ввиду специфики фиксации животного на раме сте-

Таблица

Физиологические показатели модельных крыс при проведении стереотаксической операции

Показатели/этапы	Оксигенация, %	ЧСС, удар/мин	ЧДД, ДД/мин	Давление, мм рт.ст.
1	$98,34 \pm 1,31$	$375,23 \pm 5,65$	$93,89 \pm 28,01$	$94,69 \pm 7,55$
2	$89,87 \pm 2,03$	$318,18 \pm 1,24$	$141,3 \pm 51,22$	$73,00 \pm 8,17$
3	$83,97 \pm 0,04$	$271,86 \pm 0,21$	$168,15 \pm 30,58$	$69,72 \pm 8,09$
4	$96,34 \pm 0,06$	$226,57 \pm 0,61$	$146,11 \pm 49,04$	$71,74 \pm 9,56$
5	$95,87 \pm 0,11$	$243,55 \pm 1,39$	$153,45 \pm 50,25$	$97,75 \pm 10,18$
6	$86,22 \pm 0,20$	$263,33 \pm 8,95$	$109,78 \pm 34,34$	$80,87 \pm 9,73$
7	$98,6 \pm 0,09$	$271,82 \pm 1,19$	$152,58 \pm 34,15$	$79,11 \pm 8,07$
8	$97,24 \pm 0,45$	$337,31 \pm 0,91$	$92,62 \pm 6,45$	$62,69 \pm 12,83$
9	$89,91 \pm 0,05$	$152,83 \pm 7,27$	$78,05 \pm 16,38$	$72,81 \pm 11,35$

Примечание. Результаты представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. 1 — до введения в наркоз, 2 — через 5 мин, 3 — фиксация в держателях стереотаксиса, 4 — разрез скальпа, 5 — сверление черепа, 6 — ушивание, 7 — после извлечения из стереотаксиса, 8 — первые шевеления, 9 — через час после введения в наркоз.

реотаксического манипулятора. Использование газовой анестезии в данном случае будет сопряжено с покупкой специального дополнительного оборудования, помимо самой установки для неингаляционной анестезии, кроме того, ингаляционный наркоз не показан при внутричерепных вмешательствах, поскольку потенцирует развитие отека мозга [9].

Это объясняет предпочтительность использования в стереотаксической хирургии инъекционной анестезии и препаратов, которые отвечают требованиям к глубине и продолжительности наркоза, миорелаксации и анальгезии.

В литературе встречаются данные о применении пропофола (пропован, диприван, анестефол 1%) в качестве вещества для общей анестезии. У данного препарата есть такие преимущества, как быстрая индукция анестезии, поддержание необходимой глубины наркоза, быстрый выход из наркозного сна. Однако следует помнить, что пропофол обладает выраженным гипнотическим, но слабым анальгетическим действием, поэтому применение пропофола при длительных и болезненных операциях обязательно должно быть дополнено одновременным введением либо местноанестезирующих средств, либо анальгетических препаратов [10]. Также использование пропофола на лабораторных крысах затрудняется необходимостью его внутривенного введения. Осуществление вводного наркоза и поддержание необходимой его глубины на протяжении всей операции подразумевает постановку внутривенного катетера, а это крайне затруднительная манипуляция ввиду проблем с венозным доступом у крыс, требующая при этом отточенного навыка со стороны экспериментатора. При этом поддержание необходимой глубины наркоза сопряжено с применением дополнительного оборудования, такого как инфузомат (инфузионный насос) или шприцевого дозатора для того, чтобы экспериментатор не отвлекался во время операции на введение поддерживающих доз пропофола.

На сегодняшний день для неингаляционного наркоза чаще всего применяют сочетание «Золетила» и «Ксилы», либо аналогов, содержащих в качестве действующего вещества ксилазина гидрохлорид в дозе 20 мг/мл («Рометар», «КсилаВет», «Ксиланит»). «Золетил» представляет собой комбинацию 2 действующих веществ — тилетамина, диссоциативного анестетика, и золазепам, одного из препаратов последнего поколения бензодиазепинового ряда, представленных в соотношении 1 : 1.

«Золетил» — один из самых безопасных препаратов для неингаляционной анестезии грызунов. Он практически не угнетает дыхание, слабо влияет на сердечную деятельность и обеспечивает плавный вход в наркоз. Безопасность этого препарата подтверждается тем, что летальная доза (ЛД50) зо-

летила для грызунов составляет 200 мг/кг, в то время как его дозы для общей анестезии обычно не превышает 50 мг/кг. Препарат прост в применении и в обычных случаях не требует премедикации.

В некоторых работах описано применение препарата «Золетил 100» в режиме мононаркоза [11]. Однако применение золетила в чистом виде, по нашему опыту, не обеспечивает должной миорелаксации, увеличивает время наступления наркозного сна и требует большей дозы препарата для обеспечения адекватной анестезии, что может обуславливать появление нежелательных побочных реакций.

Также в литературных источниках упоминается применение препарата «Золетил 100» в режиме мононаркоза и внутривенном введении [11, 12]. Нами также была воспроизведена данная схема анестезии, однако выяснилось, что такой способ не обеспечивает даже полного обездвиживания животного в течение 40 мин после введения препарата.

«Ксила» (ксилазин) относится к группе седативных средств с миорелаксирующим действием. В зависимости от дозы ксилазин обладает успокаивающим, болеутоляющим, обезболивающим и миорелаксирующим действиями. Механизм действия препарата заключается в стимуляции центральных пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, что приводит к уменьшению выделения норадреналина и его стимулирующего действия на центральную нервную систему. В редких случаях при использовании ксилазина может возникать апноэ, хотя грызуны, в отличие от многих млекопитающих, достаточно устойчивы к гипоксии [13]. При добавлении к препарату «Золетил 100» «Ксила» приносит ощутимую пользу, обеспечивая, с одной стороны, нужную степень миорелаксации и улучшая качество наркоза, с другой стороны — позволяет значительно снизить расход золетила.

На основании данных лабораторных журналов в период с 2015 по 2020 гг. нами было прооперировано с целью моделирования НДЗ 532 крысы линии Вистар, в том числе 124 крысы как биомодели БА. В экспериментах использовались самцы, возрастом от 2 до 6 мес. За весь период использования сочетания препаратов «Золетил 100» и «Ксила» не было зарегистрировано ни одного случая гибели животного от остановки дыхания или прекращения сердечной деятельности. Из всех животных, прооперированных при выбранном сочетании препаратов, погибло 5, что было связано, возможно, с действием нейротоксинов, которые использовали для моделирования. Вскрытие животных не проводили.

Таким образом, использование комбинированного «ксила-золетилового» наркоза позволяет обеспечить длительный и глубокий наркозный сон, требуемую анальгезию и миорелаксацию, а также сохранение физиологических показателей на всем

протяжении хирургического вмешательства в пределах установленных норм [14].

Кроме этого, описанный способ анестезии не требует дополнительного оборудования, внутримышечное введение удобно для экспериментатора, и, что немаловажно, оба препарата легкодоступны и не требуют строгой отчетности.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированный «ксила-зоветиловый» наркоз является оптимальным для использования во время стереотаксических операций по моделированию НДЗ, в том числе болезни Альцгеймера;
2. используемая дозировка препаратов является оптимальной для обеспечения глубины и продолжительности наркозного сна и плавного выхода из наркоза;
3. описанный способ анестезии оказывает минимальное влияние на физиологические показатели экспериментальных животных во время хирургических операций на мозге.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. Thomas B., Beal M.F. Parkinson's disease // *Hum. Mol. Genet.* 2007. Vol. 16. P. 183–194. DOI: 10.1093/hmg/ddm159
3. Thomas A.L., Alarcon P.C., Divanovic S. et al., Implications of Inflammatory States on Dysfunctional Immune Responses in Aging and Obesity // *Front. Aging.* 2021. Vol. 2. P. 732414. DOI: 10.3389/fragi.2021.732414
4. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn P.M., ed. *Sourcebook of Models for Biomedical Research.* Totowa: Humana Press; 2008. P. 15–20. DOI: 10.1007/978-1-59745-285-4_1
5. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse) // *Mol. Neurobiol.* 2013. Vol. 47, No. 2. P. 711–725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5
6. Смирнова А.В., Лагутина Л.Д., Трубицына И.Е., и др. Особенности проведения анестезии у крыс при полостных

операциях // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2012. № 5. С. 62–65.

7. Мохов Е.М., Кадыков В.А., Морозов А.М., и др. О возможности использования лабораторных животных в экспериментальной хирургии // *Хирургическая практика* 2018. № 2. С. 33–38. DOI: 10.17238/issn2223-2427.2018.2.33-38
8. Коробейникова Е.П., Комарова Е.Ф. Лабораторные животные — биомодели и тест-системы в фундаментальных и доклинических экспериментах в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (НЛП/GLP) // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016. № 1. С.30–36.
9. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Зоветил-Ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований/* 2015. Т. 5. № 1. С. 56–57.
10. Bley R., Roos M., Price J. Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2007. Vol. 231, No. 9. P.1 347–1353. DOI: 10.2460/javma.231.9.1347
11. Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. Сравнительная характеристика и возможность использования наркотизирующих препаратов «Зоветил 100» и «диэтиловый эфир» при проведении операций по вживлению ЭЭГ-электродов на крысах // *Биомедицина.* 2011. № 1. С. 84–89.
12. Савенко И.А., Усманский Ю.В., Ивашев М.Н., и др. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии // *Фундаментальные исследования.* 2012. Т. 5. № 2. С. 422–425.
13. Семакова А.П., Германчук В.Г., Рогожин В.В., и др. Анестезия лабораторных животных в производстве диагностических и профилактических биомедицинских препаратов // *Инфекция и иммунитет.* 2020. Т. 10, № 1. С.83–89. DOI: 10.15789/2220-7619-AOL-810
14. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.* М.: Медицина, 2000.

REFERENCES

1. Illarioshkin SN. *Brain conformational diseases.* Moscow: Yanus-K Publisher; 2003. (In Russ.)
2. Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2007.16:183–194. DOI: 10.1093/hmg/ddm159
3. Thomas AL, Alarcon PC, Divanovic S, et al. Implications of Inflammatory States on Dysfunctional Immune Responses in Aging and Obesity. *Front Aging.* 2021;2:732414. DOI: 10.3389/fragi.2021.732414
4. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn PM, ed. *Sourcebook of Models for Biomedical Research.* Totowa: Humana Press; 2008:15–20. DOI:10.1007/978-1-59745-285-4_1
5. Chen Y, Liang Z, Blanchard J, et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol.* 2013;47(2):711–725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5
6. Smirnova AV, Lagutina LD, Trubitsyna IE, et al. Features of anesthesia in rats during abdominal operations. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2012;5: 62–65. (In Russ.)
7. Mokhov EM., Kadykov VA., Morozov AM, et al. About the possibility of using laboratory animals in experimental surgery. *Surgical practice.* 2018;(2):33–38. (In Russ.) DOI: 10.17238/issn2223-2427.2018.2.33-38
8. Korobeynikova EP., Komarova EF. Laboratory animals - biomodels and test systems in fundamental and preclinical

- experiments in accordance with the standards of good laboratory practice (NLP/GLP). *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2016, 1: 30–36. (In Russ.)
9. Kadomtsev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG. Zoletil-Xylazine anesthesia in experiments in rats. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;5(1):56–57. (In Russ.)
 10. Bley R, Roos M, Price J. Clinical assessment of repeated propofol-associated anesthesia in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2007;231(9):1347–1353. DOI: 10.2460/javma.231.9.1347
 11. Fokin YuV, Sakharov DS. Comparative characteristics and the possibility of using anesthesia drugs “Zoletil 100” and “diethyl ether” during operations on implantation of EEG electrodes in rats. *Biomeditsina*. 2011;(1):84–89 (In Russ.)
 12. Savenko IA., Usmanskiy YuV., Ivashev MN, et al. Possibility of using a veterinary drug in experimental pharmacology. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012;5(2): 422–425. (In Russ.)
 13. Semakova AP, Germanchuk VG, Rogozhin, et al. Anesthesia of laboratory animals in manufacturing of diagnostic and preventive biomedicines. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(1):83–89. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-AOL-810
 14. Nazarenko GI, Kishkun AA. Clinical evaluation of laboratory results. Moscow: Meditsina Publisher; 2000. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

* **Алла Вадимовна Ставровская**, канд. биол. наук; адрес: 105064, Россия, Москва, переулок Обуха, 5, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8689-0934; eLibrary SPIN: 8013-7362; Web of Science Research ID: C-7098-2012; Scopus author ID: 8322296500; e-mail: alla_stav@mail.ru

Анастасия Сергеевна Гущина; ORCID: 000-0003-3026-0279; eLibrary SPIN: 4017-5024; Web of Science Research ID: ABA-4651-2021; Scopus author ID: 57200116939; e-mail: anastaisha-2015@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Alla V. Stavrovskaya**, Ph.D.(Physiology); adress: 5, bld. 2, Obukha lane, Moscow, 105064, Russia; ORCID: 0000-0002-8689-0934; eLibrary SPIN: 8013-7362; Web of Science Research ID: C-7098-2012; Scopus author ID: 8322296500; e-mail: alla_stav@mail.ru

Anastasia S. Gushchina; ORCID: 000-0003-3026-0279; eLibrary SPIN: 4017-5024; Web of Science Research ID: ABA-4651-2021; Scopus author ID: 57200116939; e-mail: anastaisha-2015@mail.ru

СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЗАЩИТА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОРОКОВ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

© Н.В. Цыган¹, А.В. Рябцев^{1, 2}, Р.В. Андреев¹, С.В. Коломенцев¹, С.Н. Янишевский^{1, 3}, А.С. Пелешок¹, А.И. Любимов¹, И.В. Литвиненко¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

THE STRUCTURE OF POSTOPERATIVE CEREBRAL DYSFUNCTION AND BRAIN PROTECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF AORTIC VALVE DISEASE

© Nikolay V. Tsygan¹, Aleksandr V. Ryabtsev^{1, 2}, Ruslan V. Andreev¹, Sergey V. Kolomentsev¹, Stanislav N. Yanishevskiy^{1, 3}, Andrey S. Peleshok¹, Aleksandr I. Lyubimov¹, Igor V. Litvinenko¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² B.P. Konstantinov Saint Petersburg Institute for Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia;

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Цель: установить структуру послеоперационной мозговой дисфункции у пациентов после плановых операций хирургической коррекции пороков аортального клапана в условиях искусственного кровообращения и оценить эффективность послеоперационного применения лекарственного препарата меглюмина натрия сукцината для защиты головного мозга и профилактики клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции.

Материалы и методы. Нами обследованы 98 пациентов (80 мужчин и 18 женщин) в возрасте 63 лет [56; 72], которым было выполнено плановое хирургическое лечение пороков аортального клапана в условиях полного и параллельного искусственного кровообращения, нормотермии, общей комбинированной многокомпонентной анестезии с искусственной вентиляцией легких. В зависимости от вида послеоперационной церебропротекции пациенты были разделены на две группы — «Базовая терапия» ($n = 82$) и «Церебропротекция» ($n = 16$). Все пациенты в периоперационном периоде получали стандартную медикаментозную терапию по поводу приобретенной патологии клапанов сердца, симптоматическое лечение. Пациенты в группе «Церебропротекция» дополнительно в послеоперационном периоде получали 1,5 % раствор меглюмина натрия сукцината.

Результаты. Частота послеоперационной мозговой дисфункции, а также ее клинических типов в исследуемых группах не отличалась ($p > 0,05$). Наиболее часто диагностированным клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции были отсроченные когнитивные нарушения. Послеоперационный инсульт был диагностирован у 2 пациентов (2,4 %) только в группе «Базовая терапия». Средняя продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в группе «Церебропротекция» была достоверно меньше, чем в группе «Базовая терапия» (4 [3; 5] дня и 1,5 [1,25; 1,75] дня соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Хирургическое лечение пороков аортального клапана характеризуется высокой частотой развития послеоперационной мозговой дисфункции — почти у половины пациентов. Результаты исследования позволяют предполагать эффективность послеоперационного применения меглюмина натрия сукцината для защиты головного мозга при хирургической коррекции пороков аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. (1 рис., 3 табл., библ.: 24 ист.).

Ключевые слова: ангионеврология; отсроченные когнитивные нарушения; периоперационный инсульт; послеоперационная мозговая дисфункция; послеоперационный период; протезирование аортального клапана; ранняя соматоневрология; симптоматический делирий.

AIM: to establish the structure of postoperative cerebral dysfunction in patients after aortic valve bypass surgery and to evaluate the effectiveness of the postoperative use of meglumine sodium succinate to protect the brain and prevent clinical types of postoperative cerebral dysfunction.

MATERIALS AND METHODS: We examined 98 patients (80 men and 18 women) aged 63 years [56; 72], who underwent elective aortic valve surgery with complete and parallel cardiopulmonary bypass, normothermia, and general combined multi-component anesthesia with mechanical ventilation. Depending on the type of postoperative cerebroprotection, the patients were divided into two groups — “Basic therapy” ($n = 82$) and “Cerebroprotection” ($n = 16$). All patients in the perioperative period received standard drug therapy for acquired heart valve pathology, symptomatic treatment. Patients in the “Cerebroprotection” group additionally received the 1.5 % solution of meglumine sodium succinate in the postoperative period.

RESULTS: The incidence of postoperative cerebral dysfunction, as well as its clinical types, did not differ in the study groups ($p > 0.05$). The most commonly diagnosed clinical type of postoperative brain dysfunction was deferred cognitive impairment. Postoperative stroke was diagnosed in 2 patients (2.4 %) in the “Basic therapy” group only. The duration of symptomatic delirium in the early postoperative period in the “Cerebroprotection” group was less than in the “Basic therapy” group (4 [3; 5] days versus 1.5 [1.25; 1.75] days, $p < 0.001$).

CONCLUSION: Aortic valve surgery is characterized by the high incidence of postoperative cerebral dysfunction — in almost half of patients. The results of the study suggest the effectiveness of postoperative use of meglumine sodium succinate to protect the brain during aortic valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass (1 figure, 3 tables, bibliography: 24 refs).

Keywords: angioneurology; aortic valve replacement; deferred cognitive impairment; early postoperative period; perioperative stroke; postoperative cerebral dysfunction; somatoneurology; symptomatic delirium.

Как цитировать:

Цыган Н.В., Рябцев А.В., Андреев Р.В., Коломенцев С.В., Янишевский С.Н., Пелешок А.С., Любимов А.И., Литвиненко И.В. Структура послеоперационной мозговой дисфункции и защита головного мозга при хирургическом лечении пороков аортального клапана // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 108–114.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

To cite this article:

Tsygan NV, Ryabtsev AV, Andreev RV, Kolomentsev SV, Yanishevskiy SN, Peleshok AS, Lyubimov AI, Litvinenko IV. The structure of postoperative cerebral dysfunction and brain protection in the surgical treatment of aortic valve disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):108–114.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Приобретенные пороки сердца — одна из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц моложе 40 лет [1]. Основная причина развития пороков сердца у жителей развитых стран является дегенеративное поражение и кальцификация клапана аорты. В исследовании «Euro Heart Survey on VHD» было показано, что удельный вес поражения аортального клапана составил 44,3 % случаев патологии клапанов, в том числе его стеноз — 33,9 % [2]. По данным метаанализа 7 исследований, проведенных в экономически развитых странах и включавших 9723 человека в возрасте старше 75 лет, распространенность аортального стеноза составила 12,4 %, а распространенность тяжелого аортального стеноза — 3,4 % [3]. Естественное течение аортального стеноза может сопровождаться длительным периодом с минимальными клиническими проявлениями, однако по мере их появления (стенокардия, синкопе, сердечная недостаточность) прогноз развития заболевания становится неблагоприятным — при отсутствии хирургического лечения средняя продолжительность жизни составляет от 2 до 5 лет, а также существенно повышается риск внезапной смерти [4]. Стоит отметить, что двенадцатилетняя выживаемость после хирургического лечения приобретенных пороков аортального клапана составляет 70 %, а в отсутствии такового при естественном течении заболевания — лишь 10% [5]. В современной кардиохирургической практике протезирование аортального клапана считается основным методом лечения стеноза аортального клапана, а частота его выполнения стабильно увеличивается во всем мире более 10 лет [6–8].

В 2010–2013 гг. в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова и Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете были проведены взаимодополняющие экспериментальные и клинические исследования, результаты которых позволили разработать концепцию послеоперационной мозговой дисфункции, определить патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообра-

щения, а также патогенетически обосновать соответствующие им клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции:

- периоперационный инсульт;
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода;
- отсроченные когнитивные нарушения.

Последующие исследования по проблеме послеоперационной мозговой дисфункции в хирургии позволили расширить представление о факторах, влияющих на состояние головного мозга при хирургических операциях [9] (рисунок).

Послеоперационная мозговая дисфункция — это изменение структурного и функционального состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, возникающее в хирургической практике в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде, проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений функций нервной системы [10]. К наиболее значимым факторам интраоперационного нарушения церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения относят церебральную гипоперфузию и церебральную (прежде всего кардиocereбральную) эмболию. В качестве дополнительных факторов нарушения церебральной гемодинамики, способствующих повреждению головного мозга, рассматривают непульсирующий характер мозгового кровотока, нарушение его ауторегуляции, артериовенозный дисбаланс, ишемическое и реперфузионное повреждение, системный воспалительный ответ, повреждение и влияние провоспалительных цитокинов на гематоэнцефалического барьера [11–14]. По данным литературы частота клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции представлена следующим образом:

- периоперационный инсульт — 1–9 % (периоперационный асимптомный инфаркт мозга — 58–100 %);
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода — 7–52 %;
- отсроченные когнитивные нарушения — 10–80 % [11, 15–20].



Рисунок. Функциональное состояние головного мозга при хирургических операциях (цит. по: [9])

Также целесообразно отметить, что периоперационный инсульт относится к внутригоспитальным инсультам, характеризующийся определенными трудностями диагностики и особенностями лечения [21].

Одним из наиболее актуальных направлений изучения послеоперационной мозговой дисфункции является поиск фармакологических способов защиты головного мозга. Меглюмина натрия сукцинат обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы в клетках, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает энергетический потенциал клеток. Положительные эффекты меглюмина натрия сукцината изучены при ряде патологических состояний, в том числе в кардиохирургии [22, 23].

Цель — установить структуру послеоперационной мозговой дисфункции у пациентов после плановых операций хирургической коррекции пороков аортального клапана в условиях искусственного кровообращения и оценить эффективность послеоперационного применения лекарственного препарата меглюмина натрия сукцината для защиты головного мозга и профилактики клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 98 пациентов (80 мужчин и 18 женщин) в возрасте 63 лет [56; 72], которым было выполнено плановое хирургическое лечение пороков аортального клапана в условиях полного и параллельного искусственного кровообращения,

нормотермии, общей комбинированной многокомпонентной анестезии с искусственной вентиляцией легких. В зависимости от вида послеоперационной церебропротекции пациенты были разделены на две группы — «Базовая терапия» ($n = 82$) и «Церебропротекция» ($n = 16$). Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Все пациенты в периоперационном периоде получали стандартное медикаментозное лечение по поводу приобретенной патологии клапанов сердца (антиагреганты или антикоагулянты, антигипертензивные средства, при необходимости — антиангинальные, антиаритмические и антибактериальные препараты), симптоматическое лечение. Пациенты в группе «Церебропротекция» дополнительно в послеоперационном периоде получали 1,5 % раствор меглюмина натрия сукцината по схеме: утром (после еды) внутривенно инфузатом со скоростью введения 1–2 мл в минуту, при невозможности — капельно, со скоростью до 90 капель/мин

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Параметр	Группы	
	«Базовая терапия» ($n = 82$)	«Церебропротекция» ($n = 16$)
Количество пациентов мужского пола, n (%)	67 (81,7 %)	13 (81,3 %)
Количество пациентов женского пола, n (%)	15 (18,3 %)	3 (18,7 %)
Возраст (медиана [Q_{25} ; Q_{75}]), годы	63 [57; 72]	64 [52; 76]

(1–4,5 мл/мин) — 250 мл; начало на следующий день после хирургической операции, курсовое применение в течение 5 дней.

Для диагностики послеоперационной мозговой дисфункции всем пациентам выполняли комплексное периоперационное обследование:

- оценку неврологического статуса по шкале NIHSS (англ. National Institutes of Health Stroke Scale) за 2–3 сут до и через 3 сут после операции (при выявлении клинических признаков периоперационного мозгового инсульта проводили компьютерную томографию головы);
- оценку спутанности сознания методом САМ (англ. Confusion Assessment Method) в раннем послеоперационном периоде (при выявлении признаков симптоматического делирия раннего послеоперационного периода проводилась консультация психиатра для подтверждения диагноза);
- нейропсихологическое тестирование по шкале МоСА и батарее лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery, FAB), оценку по шкале HADS (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale) за 2–3 сут до и через 7–10 сут после операции.

В ходе статистического анализа полученных данных применяли описание количественных признаков с использованием медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей ($[Q_{25}; Q_{75}]$); оценку статистической значимости различий количественных показателей в независимых выборках с использованием *U*-теста Манна–Уитни; проверку гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот и использования критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (метод максимального правдоподобия), в случаях его неустойчивости применяли двусторонний точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были однородны по данным неврологического и нейропсихологического обследования пациентов в предоперационном периоде, а также по условиям выполнения хирургических операций. Частота послеоперационной мозговой дисфункции, а также ее клинических типов в исследуемых группах статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) (табл. 2). Наиболее часто диагностированным клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции были отсроченные когнитивные нарушения. Послеоперационный мозговой инсульт выявлен у 2 пациентов (2,4 %) только в группе «Базовая терапия».

Продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в группе

«Церебропротекция» была достоверно меньше, чем в группе «Базовая терапия» (табл. 3).

Таблица 2

Частота послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов в исследуемых группах

Параметр	Группы		Достоверность различий
	«Базовая терапия» (<i>n</i> = 82)	«Церебропротекция» (<i>n</i> = 16)	
Послеоперационная мозговая дисфункция	37 (45,1 %)	5 (31,3 %)	$p > 0,05$
Острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции:			
периоперационный инсульт	2 (2,4 %)	нет	$p > 0,05$
симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	15 (18,3 %)	2 (12,5 %)	$p > 0,05$
Отсроченные когнитивные нарушения	25 (30,5 %)	4 (25 %)	$p > 0,05$

Таблица 3

Продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в исследуемых группах

Параметр	Группы		Достоверность различий
	«Базовая терапия» (<i>n</i> = 15)	«Церебропротекция» (<i>n</i> = 2)	
Продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (медиана $[Q_{25}; Q_{75}]$, дни)	4 [3; 5]	1,5 [1,25; 1,75]	$p < 0,001$

ВЫВОДЫ

По данным исследования хирургическая коррекция пороков аортального клапана в условиях искусственного кровообращения характеризуется высокой частотой развития послеоперационной мозговой дисфункции — почти у половины пациентов, — что коррелирует с данными литературы.

Периоперационный инсульт был выявлен только у пациентов в группе «Базовая терапия», и наиболее вероятно является следствием кардиоцеребральной эмболии [12, 24]. Отсутствие различий по частоте выявления отсроченных когнитивных нарушений в обеих группах может быть связано со сравнительно небольшим числом наблюдений (ошибка второго рода). Количество случаев симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в группах не имело достоверных различий, однако в группе «Церебропротекция» отмечена его меньшая продолжительность (4 [3; 5] дня и 1,5 [1,25; 1,75] дня), что позволяет предполагать эффективность послеоперационного применения 1,5 % раствор меглюмина натрия сукцината для защиты головного мозга при хирургической коррекции пороков аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, в том числе с учетом возрастных изменений системы гемостаза [25].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов Все авторы внесли существенные вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology* 2014. Vol. 63, No. 22. P. 2438–2488. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.537
- lung B., Baron G., Butchart E.G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // *European Heart Journal* 2003. Vol. 24, No. 13. P. 1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x
- Osnabrugge R.L.J., Mylotte D., Head S.J., et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study // *Journal of the American College of Cardiology* 2013. Vol. 62, No. 11. P. 1002–1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Ross J., Braunwald E. Aortic stenosis // *Circulation* 1968. Vol. 38, No. 1. P. 61–67. DOI: 10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
- Олофинская И.Е., Гончарук Ю.В. Качество жизни больных пожилого возраста после хирургической коррекции аортального порока сердца // *Креативная кардиология*. 2012. Т. 2. С. 13–21.
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы // *Аналитический вестник*. 2015. Т. 597, № 44. С. 9–18.
- Nguyen V., Michel M., Eltchaninoff H., et al. Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France // *Journal of the American College of Cardiology* 2018. Vol. 71, No. 15. P. 1614–1627. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.079
- Mäkikallio T., Jalava M.P., Husso A., et al. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland // *Annals of Medicine* 2019. Vol. 51, No. 3–4. P. 270–279. DOI: 10.1080/07853890.2019.1614657
- Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Китачев К.В., и др. Структура послеоперационной мозговой дисфункции и послеоперационное когнитивное улучшение при реконструктивных операциях на сонных артериях // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3-2. С. 191–194.
- Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., и др. Послеоперационная мозговая дисфункция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 4. С. 34–39. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39
- Hood R., Budd A., Sorond F.A., et al. Peri-operative neurological complications // *Anaesthesia* 2018. Vol. 73, No. 1. P. 67–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.14142>
- Hogue C.W., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices // *Anesthesia and Analgesia* 2006. Vol. 103, No. 1. P. 21–37. DOI: 10.1213/01.ANE.0000220035.82989.79
- Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В., и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108, № 3. С. 90–94.
- Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Frontiers of Medicine*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
- Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2015. Vol. 2015. P. 370612. DOI: 10.1155/2015/370612
- Шиснева Е.В., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Лебедева Е.В. Прогностические критерии развития послеоперационного делирия у кардиохирургических пациентов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014. Т. 7, № 2. С. 69–73.
- Lansky A.J., Messé S.R., Brickman A.M., et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 69, No. 6. P. 679–691. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.045
- Oldham M.A., Vachon J., Yuh D., Lee H.B. Cognitive Outcomes After Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of the American Geriatrics Society* 2018. Vol. 66, No. 12. P. 2327–2334. DOI: 10.1111/jgs.15601
- Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В. и др. Особенности послеоперационной мозговой дисфункции в зависимости от типа и позиции имплантируемого протеза клапана сердца // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 2. С. 18–22. DOI: 10.17116/jnevro201911902118

20. Rao A, Shi S.M., Afilalo J, et al. Physical Performance and Risk of Postoperative Delirium in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement // *Clinical Interventions in Aging*. 2020. Vol. 15. P. 1471–1479. DOI: 10.2147/CIA.S257079
21. Коломенцев С.В., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. и др. Внутригоспитальный ишемический инсульт в военно-медицинских организациях Минобороны России // *Военно-медицинский журнал*. 2021. Т. 342, № 2. С. 31–37.
22. Чистяков И.С., Медведев А.П., Пичугин В.В. Оптимизация послеоперационной медикаментозной терапии инфекционного эндокардита у пациентов с врожденными клапанными пороками сердца // *Хирургия*. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 3. С. 51–55. DOI: 10.17116/hirurgia2016351-55
23. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г. и др. Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы. Монография. Самара: Содружество, 2007.
24. Филимонова П.А., Волкова Л.И., Алашеев А.М., Гричук Е.А. Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. Т. 11, № 1. С. 28–33.
25. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12. DOI 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

REFERENCES

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438–2488. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.537
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231–1243. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x
3. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002–1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
4. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61–67. DOI: 10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
5. Olofinskaya IE, Goncharuk YuV. Quality of life in elderly patients after surgical correction of aortic heart disease. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012;6(2):13–21. (In Russ.)
6. Bokeriya LA, Gudkova RG. Bolezni sistemy krovoobrashcheniya i serdechno-sosudistaya hirurgiya v Rossijskoj Federacii. Sostoyanie i problemy. *Analiticheskij vestnik*. 2015;597(44):9–18. (In Russ.)
7. Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, et al. Implementation of Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1614–1627. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.079
8. Mäkikallio T, Jalava MP, Husso A, et al. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. *Annals of Medicine*. 2019;51(3–4):270–279. DOI: 10.1080/07853890.2019.1614657
9. Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Kitachev KV, et al. The structure of the postoperative cerebral dysfunction and postoperative cognitive improvement after the reconstructive carotid arteries. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(53-2):191–194. (In Russ.)
10. Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, et al. Postoperative cerebral dysfunction. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;117(4):34–39. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39
11. Hood R, Budd A, Sorond FA, et al. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia*. 2018;73(51):67–75. DOI: https://doi.org/10.1111/anae.14142
12. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;103(1):21–37. DOI: 10.1213/01.ANE.0000220035.82989.79
13. Bokeriya LA, Kamchatnov PR, Klyuchnikov IV, et al. Cerebrovascular disorders in patients with coronary artery bypass grafting. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008;3(108):90. (In Russ.)
14. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine*. 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
15. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612. DOI: 10.1155/2015/370612
16. Shishneva EV, Podoksenov YuK, Shipulin VM, Lebedeva EV. Prognostic factors of postoperative delirium development in patients undergoing cardiac surgery. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014;7(2):69–73. (In Russ.)
17. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, et al. Proposed Standardized Neurological Endpoints for Cardiovascular Clinical Trials: An Academic Research Consortium Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):679–691. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.045
18. Oldham MA, Vachon J, Yuh D, Lee HB. Cognitive Outcomes After Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(12):2327–2334. DOI: 10.1111/jgs.15601
19. Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV, et al. Characteristics of postoperative cerebral dysfunction depending on the type and position of the implanted prosthetic heart valve. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;119(2):18–22. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201911902118
20. Rao A, Shi SM, Afilalo J, et al. Physical Performance and Risk of Postoperative Delirium in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *Clinical Interventions in Aging*. 2020;15:1471–1479. DOI: 10.2147/CIA.S257079
21. Kolomentsev SV, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Intrahospital ischemic stroke in the military medical organizations of the Ministry of Defense. *Military Medical Journal*. 2021;342(2):31–37. (In Russ.)
22. Chistyakov IS, Medvedev AP, Pichugin VV. Optimization of postoperative medical therapy of infective endocarditis in patients with congenital valvular heart disease. *Khirurgiya (Mosk)*. 2016;(3):51–55. (In Russ.) DOI: 10.17116/hirurgia2016351-55
23. Polyakov VP, Nikolaevskiy EN, Khubulava GG, et al. *Infektsionnyy endokardit: sovremennoe sostoyaniye problemy*. Monografiya. Samara: Sodruzhestvo Publisher; 2007. (In Russ.)
24. Filimonova PA, Volkova LI, Alasheev AM, Grichuk EA. Nosocomial stroke in cardiac surgery patients. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2017;11(1): 28–3. (In Russ.)
25. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1):9–12. (In Russ.) DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

ОБ АВТОРАХ

***Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

Александр Владимирович Рябцев; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Руслан Валерьевич Андреев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-4845-5368; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: I-4076-2016; e-mail: andreevr82@mail.ru

Сергей Витальевич Коломенцев, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701; Web of Science Researcher ID: G-9852-2017; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Станислав Николаевич Янишевский, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Андрей Степанович Пелешок, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-6977-611X; eLibrary SPIN: 4874-4366; e-mail: aspeleshok@mail.ru

Александр Иванович Любимов, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-7872-9593; eLibrary SPIN: 1118-9920; e-mail: a-dr_lybimov@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

AUTHORS INFO

***Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

Aleksandr V. Ryabtsev, M.D.; ORCID: 0000-0002-3832-2780; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Ruslan V. Andreev, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4845-5368; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: I-4076-2016; e-mail: andreevr82@mail.ru

Sergey V. Kolomentsev, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0002-3756-6214; eLibrary SPIN: 6439-6701; Web of Science Researcher ID: G-9852-2017; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Stanislav N. Yanishevskiy, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Andrey S. Peleshok, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-6977-611X; eLibrary SPIN: 4874-4366; e-mail: aspeleshok@mail.ru

Aleksandr I. Lyubimov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7872-9593; eLibrary SPIN: 1118-9920; e-mail: a-dr_lybimov@mail.ru

Igor V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В.А. Широков¹, Н.Е. Баранцевич², А.С. Шастин³, В.Г. Газимова³

¹Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, Мытищи, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

THE ACUTE STROKE MORBIDITY IN ADULTS IN NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT DURING THE PANDEMIC COVID-19

Vasiliy A. Shirokov¹, Nataliya E. Barantsevich², Alexander S. Shastin³, Venera G. Gazimova³

¹F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Russia;

²V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

В настоящее время растет количество публикаций по влиянию пандемии COVID-19 на смертность и заболеваемость по различным классам заболеваний. Обращается внимание на лидирующее положение цереброваскулярных заболеваний, которые среди причин смертности уступают лишь ишемической болезни сердца. Продолжающаяся пандемия COVID-19 создает сложности для составления статистической отчетности причин смерти, поэтому актуальным становится сравнительное изучение заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Цель: провести сравнительное изучение заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки взрослого населения России, Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Методом сплошного статистического наблюдения проанализированы официальные статистические данные о заболеваемости первичными острыми нарушениями мозгового кровообращения взрослого населения Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербурга. Проведено сравнение заболеваемости за 2015–2019 гг. с 2020 г., связанным с появлением пандемии COVID-19. **Результаты.** В период пандемии COVID-19 произошло существенное снижение первичной заболеваемости инсультом с неуточненной этиологией в Северо-Западного федерального округа на 41 % и г. Санкт-Петербурге на 51,4 %, транзиторными ишемическими атаками в Северо-Западном федеральном округе на 21,8 % и г. Санкт-Петербурге на 31,6 % и геморрагическим инсультом в Северо-Западном федеральном округе на 13,9 % и г. Санкт-Петербурге на 37,8 %. Показатели первичной заболеваемости ишемическим инсультом практически не изменились. Данные сопоставимы с общероссийскими показателями.

Заключение. В период пандемии COVID-19 в Северо-Западном федеральном округе и г. Санкт-Петербурге произошло существенное снижение первичной заболеваемости всеми формами острых нарушения мозгового кровообращения, кроме ишемического инсульта (1 табл., библи.: 7 ист.).

Ключевые слова: ангионеврология; инсульт; COVID-19; острые нарушения мозгового кровообращения; первичная заболеваемость; соматоневрология; пандемия.

Как цитировать:

Широков В.А., Баранцевич Н.Е., Шастин А.С., Газимова В.Г. Заболеваемость взрослого населения Северо-Западного федерального округа острыми нарушениями мозгового кровообращения в период пандемии COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 115–118.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

Currently, there is a growing number of publications on the impact of the COVID-19 pandemic on mortality and morbidity for various classes of diseases. Attention is drawn to the leading position of cerebrovascular diseases, which are second only to coronary heart disease among the causes of death. The on going Pandemic COVID-19 creates difficulties to draw up statistical reporting causes of death. Therefore, a comparative study of the incidence of acute violations of the cerebral circulation becomes relevant.

AIM: Conduct a comparative study of the incidence of acute violations brain circulation, including transient ischemic attacks, the adult population of Russia, the North-West Federal District and Saint Petersburg.

MATERIALS AND METHODS: The method of continuous statistical observation is analyzed by official statistical data on the incidence of primary acute violations brain circulation of the adult population of Saint Petersburg. A comparison of the incidence for 2015–2019 was carried out. Since 2020, associated with the advent of the Pandemic COVID-19.

RESULTS: During the Pandemic of COVID-19, there was a significant reduction in the primary incidence of stroke with unsuspected etiology in the North-West Federal District of 41 % and the city of Saint Petersburg by 51.4 %, transient ischemic attacks in the North-West Federal District of 21.8 % and Saint Petersburg at 31.6 % and hemorrhagic stroke in the North-West Federal District by 13.9 % and Saint Petersburg by 37.8 %. Indicators of the primary incidence of ischemic stroke have practically not changed. These are comparable to all-Russian indicators.

CONCLUSION: During the Pandemic period, COVID-19 in the North-West Federal District and Saint Petersburg there was a significant reduction in the primary morbidity of all forms of acute violations brain circulation, except ischemic stroke. (1 tables, bibliography: 7 refs)

Keywords: acute violations brain circulation; angioneurology; COVID-19; pandemic; primary morbidity; somatoneurology; stroke.

To cite this article:

Shirokov VA, Barantsevich NE, Shastin AS, Gazimova VG. The acute stroke morbidity in adults in North-Western federal district during the pandemic COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):115–118.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время растет количество публикаций по влиянию пандемии COVID-19 на смертность и заболеваемость по различным классам заболеваний [1–3]. Обращается внимание на лидирующее положение цереброваскулярных заболеваний, которые среди причин смертности уступают лишь ишемической болезни сердца [4]. В России на основании проводимого мониторинга отмечено снижение уровней инвалидизации и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) за период 2010–2016 гг., что объясняется реализацией комплекса мероприятий отечественной сосудистой программы. Обращается внимание на проблемы в определении первоначальной причины смерти, что влияет на формирование отчетности. Поэтому получение данных о заболеваемости ОНМК, их сопоставление по различным регионам страны необходимо для более точной оценки в условиях продолжающейся пандемии COVID-19.

Цель исследования — провести сравнительное изучение заболеваемости ОНМК, включая транзиторные ишемические атаки (ТИА), взрослого населения России, Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и г. Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошного статистического наблюдения исследованы официальные статистические данные о заболеваемости первичными ОНМК взрослого населения г. Санкт-Петербурга [5–7]. Методами описательной статистики анализировалась заболеваемость преходящими транзиторными церебральными ишемическими приступами [атаками], внутримозговыми и другими внутричерепными кровоизлияниями, инфарктом мозга и инсультами, не уточненными, как кровоизлияние или инфаркт. Определено изменение показателей 2020 г. относительно среднееголетних показателей за 2015–2019 гг. в целом по Российской Федерации (РФ), по СЗФО, по отдельным субъектам РФ в составе СЗФО. При этом проведено сравнение среднееголетнего уровня (СМУ) «доковидного» периода (2015–2019 гг.) с показателями 2020 г., связанного с появлением COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом по РФ, СЗФО и г. Санкт-Петербургу среди взрослого населения отмечается снижение уровня первичной заболеваемости по всем видам ОНМК, исключая геморрагический инсульт (таблица).

Среди исследованных острых нарушений мозгового кровообращения в 2020 г. самое значительное снижение уровня первичной заболеваемости

Таблица

Первичная заболеваемость взрослого населения Российской Федерации, Северо-Западного федерального округа и города Санкт-Петербурга острыми нарушениями мозгового кровообращения (на 100 000 взрослого населения)

Субъекты Федерации	Среднееголетний уровень первичной заболеваемости 2015–2019 гг.	2020 г.	Изменение уровня 2020 г. к уровню 2015–2019 гг.
Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт			
РФ	29,4	20,2	–31,2
СЗФО	51,6	30,4	–41,1
Санкт-Петербург	74,1	36	–51,4
Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки]			
РФ	49,3	36,3	–26,4
СЗФО	50,3	39,3	–21,8
Санкт-Петербург	35,8	24,5	–31,6
Внутримозговое и другое внутричерепное кровоизлияние			
РФ	42,8	39,0	–8,8
СЗФО	32,9	28,3	–13,9
Санкт-Петербург	12,1	7,5	–37,8
Инфаркт мозга			
РФ	278,4	275,6	–1,0
СЗФО	221,0	221,2	0,1
Санкт-Петербург	96,9	98,9	2,0

взрослого населения целом по РФ по отношению к СМУ 2015–2019 гг. зарегистрировано с диагнозом «Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт». Снижение уровня первичной заболеваемости в г. Санкт-Петербурге по этому показателю значительно превысило общероссийский показатель и показатель в целом по СЗФО. Так СМУ в г. Санкт-Петербурге в 2,5 раза выше, чем целом по России. В СЗФО более высокий СМУ выявлен только в Вологодской области ($115,6^{0}/_{000}$). Следует отметить, что с 2016 г. уровень первичной заболеваемости инсультом, не уточненным, как кровоизлияние или инфаркт, последовательно снижался (с $90,38^{0}/_{0000}$ в 2016 г. до $53,5^{0}/_{0000}$ в 2019 г.).

Снижение уровня первичной заболеваемости взрослого населения преходящими транзиторными церебральными ишемическими приступами [атаками] в г. Санкт-Петербург, также, оказалось более значимым, чем в целом по РФ и еще более значимым, чем в целом по округу. СМУ в г. Санкт-Петербург 1,5 раза ниже, чем в целом по РФ, и в 1,6 раза, но ниже, чем в целом по СЗФО. Более низкий СМУ

выявлен только Псковской области. В 2020 г. в округе более низкий уровень первичной заболеваемости взрослого населения транзиторными ишемическими атаками отмечается уже в трех регионах (Новгородская, Мурманская и Псковская области). И этот показатель в г. Санкт-Петербург с 2016 г. устойчиво снижался (с 40,4⁰/₀₀₀₀ в 2016 г. до 32,7⁰/₀₀₀₀ в 2019 г.).

СМУ первичной заболеваемости взрослого населения внутримозговыми и другими внутричерепными кровоизлияниями в г. Санкт-Петербург оказался в 3,5 ниже, чем в целом по РФ. На фоне достаточно низкого СМУ в г. Санкт-Петербург снижение уровня в 4,3 превысило снижение в целом по стране. Необходимо отметить, что в 2015 г. зарегистрирован нетипично высокий для города уровень (23,4⁰/₀₀₀₀). В последующие годы этот показатель регистрировался в диапазоне 8,3⁰/₀₀₀₀–10,5⁰/₀₀₀₀. В период с 2016 по 2019 гг. только в г. Москва уровень заболеваемости взрослого населения внутримозговыми и другими внутричерепными кровоизлияниями был ниже, чем в г. Санкт-Петербург.

СМУ первичной заболеваемости взрослого населения инфарктом мозга в г. Санкт-Петербург в за 2015–2019 гг. является самым низким в СЗФО (ниже, чем в чем в Псковской области, имеющей самый высокий показатель в округе, в 4,5 раза и в 2,9 раза ниже, чем в целом по РФ). В 2015–2019 гг. первичная заболеваемость взрослого населения инфарктом мозга в г. Санкт-Петербург имела тенденцию к росту (с 88,0⁰/₀₀₀₀ в 2015 г. до 101,7⁰/₀₀₀₀ в 2019 г.). В 2020 г. отмечается рост на 2,0 % относительно СМУ. При этом уровень первичной заболеваемости этой патологией остался самым низким в округе (в 2,8 ниже, чем в целом по РФ и 4,1 раза ниже, чем в Псковской области, имеющей в 2020 году самый высокий показатель в округе)

ВЫВОДЫ

В целом по РФ, СЗФО и г. Санкт-Петербург в условиях пандемии COVID-19 среди взрослого населения отмечается существенное снижение показателей первичной заболеваемости по всем видам ОНМК, исключая геморрагический инсульт.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients // *J. Infect. Public Health*. 2020. Vol. 13, No. 12. P. 1833–1839. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.014
2. Khan M., Adil S.F., Alkhatlan H.Z., et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far // *Molecules*. 2020. Vol. 26, No. 1. P. 39. DOI: 10.3390/molecules26010039
3. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П., и др. COVID-19 и региональная смертность в Российской Федерации // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 7. С. 14–21. DOI: 10.17116/profmed20212407114
4. Скворцова В.И., Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // *Профилактическая медицина*. 2018. Т. 21, № 1. С. 4–10. DOI: 10.17116/profmed20182114-10
5. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть III. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, 2017. 160 с.
6. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2018 году. Статистические материалы. Часть III. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, 2019. 160 с.
7. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, 2021. 164 с.

REFERENCES

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833–1839. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.014
2. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. DOI:10.3390/molecules26010039
3. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. COVID-19 and regional mortality in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021;22(7):14–21. (In Russ.) DOI:10.17116/profmed20212407114
4. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(1):4–10. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed20182114-10

5. Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. *The morbidity of the adult population of Russia in 2016. Statistical materials*. Part III. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya, TSNII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya Publishing House; 2017. 160 p. (In Russ.)
6. Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM et al. *The morbidity of the adult population of Russia in 2018. Statistical materials*. Part III. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya, TSNII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya Publishing House; 2019. 160 p. (In Russ.)
7. Kotova EG, Kobyakova OS, Starodubov VI et al. *The incidence of the adult population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials*. M.: TSNII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya Publishing House; 2021. 164 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Василий Афанасьевич Широков, докт. мед. наук, профессор; 141014, Московская область, г. Мытищи, улица Семашко, д. 2; ORCID: 0000-0002-5308-2025; e-mail: vashirokov@gmail.com

Наталья Евгеньевна Баранцевич; eLibrary SPIN: 3914-4499; Scopus Author ID: 785835; e-mail: natabara@mail.ru

* **Александр Сергеевич Шастин**, канд. мед. наук; адрес: 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Попова, д. 30; ORCID: 0000-0001-8363-5498; e-mail: shastin@ymrc.ru

Венера Габдрахмановна Газимова, канд. мед. наук; адрес: 620014, Россия, Екатеринбург, ул. Попова, д. 30; ORCID: 0000-0003-3591-3726; e-mail: venera@ymrc.ru

AUTHORS INFO

Vasiliy A. Shirokov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 2, Semashko str., Mytishchi, Moscow region, 141014, Russia; ORCID: 0000-0002-5308-2025; e-mail: vashirokov@gmail.com

Natal'ya E. Barantsevich; eLibrary SPIN: 3914-4499; Scopus Author ID: 785835; e-mail: natabara@mail.ru

* **Aleksandr S. Shastin**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 30, Popova str., Yekaterinburg, 620014, Russia; ORCID: 0000-0001-8363-5498; e-mail: shastin@ymrc.ru

Venera G. Gazimova, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 30, Popova str., Yekaterinburg, 620014, Russia; ORCID: 0000-0003-3591-3726; e-mail: venera@ymrc.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КОМПЛЕКС АНТИМОТИВАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ СУИЦИДАЛЬНЫХ НАМЕРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

© Н.И. Шова, В.А. Михайлов, Ю.В. Попов

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

THE COMPLEX OF ANTIMOTIVATIVE FACTORS OF SUICIDAL INTENTIONS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

© Natalia I. Shova, Vladimir A. Mikhailov, Yuriy V. Popov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Суицид является второй ведущей причиной смерти в возрастной группе 15–29-летних во всем мире (ВОЗ, 2016). Неослабевающий интерес исследователей всего мира направлен на изучение факторов, определяющих риск формирования суицидального поведения. Частота суицидов у больных эпилепсией в 4–5 раз выше, чем в общей популяции. Вопрос о причинах для жизни среди данных пациентов остается открытым.

Цель: изучение возможных витальных факторов, препятствующих формированию суицидальных мыслей.

Материалы и методы. В исследование включено 112 больных эпилепсией, проведено комплексное клинико-психологическое и психометрическое обследование. С целью верификации витальных факторов был использован опросник антисуицидальных мотивов. Проведена статистическая обработка.

Результаты. У пациентов с суицидальными мыслями значимость имеют только три антисуицидальных мотива: «мотивы, связанные с детьми», «ответственность перед семьей», а также «мотивы выживания и умения справиться с ситуацией». В группе пациентов без суицидальных идеаций имеют значение: «моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки» и «опасения социального неодобрения», дополнительно к перечисленным выше. Самым слабым витальным мотивом в обеих группах является «опасения относительно совершения самоубийства».

Выводы. Снижение выраженности антисуицидальных мотивов способствует повышению риска суицидального поведения у больных эпилепсией. Наиболее значимыми антисуицидальными факторами являются мотивы, связанные с семьей и уверенность, что пациент сможет справиться со сложной жизненной ситуацией. Наименее значимыми факторами являются страх социального неодобрения и морально-этические установки. (1 рис., 1 табл., библи.: 8 ист.).

Ключевые слова: антивитальные переживания; витальные мотивы; гендер; непсихотические психические расстройства; причины для жизни; суицидальное поведение; эпилепсия.

Как цитировать:

Шова Н.И., Михайлов В.А., Попов Ю.В. Комплекс антимотивационных факторов суицидальных намерений у больных эпилепсией // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 119–123.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.

Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.

Опубликована: 12.11.2021 г.

Suicide is the second leading cause of death in the 15–29-year-old age group globally (WHO, 2016). The unrelenting interest of researchers around the world is aimed at studying the factors that determine the risk of the formation of suicidal behavior. The frequency of suicides in patients with epilepsy is 4–5 times higher than in the general population. The question of the reasons for life among these patients remains open.

AIM: of the study is to determine possible vital factors that prevent the formation of suicidal thoughts.

MATERIALS AND METHODS: The 112 patients with epilepsy were included. Psychological and psychometric examination was carried out. The questionnaire «Reasons for Living Inventory» was used. Statistical processing has been carried out.

RESULTS: In patients with suicidal thoughts, only three anti-suicidal motives are significant: «motives associated with children», «responsibility to the family» as well as «motives for survival and the ability to cope with the situation». In the group of patients without suicidal ideation «moral attitudes contrary to committing a suicidal attempt» and «fear of social disapproval» are important, in addition to those listed above. The weakest vital motive in both groups is «fear of committing suicide».

CONCLUSIONS: A decrease in the severity of antisuicidal motives increases the risk of suicidal behavior in patients with epilepsy. The most significant anti-suicidal factors are family motives and the belief that the patient will be able to cope with a difficult life situation. The least significant factors are fear of social disapproval and moral and ethical attitudes. (1 figure, 1 table, bibliography: 8 refs).

Keywords: antivital experiences; epilepsy; gender; non-psychotic mental disorders; reasons for living; suicidal behavior; vital motives.

To cite this article:

Shova NI, Mikhailov VA, Popov YuV. The complex of antimotivative factors of suicidal intentions in patients with epilepsy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):119–123.

Received: 18.10.2021.

Accepted: 03.11.2021.

Published: 12.11.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия — это хроническое заболевание, поражающее людей всех возрастов, рас и социальных групп с более чем 50-миллионным глобальным распространением [1, 2]. Бремя болезни влияет на от-

ношения с семьей и друзьями, на учебу, работу, досуг, качество жизни. Данные пациенты имеют более высокий риск совершения самоубийства по сравнению с населением в целом, поскольку этому

способствует коморбидное психическое расстройство [3–5].

Различные исследования показали, что больные эпилепсией подвержены более высокому риску возникновения суицидальных мыслей и свершения попыток суицида с предполагаемой распространенностью от 3,3 до 14,3 %, или даже до 35 % [6].

Почти 30 лет назад было высказано предположение, что важной причиной высокого риска самоубийства у людей с эпилепсией может быть социальная дисфункция, а психиатрические расстройства и использование противоэпилептических препаратов играют вторичную роль [7]. На данный момент проблема верификации витальных (антисуицидальных) факторов у больных эпилепсией остается открытым.

Цель исследования — изучение возможных витальных факторов, препятствующих формированию суицидальных мыслей у больных эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 112 больных (54 мужчины и 58 женщин) с установленным диагнозом эпилепсия, возраст респондентов $33,21 \pm 12,25$ лет, на базе отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией. Набор пациентов производился методом сплошной выборки для обеспечения репрезентативности и однородности материала. Пациенты были разделены на две группы. Критерием для разделения стало наличие суицидальных мыслей (в исследование не входили пациенты с суицидальными попытками, а также с самоповреждениями истероидного и/или демонстративного характера): в первую группу вошли пациенты с суицидальными мыслями (41 чел.); вторую группу составили пациенты без суицидальных идей (71 чел.).

Описание 1 группы: 41 пациент с эпилепсией, имеющих суицидальные мысли, средний возраст респондентов — $32,20 \pm 11,31$, из них 15 мужчин (36,59 %) в возрасте $29,33 \pm 9,18$ и 26 женщин (63,41 %) в возрасте $33,85 \pm 12,23$, возраст дебюта заболевания от 1 года до 40 лет; длительность заболевания — $15,22 \pm 9,70$.

Описание 2 группы: 71 пациент с диагнозом эпилепсия без суицидальных идей и попыток суицида в анамнезе: средний возраст $33,79 \pm 12,80$, из них 39 мужчин (54,93 %) в возрасте $32,26 \pm 12,51$ и 32 женщины (45,07 %) в возрасте $35,66 \pm 13,10$, возраст дебюта заболевания от 1 года до 55 лет; длительность заболевания $14,63 \pm 11,90$.

С целью верификации витальных факторов был использован опросник антисуицидальных мотивов (Reasons for Living Inventory; Linehan M., 1983). Данная методика включает в себя 6 групп антисуицидальных мотивов: 1 — выживание, умение справ-

ляться с ситуацией (убеждение в необходимости преодоления проблемы); 2 — ответственность перед семьей; 3 — мотивы, связанные с детьми; 4 — опасения относительно совершения самоубийства; 5 — опасения социального неодобрения; 6 — моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки. Опросник состоит из 48 утверждений, каждое из которых оценивается испытуемым по 6-бальной шкале, затем подсчитываются средние значения по каждой из категории мотивов.

Значения в баллах, полученные по каждому из мотивов для конкретного обследуемого, могут быть проранжированы от наибольшего (1 ранг) к наименьшему (6 ранг). Мотив, получивший наибольший балл является наиболее весомым для пациента. Другие значимые мотивы определяются следующим образом. Значение мотива сравнивается со средним баллом, который для шкалы от 1 до 6 баллов равен 3,5. Если значение мотива меньше или равно среднему, то он не рассматривается как значимый антисуицидальный мотив для данного человека. Балл, получивший наименьшее значение, является самым слабым в отношении противостояния суицидальным тенденциям [8].

Обработка результатов включала в себя количественный и качественный анализ полученных данных. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ SPSS.23 и Excel. Результаты представлены в виде, M — среднее значение; δ — среднеквадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К антисуицидальным мотивам личности относят отдельные личностные мотивы и установки, препятствующие формированию суицидального поведения или реализации суицидальных действий.

Для изучения антисуицидальных мотивов нами использовался опросник антисуицидальных мотивов (Reasons for Living Inventory; Linehan M., 1983). Полученные результаты представлены в таблице.

Как видно из таблицы, степень выраженности всех антисуицидальных мотивов у пациентов с эпилепсией без суицидальных идей выше, чем у пациентов с суицидальными мыслями. Так, у пациентов 1 группы значимость имеют только три антисуицидальных мотива: «мотивы, связанные с детьми» ($4,59 \pm 1,38$ баллов); «ответственность перед семьей» ($4,19 \pm 1,09$ баллов), а также «мотивы выживания и умения справляться с ситуацией» ($4,07 \pm 0,95$ баллов), значение всех показателей более 3,5 баллов. Перечисленные мотивы являются также наиболее весомыми антисуицидальными мотивами и для пациентов 2 группы ($5,13 \pm 1,28$ баллов, $5,00 \pm 0,87$ баллов, $4,86 \pm 0,76$ соответственно), однако их выраженность значимо выше, чем в первой ($p = 0,021$, $p = 0,000$, $p = 0,000$).

Таблица

Результаты опросника антисуицидальных мотивов

Антисуицидальные мотивы	Общая выборка		1 группа		2 группа		U Манна-Уитни	p
	М	Δ	М	Δ	М	Δ		
«Мотивы, связанные с детьми»	4,935	1,34	4,593	1,38	5,132	1,28	1084,0	0,021
«Ответственность перед семьей»	4,706	1,03	4,195	1,09	5,002	0,87	810,0	0,000
«Выживание, умение справляться с ситуацией»	4,572	0,91	4,073	0,95	4,860	0,76	718,5	0,000
«Моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки»	3,532	1,42	3,080	1,39	3,793	1,38	1044,5	0,013
«Опасения социального неодобрения»	3,470	1,40	3,171	1,42	3,643	1,36	-	-
«Опасения относительно совершения самоубийства»	3,105	1,30	2,923	1,16	3,210	1,38	-	-
«Выраженность антисуицидальных мотивов»	4,028	0,91	3,596	0,9	4,278	0,82	841,5	0,000

Кроме того, стоит сказать, что также значения немного выше среднего (3,5) в группе пациентов без суицидальных идеаций имеют такие антисуицидальные мотивы, как: «моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки»

(3,79 ± 1,38 баллов), и «опасения социального неодобрения» (3,64 ± 1,36 баллов). Это, как нам кажется, может свидетельствовать о значимости данных мотивов для пациентов группы без суицидальных мыслей в некоторых ситуациях, однако их вес мень-

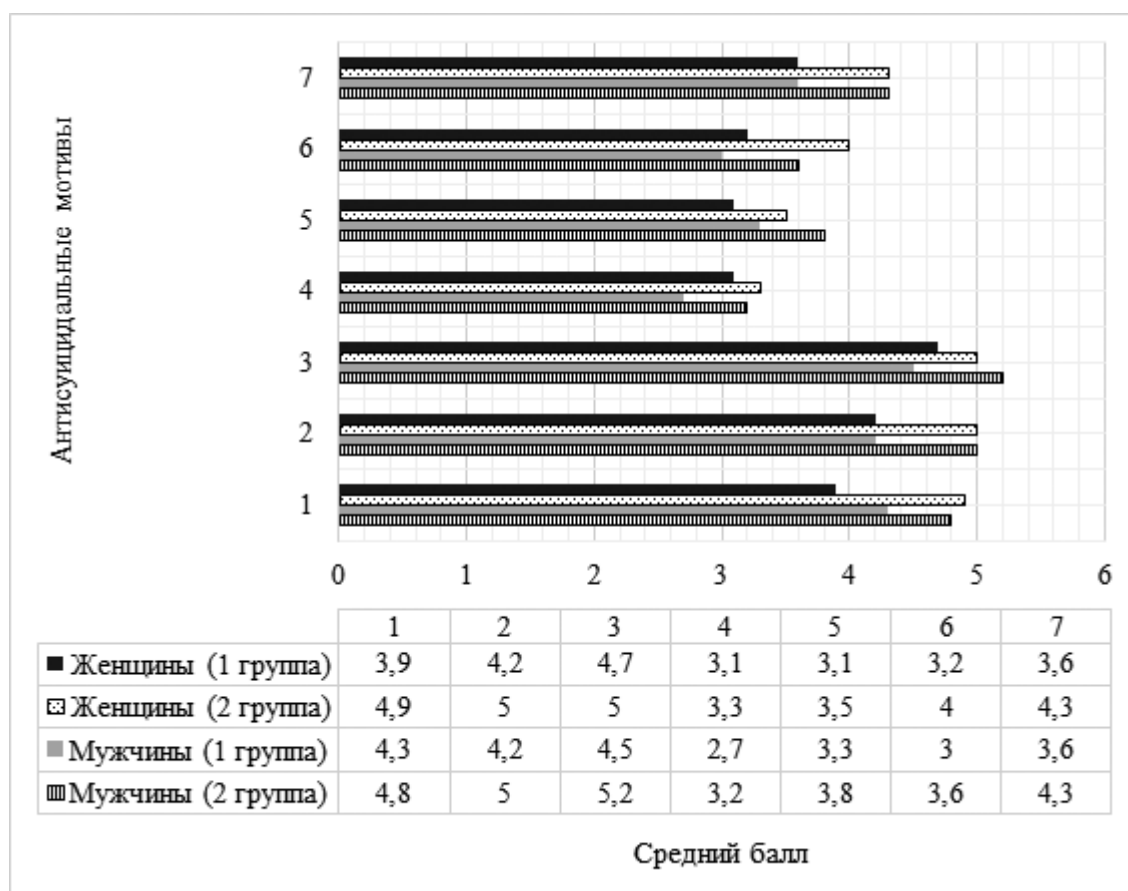


Рисунок. Выраженность антисуицидальных мотивов у мужчин и женщин с суицидальными мыслями и без суицидальных намерений. 1 — «Выживание, умение справляться с ситуацией»; 2 — «Ответственность перед семьей»; 3 — «Мотивы, связанные с детьми»; 4 — «Опасения относительно совершения самоубийства»; 5 — «Опасения социального неодобрения»; 6 — «Моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки»; 7 — «Выраженность антисуицидальных мотивов»

ше, чем вес перечисленных выше трех антисуицидальных мотивов. Для пациентов 1 группы «моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки» ($3,08 \pm 1,39$ баллов), и «опасения социального неодобрения» ($3,17 \pm 1,42$ баллов) не являются значимыми и весомыми антисуицидальными мотивами. Самым слабым мотивом, противостоящим суицидальным тенденциям, в обеих группах являются «опасения относительно совершения самоубийства» (1 группа — $2,92 \pm 1,16$ баллов, 2 группа — $3,21 \pm 1,38$ баллов). Также стоит обратить внимание на общий уровень выраженности антисуицидальных мотивов, который в 1 группе является более выраженным ($4,27 \pm 0,82$ баллов), чем во 2 группе ($3,59 \pm 0,90$ баллов), $p \leq 0,001$. При этом общий уровень выраженности антисуицидальных мотивов во 2 группе является значимым, в группе пациентов с суицидальной активностью — нет.

Также нами был проведен сравнительный анализ антисуицидальных мотивов между мужчинами и женщинами в обеих группах. Стоит отметить, что значимых половых различий ни в одной из двух групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Графически выраженность антисуицидальных мотивов у мужчин и женщин двух групп представлена на рисунке.

Сравнительный анализ данных мужчин показал, что у мужчин без суицидальных идеаций достоверно значимо более выражены такие антисуицидальные мотивы, как «ответственность перед семьей» (5,0 баллов, $p = 0,038$), а также «общий уровень выраженности антисуицидальных мотивов» (4,3 баллов, $p = 0,047$), по сравнению с мужчинами 1 группы (4,2 баллов и 3,6 баллов соответственно). Что касается женской части выборки, то различий между женщинами с суицидальными мыслями и без суицидальных мыслей было выявлено больше. Так, женщины без суицидальных намерений имеют следующие более выраженные антисуицидальные мотивы: «выживание, умение справляться с ситуацией» (1 группа 3,9 баллов, 2 группа — 4,9 баллов, $p = 0,000$); «ответственность перед семьей» (1 группа — 4,2 баллов, 2 группа — 5,0 баллов, $p = 0,001$); «моральные установки, противоречащие совершению суицидальной попытки» (1 группа — 3,2 баллов, 2 группа — 4,0 баллов, $p = 0,026$), а также «общий уровень выраженности антисуицидальных мотивов» (1 группа — 3,6 баллов, 2 группа — 4,3 баллов, $p = 0,003$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для представителей обеих групп наиболее значимыми мотивами, противостоящими суицидальным тенденциям, являются мотивы, связанные с семьей и детьми, а также убежденностью в том, что проблемы необходимо преодолевать и уметь справляться с возникающими

ми ситуациями. Что касается одобрения окружающих, моральных установок, противоречащих совершению суицидальных попыток, а также опасений, связанных с совершением суицида, то данные мотивы не являются особо значимыми для пациентов обеих групп. Кроме того, стоит отметить, что значимых различий по выраженности различных антисуицидальных мотивов между мужчинами в рамках каждой группы выявлено не было, но было обнаружено, что внутри женской и мужской групп существуют различия между пациентами, имеющими суицидальные мысли и не имеющими их. Так, у мужчин с суицидальными мыслями в меньшей степени является выраженным антисуицидальный мотив, связанный с ответственностью перед семьей (4,2 баллов), а также общий уровень выраженности антисуицидальных мотивов (3,6 баллов). Что касается женщин, то пациентки с суицидальными мыслями характеризуются менее выраженной ответственностью перед семьей (4,2 баллов), но и менее выраженным стремлением к преодолению возникающих в их жизни ситуаций (3,9 баллов), чем женщины без суицидальных идеаций (4,9 баллов). Кроме того, моральные установки женщин без суицидальных мыслей в большей мере противоречат совершению суицидальных попыток, а также возникновению суицидальных мыслей.

Таким образом, у пациентов с суицидальными мыслями в меньшей степени, чем у пациентов без суицидальных идеаций, выражены антисуицидальные мотивы, что может свидетельствовать о том, что низкий уровень выраженности антисуицидальных мотивов может способствовать возникновению у пациентов суицидальных мыслей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шова Н.И., Михайлов В.А., Одинцова Г.В. «Суицидологический паспорт» эпилепсии // Эпилепсия и пароксиз-

- мальные состояния. 2020. Т. 12, № 4. С. 226–236. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.042
2. Bolton J.M. Suicide risk assessment and intervention in people with mental illness // *BMJ*. 2015. Vol. 351. Article number: h4978. DOI: 10.1136/bmj.h4978
 3. Borgmann M. Depression and epilepsy: Two clinical pictures with common causes? // *Nervenarzt*. 2016. Vol. 87, No. 7. P. 724–730. DOI: 10.1007/s00115-015-0026-4
 4. Kanner A.M. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? // *Ann. Neurol*. 2012. Vol. 72, No. 2. P. 153–155. DOI: 10.1002/ana.23679
 5. Нечипоренко В.В., Шамрей В.К. Суицидология: вопросы клиники, диагностики и профилактики. СПб.: ВМедА, 2007. 528 с.
 6. Heeringen K. The neurobiology of suicide // *Lancet Psychiatry*. 2014. Vol. 1, No. 1. P. 63–72. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2.
 7. Fanelli G. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2019. Vol. 88. P. 375–387. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.007
 8. Linehan M.M. et al. Reasons for staying alive when you are thinking of killing yourself: the reasons for living inventory // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1983. Vol. 51, No. 2. P. 276–286. DOI: 10.1037//0022-006x.51.2.276

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Игоревна Шова**; адрес: 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ORCID: 0000-0003-3635-5850; SPIN: 1952-3043; Scopus Author ID: 57215893698; Web of Science Researcher ID: AAI-3755-2020; e-mail: skins_cassi@outlook.com

Владимир Алексеевич Михайлов, докт. мед. наук; ORCID: 0000-0002-7700-2704; SPIN: 5563-1009; Web of Science Researcher ID: B-3272-2017; e-mail: vladmikh@yandex.ru

Юрий Васильевич Попов, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-6097-1816; e-mail: popov62@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

REFERENCES

1. Shova NI, Mikhailov VA, Odintsova GV. «Suicidal passport» for epilepsy. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020;12(4):226–236. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.042
2. Bolton JM. Suicide risk assessment and intervention in people with mental illness. *BMJ*. 2015;351:h4978. DOI: 10.1136/bmj.h4978
3. Borgmann M. Depression and epilepsy: Two clinical pictures with common causes? *Nervenarzt*. 2016;87(7):724–730. DOI: 10.1007/s00115-015-0026-4
4. Kanner AM. Psychiatric comorbidities and epilepsy: is it the old story of the chicken and the egg? *Ann Neurol*. 2012;72(2): 153–155. DOI: 10.1002/ana.23679
5. Nechiporenko VV, Shamrey VK. Suicidology: issues of clinic, diagnosis and prevention. Saint Petersburg: VMedA Publisher; 2007. 528 p. (In Russ.)
6. Heeringen K. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63–72. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
7. Fanelli G. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2019;88:375–387. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.007
8. Linehan MM. Reasons for staying alive when you are thinking of killing yourself: the reasons for living inventory. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1983;51(2):276–286. DOI: 10.1037//0022-006x.51.2.276

AUTHORS INFO

***Natalia I. Shova**; address: 3, Bekhtereva str., Saint Petersburg, 192019, Russia; ORCID: 0000-0003-3635-5850; SPIN: 1952-3043; Scopus Author ID: 57215893698; Web of Science Researcher ID: AAI-3755-2020; e-mail: skins_cassi@outlook.com

Vladimir A. Mikhailov, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7700-2704; SPIN: 5563-1009; Web of Science Researcher ID: B-3272-2017; e-mail: vladmikh@yandex.ru

Yuriy V. Popov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-6097-1816; e-mail: popov62@yandex.ru

ПРОБЛЕМА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

С.Н. Янишевский^{1,2}, С.Ю. Голохвастов¹, Н.В. Цыган¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

THE PROBLEM OF INTRACRANIAL BLEEDINGS IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT WITH ORAL ANTICOAGULANTS. MODERN POSSIBILITIES OF THERAPY

Stanislav N. Yanishevskiy^{1,2}, Sergei Yu. Golokhvastov¹, Nikolai V. Tsygan¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

На современном этапе оказания помощи пациентам с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозами рекомендован длительный прием оральных антикоагулянтов. Одним из клинически значимых осложнений являются внутричерепные кровотечения. Риски развития выраженной инвалидизации и летальных исходов при таких осложнениях крайне велики. По данным различных авторов в реальной клинической практике частота внутричерепных кровоизлияний колеблется от 0,1 до 0,6 % в год. Варфарин ассоциирован с 9–14 % от всех случаев внутричерепных кровоизлияний с ежегодным риском развития 0,3–3,7 % при колебаниях международного нормализованного отношения в пределах 2,0–4,5. Анамнестические данные о возрасте старше 70 лет, длительной артериальной гипертензии, комбинированной антитромботической терапии, инсульт в анамнезе являются факторами риска развития внутричерепного кровоизлияния на фоне приема варфарина. Частота внутричерепного кровоизлияния у пациентов, принимающих апиксабан составляет 0,33 % в год, ривароксабан — около 0,5 % в год, дабигатран — около 0,23 % в год для дозы 110 мг 2 раза в день и 0,3 % в год для дозы 150 мг 2 раза в день. Поэтому при назначении пациенту оральных антикоагулянтов требуется оценить риски кровотечений, такие как возраст, нарушения функции почек, контроль артериальной гипертензии, предыдущие ишемические инсульты или внутричерепные кровоизлияния. Из дополнительных факторов риска стоит выделить церебральную амилоидную ангиопатию. Необходимо формировать клинические протоколы оказания помощи таким пациентам (в том числе и локальные) в соответствии с современными требованиями и с учетом современных достижений фармакологии – возможности использования различных реверсивных агентов для пероральных антикоагулянтов (библ.: 40 ист.).

Ключевые слова: антагонисты витамина К; внутричерепное кровотечение; дабигатран; идаруцизумаб; оральные антикоагулянты; профилактика инсульта; фибрилляция предсердий.

Как цитировать:

Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Проблема внутричерепных кровотечений у пациентов, получающих лечение оральными антикоагулянтами. Современные возможности терапии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S4. С. 124–132.

Рукопись получена: 18.10.2021 г.
Рукопись одобрена: 03.11.2021 г.
Опубликована: 12.11.2021 г.

At the present stage of providing care to patients with atrial fibrillation, venous thrombosis, long-term use of oral anticoagulants is recommended. One of the clinically significant complications is intracranial hemorrhages. The risks of developing severe disability and fatal outcomes with such complications are extremely high. According to various authors, in real clinical practice, the frequency of intracranial hemorrhages ranges from 0.1 to 0.6 % per year. Warfarin is associated with 9–14 % of all cases of intracranial hemorrhage with an annual risk of 0.3–3.7 % with INR fluctuations in the range of 2.0–4.5. Anamnestic data on age over 70 years, prolonged arterial hypertension, combined antithrombotic therapy, a history of stroke are risk factors for the development of intracranial hemorrhage while taking warfarin. The incidence of intracranial hemorrhage in patients taking apixaban is 0.33 % per year, rivaroxaban is about 0.5 % per year, dabigatran is about 0.23 % per year for a dose of 110 mg twice a day and 0.3 % per year for a dose of 150 mg 2 times a day. Therefore, when prescribing oral anticoagulants to a patient, it is necessary to assess the risks of bleeding, such as age, impaired renal function, control of hypertension, previous ischemic strokes or intracranial hemorrhage. Additional risk factors include cerebral amyloid angiopathy. It is necessary to form clinical protocols for providing care to such patients (including local ones) in accordance with modern requirements and taking into account modern achievements of pharmacology - the possibility of using various reversible agents for oral anticoagulants (bibliography: 40 refs).

Keywords: atrial fibrillation; dabigatran; idarucizumab; intracranial bleeding; oral anticoagulants; stroke prevention; vitamin K antagonists.

To cite this article:

Yanishevskiy S.N., Golokhvastov S.Yu., Tsygan N.V. The problem of intracranial bleedings in patients receiving treatment with oral anticoagulants. Modern possibilities of therapy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):124–132.

Received: 18.10.2021.
Accepted: 03.11.2021.
Published: 12.11.2021.

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Внутричерепные кровотечения (ВЧК) являются серьезным нежелательным явлением. Среди всех инсультов на долю ВЧК приходится около 15 %, но при этом они характеризуются самой высокой частотой инвалидизации и смертельных исходов [1]. Первичные ВЧК развиваются в отсутствие сосудистых мальформаций или коагулопатии. Артериосклероз, как осложнение длительной артериальной гипертензии, церебральная амилоидная ангиопатия ответственны за 80 % первичных ВЧК [2]. Частота ВЧК увеличивается на фоне применения пациентами антитромботической терапии. Доказательства эффективности оральных антикоагулянтов в профилактике ишемических инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) значительно увеличивает долю пациентов, использующих данную технологию в первичной и вторичной профилактике инсульта. Предпосылки, говорящие об увеличении частоты ВЧК на фоне применения оральных антикоагулянтов (ОАК) нашли свое подтверждение при проведении рандомизированных контролируемых исследований как антагонистов витамина К, так и не-витаминов-К зависимых антикоагулянтов. Но, несмотря на увеличившуюся долю пациентов с ОАК, нет достаточного числа данных, описывающих возможные различия клинического течения, радиологических признаков, исходов ВЧК при использовании НОАК и АВК. Не известно, как связаны объем гематомы, темпы его увеличения и длительность госпитализации, инвалидизация пациентов и частота смертельных исходов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИКОАГУЛЯНТ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ВЧК

Пациенты, принимающие оральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий, имеют повышенные риски развития геморрагических осложнений: от носовых и желудочно-кишечных кровотечений до внутричерепных гематом. И если первые быстро диагностируются и хорошо поддаются лечению [3], то любые ВЧК на фоне применения ОАК первично имеют неблагоприятный прогноз для жизни и серьезно влияют на вероятность инвалидизации пациента [4–6]. По данным различных авторов в реальной клинической практике частота внутричерепных кровоизлияний колеблется от 0,1 до 0,6 % в год [7, 8]. Варфарин ассоциирован с 9–14 % от всех случаев ВЧК с ежегодным риском развития 0,3–3,7 % при колебаниях международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–4,5. Анамнестические данные о возрасте старше

70 лет, длительной артериальной гипертензии, комбинированной антитромботической терапии, инсульт в анамнезе являются факторами риска развития ВЧК на фоне приема варфарина [9, 10]. Частота ВЧК у пациентов, принимающих апиксабан составляет 0,33 % в год, ривароксабан — около 0,5 % в год, дабигатран — около 0,23 % в год для дозы 110 мг 2 раза в день и 0,3 % в год для дозы 150 мг 2 раза в день [11]. Поэтому при назначении пациенту ОАК требуется оценить риски кровотечений, такие как возраст, нарушения функции почек, контроль артериальной гипертензии, предыдущие ишемические инсульты или ВЧК. Из дополнительных факторов риска стоит выделить церебральную амилоидную ангиопатию.

Пациенты с систолическим АД > 160 мм рт. ст. и диастолическим АД > 110 мм рт. ст. имеют повышение риска ВЧК в 5,5 раз [12]. Пациенты с амилоидной ангиопатией чаще старше, объем ВЧК у них обычно больше 30 мл. Крайне редко развиваются ВЧК на фоне амилоидной ангиопатии в группе младше 60 лет. Преимущественное отложение амилоида в сосудах мягкой мозговой оболочки и корковых артериях при церебральной амилоидной ангиопатии может объяснить причину больших лобарных кровоизлияний. Таких пациентов следует выявлять, так как риск повторных кровотечений слишком высок.

Большие мета-анализы наблюдения и лечения за пациентами с ФП демонстрируют существенное снижение риска развития смерти от ВЧК у пациентов, получающих не-витаминов-К-зависимые оральные антикоагулянты (НОАК) в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) [13]. Некоторые НОАК, в частности дабигатран, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) достоверно снижали риск развития ишемического инсульта у пациентов с ФП. Преимущества НОАК перед АВК описываются существенным снижением относительного риска (ОР) развития ВЧК, при этом ОР = 0,49 для всех НОАК [14–16].

Пациенты с ВЧК на фоне приема оральных антикоагулянтов обычно имеют низкую выживаемость. Авторами указывается на высокие риски развития смертельных исходов в диапазоне 45–67 % у пациентов, принимающих ОАК [7]. Недавно проведенное международное многоцентровое ретроспективное исследование не выявило различий в 3-месячной смертности от любых причин или в функциональном исходе между пациентами с НОАК- (97 пациентов) и АВК-ассоциированными (403 пациента) ВЧК [17]. Систематический обзор и мета-анализ 12 исследований, опубликованные в 2018 г. и включившие описание 393 случаев НОАК-ВЧК и 3482 ОАК-ВЧК, также не выявили существенных различий в исходах к окончанию 30 дневного срока наблюдения [18].

Надо отметить, что есть и альтернативная точка зрения на данную проблему. Так, несколько исследований на популяции пациентов в Японии отмечают лучшую выживаемость пациентов с НОАК-ВЧК по сравнению с ОАК-ВЧК [19–21], в том числе одно мультицентровое исследование, включившее 227 пациентов с НОАК-ВЧК и 2018 пациентов с ОАК-ВЧК [22]. Более того, несколько небольших наблюдений указывают на низкие темпы увеличения гематомы у пациентов, принимающих НОАК в сравнении с АВК [23, 24]. Одно наблюдательное исследование, проведенное в Великобритании, выявило лучшие функциональные исходы по окончании 3-месячного наблюдения после ВЧК у пациентов на НОАК в сравнении с ОАК [25]. В крупном национальном исследовании Apostolaki-Hansson с соавт. (2018) определили основные функциональные исходы на 90-й день в группах пациентов, переносящих ВЧК на фоне использования НОАК или АВК. Данные этого крупного исследования подтверждают, что после ВЧК у пациентов, принимающих ОАК, только 1 из 5 пациентов остается относительно независимым, а 4 из 10 погибают в течение 90 дней.

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно сформулировать несколько основных выводов:

1. Риск развития ВЧК на фоне применения НОАК существенно ниже, чем при использовании АВК.
2. Функциональные исходы в группах пациентов НОАК-ВЧК и ОАК-ВЧК не различаются по данным реальной клинической практики.
3. Смертельные исходы у пациентов с ВЧК на фоне использования ОАК часты в течение 90-дневного срока.
4. Основными факторами риска, влияющими на смертельный исход ВЧК при использовании ОАК, являются возраст, ранее перенесенный инсульт (немодифицируемые факторы).

ДРУГИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧИЙ ВЧК НА ФОНЕ ПРИЕМА НОАК И ОАК

Международная группа исследователей [26] проанализировала данные 196 пациентов, переносящих нетравматические ВЧК на фоне использования ОАК в течение 2016–2017 гг., не имевших ранее инвалидности (балл по mRS до ВЧК 0–1). В наблюдательном исследовании принимали участие медицинские центры Северной Америки, Европы и Азии. Чаще АВК-ВЧК развивались у пациентов-мужчин (73,1 против 54,8 %, $p = 0,0011$) и чаще имели лобарное расположение (60,4 против 32,2 %, $p < 0,001$). Не было получено различий между основными группами НОАК-ВЧК и АВК-ВЧК по сосудистой коморбидности и риску кровотечений, оцененных с использованием шкал CHADS₂VASc и HAS-BLED. Тяжесть ВЧК, оцененная по шкале ICH-score, была одинаковой.

Одним из важных предикторов неблагоприятного исхода является объем гематомы при ВЧК. Некоторые исследования показали, что объем 30 мл представляет собой некую стандартизованную величину, характеризующую значительное увеличение риска развития смертельного исхода [27]. При проведении нейровизуализации АВК-ВЧК были меньшими по объему (средние показатели 13,8 мл против 19,5 мл, $p = 0,026$), имели меньшую тенденцию к увеличению объема (17 против 37,4 %, $p = 0,008$), и реже приводили к смещению срединных структур (30,6 против 47 %, $p = 0,031$). 63,4 % пациентов с АВК-ВЧК получали в качестве терапии активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК). Субанализ сравнения групп АВК-ВЧК, различавшихся по факту назначения аКПК не выявил значимых различий в увеличении объема гематомы (40 против 31,4 %, $p = 0,382$). Данный факт не поддерживает мнение о необходимости назначения аКПК пациентам с АВК-ВЧК для уменьшения темпов нарастания гематомы. Показатели внутрибольничной смертности, продолжительности госпитализации и балла mRS при выписке в исследуемых группах не различались. Исследователями была осуществлена попытка определить зависимость коморбидности и объема ВЧК в исследуемых группах пациентов. Оценивали возраст, пол, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, гиперлипидемии, хронической сердечной недостаточности, ишемической коронарной болезни сердца, статус курильщика, заболевания почек, анамнез ишемического или геморрагического инсульта, лечение статинами, прием антиагрегантов, в том числе двойной антиагрегантной терапии. Ни по одному из исследуемых показателей статистически достоверных различий получено не было. Таким образом не обнаружено существенного различия влияния коморбидности на объем ВЧК при использовании НОАК или АВК.

Обобщенными результатами данного проспективного мультицентрового исследования стали следующие положения:

1. Объемы ВЧК статистически достоверно меньше при использовании НОАК, чем АВК.
2. ВЧК на фоне приема АВК чаще имеет лобарную локализацию, что ограничивает рестарт ОАК в периоде раннего восстановления.
3. Увеличение объема ВЧК происходит медленнее у пациентов, получавших НОАК, что скорее всего связано с более быстрой элиминацией и снижения антикоагулянтной активности в случае НОАК.
4. Несмотря на наличие пп. 1–3, возможно предсказывающих лучшие исходы в случае АВК-ВЧК, по-прежнему не обнаружено различий в длительности госпитализации, доле инвалидизированных пациентов и смертности (как госпи-

тальной, так и в течение 90 дней). То есть существенная выгода НОАК перед АВК сохраняется в снижении риска ВЧК, но, если ВЧК произойдет, далее клинический сценарий не различается в группах пациентов с НОАК или АВК.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ. СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития спонтанного ВЧК, то интенсивная нормализация, что делает снижение артериального давления возможной (и иногда интуитивной) терапевтической стратегией в лечении пациентов с ВЧГ. С другой стороны, значительное и быстрое снижение АД может быть ассоциировано с нарушением перфузии ткани мозга и приводит к вторичным ишемическим повреждениям. Клинические исследования последнего десятилетия показали, что такие опасения не обоснованы. В исследовании Kate et al. пациенты с ВЧК были рандомизированы в две разные группы по признаку достижения целевого систолического АД — «агрессивная» терапия с целью достижения <150 мм рт. ст. и «консервативная» терапия с достижением <180 мм рт. ст. Через 2 часа после рандомизации пациентам проводилось КТ-перфузионное исследование, при котором рассчитывались показатели церебрального кровотока, максимальная фракция извлечения кислорода (OEFmax) и максимальная скорость метаболизма кислорода в головном мозге (CMRO2). Несмотря на значительную разницу в уровнях систолического АД между исследуемыми группами (140,5 + 18,7 мм рт. ст. против 162,0 + 10,6 мм рт. ст., $p < 0,001$) показатели мозгового кровотока в области вокруг гематомы не имели существенных различий [28]. В исследовании INTERACT пациентов со спонтанными ВЧК в течение 6 часов после начала лечения рандомизировали в две группы с разными целевыми цифрами снижения систолического АД — либо ≤ 140 мм рт. ст., либо ≤ 180 мм рт. ст. Данное исследование показало, что агрессивное снижение АД безопасно и сопровождается уменьшением прироста гематомы (на 1,7 мл) [29]. В последующем исследовании INTERACT2 включили 2794 пациента. Цели рандомизации были такими же, как и в первом исследовании. Оценивали риски смертельных исходов и выраженной инвалидизации (балл по mRS > 3). Различий в первичном совокупном исходе получено не было (52 против 55,6 %, $p = 0,06$). Интересно, что в исследовании INTERACT2 быстрое и выраженное снижение АД не сопровождалось значимым уменьшением скорости нарастания гематомы, что, как предполагалось, могло быть фактором, улучшающим исходы. Как указывают авторы анализа исследования, отсутствие раз-

личий в степени нарастания объема гематомы могло сформироваться вследствие долгого времени достижения целевых цифр АД — в среднем около 10 часов, и за это время объемы гематом в обеих группах были примерно одинаковы [30]. Как обычно случается в медицинских исследованиях в недавнем закончившемся исследовании, также посвященному быстрому снижению АД при ВЧК ATACH2, были получены несколько другие результаты. Так, не было получено достоверных различий по рискам смертельного исхода и тяжелой инвалидизации (балл по mRS > 3) в сходных группах пациентов по достижению целевого уровня АД (использовались диапазоны 110–139 мм рт. ст. и 140–179 мм рт. ст.), но в группе с низким АД чаще наблюдались нарушения выделительной функции почек в течение 7 дней (9 против 4 %, $p = 0,002$, большинство пациентов имели АД < 130 мм рт. ст.) [31]. При анализе этих двух исследований следует признать, что быстрое снижение АД до 140 мм рт. ст. является безопасным, но не улучшает функциональный исход, снижение менее 130 мм рт. ст. может сопровождаться нежелательными явлениями [32].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВЧК

В основе принципа помощи пациентам с ВЧК, получающим антикоагулянтную терапию лежат возможности восполнения недостающих факторов свертывания крови, применения реверсивных агентов, возвращающих показатели гемостаза к нормальным значениям за счет инактивации действия антикоагулянта или использования антидотов. Против АВК существует антидот — витамин К, но показания к применению этого препарата у человека в нашей стране не зарегистрировано. Использование парентерального витамина К (не зарегистрирован в РФ для использования у человека) не приводит к уменьшению скорости нарастания гематомы и на сегодняшний день не рекомендовано для использования у пациентов с АВК-ВЧК [32]. Другими вариантами воздействия на нарушенный гемостаз при АВК-ВЧК являются использование свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентратов протромбинового комплекса (КПК). СЗП содержит все факторы свертывания, но ее трансфузии могут иметь нежелательные последствия, в частности — аллергические реакции, ассоциированные с трансфузиями острые поражения легких и циркуляторные расстройства. Что еще более важно, потери времени, необходимые для оттаивания необходимого объема плазмы (10–40 мл на кг массы тела) не позволяют использовать СЗП в качестве экстренного реверсивного агента у пациентов с АВК-ВЧК и в этом отношении СЗП проигрывает КПК. Последние содержат либо три фактора свертывания — II, IX и X, либо

четыре фактора (добавляется VII фактор), доза рассчитывается либо по весу пациента (минимум 20 ЕД/кг), либо по показателю МНО. В исследовании Hickey et al. (2013) было показано, что среднее время достижения нормальных значений МНО при использовании четырехфакторных КПК достоверно меньше, чем у СЗП, но все равно исчислялось часами — 5,7 против 11,8 часов, $p < 0,0001$ [33]. Авторы описывают частое развитие сердечной недостаточности (у 19,5 % пациентов), как нежелательное явление при использовании СЗП. В исследовании IIIb фазы Sarode et al. (2013) рандомизировали 202 пациентов с АВК-ассоциированными кровотечениями и получили более обнадеживающие данные о времени нормализации значений МНО ($< 1,3$) — у 62 % пациентов удалось добиться эффекта в течение 1 часа при использовании КПК [34]. Доля успешной нормализации МНО у пациентов с СЗП была значительно меньшей — только 9,6 % в течение ближайшего часа. Использование рекомбинантного VII фактора свертывания не показало необходимой эффективности в нормализации значений МНО, и, учитывая короткий период нахождения препарата в плазме и его высокую стоимость (в 15 раз дороже СЗП и в 3–4 раза дороже КПК), использование рекомбинантного VII фактора не рекомендовано у пациентов с ВЧК [10]. Таким образом, у пациентов с АВК-ВЧК рекомендовано в первую очередь применять трех- или четырехфакторные КПК в дозе 20 ЕД/кг массы тела, если КПК недоступны, то следует использовать СЗП в дозе 10–40 мл на кг массы тела, рекомбинантный VII фактор при ВЧК не рекомендован для использования.

Рандомизированные контролируемые исследования показали достоверно лучшую безопасность использования НОАК, в частности за счет уменьшения частоты геморрагических осложнений. Хотя, как было представлено выше, если у пациента происходит ВЧК, то прогнозы на выживание и восстановление утраченных функций статистически не различаются с группой пациентов на АВК. В основе этой ситуации лежит понимание, что гематома обычно увеличивается в объеме за то время, пока происходит индуцированное терапией восстановление нормальных показателей гемостаза. В случае применения ингибиторов X фактора (ривароксабан, апиксабан) рекомендовано применение КПК в дозе 50 ЕД/кг массы тела. В отношении андексанета-альфа идет период накопления клинических данных. В некоторых исследованиях отмечено, что в части случаев через 2 часа после введения реактиватора X фактора андексанета-альфа анти-X активность нарастала, что требовало повторных введений антидота [35]. Препарат разрешен к использованию в США, в соответствии с обновленными рекомендациями АНА/АSА по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий имеет класс рекомендации IIa

уровень доказательности B-NR (нерадомизированные исследования) применения у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне использования ингибиторов X фактора.

Реверсивный агент идаруцизумаб является специфическим антагонистом прямого ингибитора фактора II (тромбина) дабигатрана. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином. Одной из важных черт препарата является возможность связывания как со свободным, так и с тромбин-связанным дабигатраном. Учитывая высокоафинную и специфическую связь с дабигатраном, отсутствие влияния на факторы свертывания крови и тромбоциты, на сегодняшний день имеется средство быстрой инактивации действия дабигатрана с нормализацией показателей гемостаза [36]. В исследовании RE-VERSE AD исследовали время восстановления основных показателей гемостаза у пациентов с кровотечениями или нуждающимися в экстренных оперативных вмешательствах. В течение 4 часов измененные показатели тромбинового времени и зукаринового времени свертывания нормализовались у 100 % пациентов, хотя надо отметить, что уже через 15 мин после введения идаруцизумаба у подавляющего большинства пациентов эти показатели также были нормальными. Кроме того, по прошествии 24 часов после введения у 90 % пациентов сохранялись референсные значения изучаемых показателей гемостаза [37]. В настоящее время идаруцизумаб одобрен для нейтрализации действия дабигатрана у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями и при необходимости проведения неотложных процедур/вмешательств (класс рекомендации I уровень доказательности B-NR). Опыт клинического применения идаруцизумаба постепенно накапливается во всем мире. В Германии ведется регистр пациентов, получивших реверсивный агент при кровотечениях и неотложных ситуациях. Pawel Kermer et al. (2017) обобщили данные по 12 пациентам с ВЧК, развившимися на фоне применения дабигатрана в период с января по август 2016 г. [38]. 8 пациентов поступили с внутримозговой гематомой, у трех пациентов была диагностирована субдуральная гематома, у одного — субарахноидальное кровоизлияние. Четверым пациентам было необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Все пациенты принимали дабигатран для профилактики инсульта на фоне фибрилляции предсердий, 5 из 12 получали дозу 150 мг 2 раза в день. Средний возраст составлял 77 лет, средний балл при поступлении по шкале NIHSS равнялся 8, клиренс креатинина был более 50 мл/мин у 9 пациентов. Тромбиновое время при поступлении было увеличено во всех исследуемых случаях, показатели АЧТВ были либо нормальными,

либо слегка увеличенными. Все пациенты получили идаруцизумаб. При контрольных КТ исследованиях у 10 из 12 пациентов не отмечено увеличение объема гематомы, что на самом деле является очень хорошей новостью, так как в большинстве исследований различных реверсивных агентов именно увеличение гематомы было камнем преткновения и определяющим моментом в прогнозе выживания или восстановления утраченных функций. Один пациент умер, у него при поступлении объем гематомы составлял 135 мл и наблюдались признаки стволового вклинения. Уменьшение балла по шкале NIHSS составило 5,5 баллов, а доля пациентов с баллом по шкале mRS от 0 до 3 при выписке составила 67 % (2 из трех), что является очень хорошим результатом лечения пациентов с ВЧК на фоне применения антикоагулянта. В данном наблюдении были продемонстрированы некоторые важные моменты. Так удалось снизить смертность у пациентов с ВЧК, хотя по данным рандомизированных контролируемых исследований основная выгода НОАК состоит в уменьшении частоты ВЧК, но смертность в этих подгруппах оставалась высокой, по данным исследования RE-LY у пациентов с ВЧК на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза в день она составляла 35 %, а в группе 110 мг 2 раза в день — 40 % [8]. По сути, смертность в данном наблюдении сравнялась со смертностью у пациентов с внемозговым кровоизлиянием. По данным Purruker et al (2016) у пациентов с НОАК-ВЧК смертность была высокой и составила 28 %. [39] Другим важным результатом использования идаруцизумаба у пациентов с ВЧК на дабигатране явилось значительное снижение доли пациентов с увеличением объема гематомы, что тоже сказывается на показателях выживаемости и уменьшения степени инвалидизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число пациентов, нуждающихся в длительной терапии ОАК, будет увеличиваться вслед за улучшающейся диагностикой ФП. Риски развития ВЧК при использовании ОАК определены. На сегодняшний день четко показано, что НОАК-ассоциированные ВЧК встречаются значительно реже, чем АВК-ассоциированные ВЧК. Но, большинство наблюдений указывает, что клинические сценарии любых нетравматических ВЧК схожи и мало зависят от того, применялся НОАК или АВК. Исключением пока что являются пациенты, с ВЧК принимающие дабигатран, так как есть клинические примеры и опыт применения специфического антагониста идаруцизумаба, показывающие хорошие результаты в отношении предотвращения увеличения объема гематомы и как следствие обнадеживающие итоги по уменьшению смертности и регрессу неврологического дефицита в этой непростой клинической си-

туации. Основной тактикой действий медицинской службы при поступлении пациента с ВЧК на фоне применения ОАК являются следующие положения:

1. Немедленная отмена антикоагулянта.
2. Оценка системы гемостаза (МНО, тромбиновое время).
3. В случае использования АВК или ингибиторов X фактора рекомендовано применение КПК, если такой возможности нет — препараты СЗП, при этом время нормализации показателей гемостаза может составлять часы, может наблюдаться нарастание прокоагулянтной активности.
4. В случае развития ВЧК на фоне применения дабигатрана рекомендовано использование специфического антагониста идаруцизумаба. Время нормализации показателей гемостаза при этом составляет десятки минут и сохраняется длительный срок. Прокоагулянтная активность не нарастает. Как альтернативу, в случае отсутствия идаруцизумаба, также можно использовать КПК.

В качестве профилактических мероприятий следует тщательнее регулировать модифицируемые факторы риска кровоизлияний, приводить АД к целевым цифрам, избегать необоснованного дополнительного назначения препаратов, повышающих кровоточивость, мониторировать показатели МНО в случае использования АВК (1 раз в месяц), скорости клубочковой фильтрации (частота зависит от первично оцененного клиренса креатинина и рассчитывается по формуле: период в месяцах = КК/10).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qureshi A.I., Mohammed Y.M., et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage // J. Intensive Care Med. 2005. Vol. 20. P. 34–42. DOI:10.1177/0885066604271619
2. Sutherland G.R., Auer R.N. Primary intracerebral hemorrhage // J. Clin. Neurosci. 2006. Vol. 13. P. 511–517. DOI: 10.1016/j.jocn.2004.12.012

3. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
4. Purruicker J.C., Haas K., Rizos T., et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants // JAMA Neurol. 2016. Vol. 73. P. 169–177. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3682
5. Roquer J., Vivanco-Hidalgo R.M., Capellades J., et al. Ultra-early hematoma growth in antithrombotic pretreated patients with intracerebral hemorrhage // Eur. J. Neurol. 2018. Vol. 258. P. 3–89. DOI: 10.1111/ene.13458
6. Melmed K.R., Lyden P., Gellada N., et al. Intracerebral hemorrhagic expansion occurs in patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants comparable with patients using warfarin // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2017. Vol. 26. P. 1874–1882. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.025
7. Hankey G.J., Stevens S.R., Piccini J.P., et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban // Stroke. 2014. Vol. 45. P. 1304–1312. DOI: 10.1161/strokeaha.113.004506
8. Hart R.G., Diener H.C., Yang S., et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The RE-LY trial // Stroke. 2012. Vol. 43. P. 1511–1517. DOI: 10.1161/strokeaha.112.650614
9. Steiner T., Rosand J., Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions // Stroke. 2006. Vol. 37, No. 1. P. 256–262. DOI: 10.1161/01.str.0000196989.09900.f8
10. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. P. 1433–1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
11. Ray B., Keyrouz S.G. Management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review // Crit. Care. 2014. Vol. 18, No. 3. P. 223. DOI: 10.1186/cc13889
12. Sturgeon J.D., Folsom A.R., Longstreth W.T.Jr., et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study // Stroke. 2007. Vol. 38, No. 10. P. 2718–2725. DOI: 10.1161/strokeaha.107.487090
13. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials // Lancet. 2014. Vol. 383. P. 955–962. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 883–891. DOI: 10.1056/nejmoa11009638
15. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 981–992. DOI: 10.1056/nejmoa1107039
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 61. P. 1139–1151. DOI: 10.1056/nejmoa0905561
17. Wilson D., Seiffge D.J., Traenka C., et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants // Neurology. 2017. Vol. 88. P. 1693–1700. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003886
18. Boulouis G., Morotti A., Pasi M., et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: A comprehensive systematic review and meta-analysis // J. Neurol. Neurosurg. Ps. 2018. Vol. 89. P. 263–270. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316631
19. Saji N., Kimura K., Aoki J., et al. Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin k antagonist oral anticoagulants – multicenter retrospective cohort study in Japan // Circ. J. 2015. Vol. 79. P. 1018–1023. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1209
20. Hagii J., Tomita H., Metoki N., et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment // Stroke. 2014. Vol. 45. P. 2805–2807. DOI: 10.1161/strokeaha.114.006661
21. Kawabori M., Niiya Y., Iwasaki M., et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: Comparison with warfarin // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018. Vol. 27, No. 5. P. 1338–1342. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
22. Kurogi R., Nishimura K., Nakai M., et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin // Neurology. 2018. Vol. 90, No. 13. P. e1143–e1149. DOI: 10.1212/wnl.0000000000005207
23. Komori M., Yasaka M., Kokuba K., et al. Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment; case series of eight patients // Circ. J. 2014. Vol. 78. P. 1335–1341. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1534
24. Adachi T., Hoshino H., Takagi M., et al. Volume and characteristics of intracerebral hemorrhage with direct oral anticoagulants in comparison with warfarin // Cerebrovasc. Dis. Extra. 2017. Vol. 7. P. 62–71. DOI: 10.1159/000462985
25. Wilson D., Charidimou A., Shakeshaft C., et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type // Neurology. 2016. Vol. 86. P. 360–366. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002310
26. Apostolaki-Hansson T., Ullberg T., Norrving B., et al. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment // Acta Neurol. Scand. 2019. Vol. 139, No. 5. P. 415–421. DOI: 10.1111/ane.13068
27. Lioutas V.A., Goyal N., Katsanos A.H., et al. Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients with Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage // Stroke. 2018. Vol. 49. P. 2309–2316. DOI: 10.1161/strokeaha.118.021979
28. Hemphill J.C. 3rd, Bonovich D.C., Besmertis L., et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage // Stroke. 2001. Vol. 32, No. 4. P. 891–897. DOI: 10.1161/01.str.32.4.891
29. Kate M.P., Hansen M.B., Mouridsen K., et al. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2014. Vol. 34, No. 1. P. 81–86. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.164
30. Anderson C.S., Huang Y., Wang J.G., et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7, No. 5. P. 391–399. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3
31. Anderson C.S., Heeley E., Huang Y. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368, No. 25. P. 2355–2365. DOI: 10.1056/nejmoa1214609
32. Qureshi A.I., Palesch Y.Y., Barsan W.G., et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, No. 11. P. 1033–1043. DOI: 10.1056/NEJMoa1603460
33. Hemphill J.C. 3rd, Greenberg S.M., Anderson C.S., et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2015. Vol. 46, No. 7. P. 2032–2060. DOI: 10.1161/str.0000000000000069

34. Hickey M., Gatién M., Taljaard M., et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department // *Circulation*. 2013. Vol. 128, No. 4. P. 360–364. DOI:10.1161/circulationaha.113.001875
35. Sarode R., Milling T.J., Refaai M.A., et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study // *Circulation*. 2013. Vol. 128, No. 11. P. 1234–1243. DOI:10.1161/circulationaha.113.002283
36. Crowther M., Kitt M., Lorenz T., et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors // *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2013. Vol. 11, Suppl. 2. P. 30. DOI: 10.1111/jth.12284
37. Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes // *J. Thromb. Thrombolys*. 2016. Vol. 41. P. 273–278. DOI: 10.1007/s11239-015-1286-3
38. Pollack C.V.Jr., Reilly P.A., Eikelboom J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal // *N. Engl J. Med*. 2015. Vol. 373. P. 511–520. DOI: 10.1056/nejmoa1502000
39. Kermer P., Eschenfelder C.C., Diener H.C., et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — A national case collection // *Int. J. Stroke*. 2017. Vol. 12, No. 4. P. 383–391. DOI: 10.1177/1747493017701944
40. Purruicker J.C., Haas K., Rizos T., et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants // *JAMA Neurol*. 2016. Vol. 73. P. 169–177. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3682
- anticoagulated with warfarin or rivaroxaban. *Stroke*. 2014;45:1304–1312. DOI: 10.1161/strokeaha.113.004506
8. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43:1511–1517. DOI: 10.1161/strokeaha.112.650614
9. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37(1):256–262. DOI: 10.1161/01.str.0000196989.09900.f8
10. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433–1441. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
11. Ray B, Keyrouz SG. Management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(3):223. DOI: 10.1186/cc13889
12. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WTJr, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718–2725. DOI: 10.1161/strokeaha.107.487090
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891. DOI: 10.1056/nejmoa1009638
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992. DOI: 10.1056/nejmoa1107039
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151. DOI: 10.1056/nejmoa0905561
17. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88:1693–1700. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003886
18. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Ps*. 2018;89:263–270. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316631
19. Saji N, Kimura K, Aoki J, et al. Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – multicenter retrospective cohort study in Japan. *Circ J*. 2015;79:1018–1023. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1209
20. Hagii J, Tomita H, Metoki N, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment. *Stroke*. 2014;45:2805–2807. DOI: 10.1161/strokeaha.114.006661
21. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: Comparison with warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):1338–1342. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
22. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018;90(13):e1143–1149. DOI: 10.1212/wnl.00000000000005207
23. Komori M, Yasaka M, Kokuba K, et al. Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment - case series of eight patients. *Circ J*. 2014;78:1335–1341. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1534
24. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, et al. Volume and characteristics of intracerebral hemorrhage with direct oral

- anticoagulants in comparison with warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7:62–71. DOI: 10.1159/000462985
25. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016;86:360–366. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002310
 26. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Norrving B, et al. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(5):415–421. DOI: 10.1111/ane.13068
 27. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical Outcomes and Neuroimaging Profiles in Nondisabled Patients With Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:2309–2316. DOI: 10.1161/strokeaha.118.021979
 28. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891–897. DOI: 10.1161/01.str.32.4.891
 29. Kate MP, Hansen MB, Mouridsen K, et al. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(1):81–86. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.164
 30. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):391–399. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3
 31. Anderson CS, Heeley E, Huang Y. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2355–2365. DOI: 10.1056/nejmoa1214609
 32. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1033–1043. DOI: 10.1056/NEJMoa1603460
 33. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. DOI: 10.1161/str.0000000000000069
 34. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013;128(4):360. DOI: 10.1161/circulationaha.113.001875
 35. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234–1243. DOI:10.1161/circulationaha.113.002283
 36. Crowther M, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(Suppl.2):30. DOI: 10.1111/jth.12284
 37. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolys*. 2016;41:273–278. DOI: 10.1007/s11239-015-1286-3
 38. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511–520. DOI: 10.1056/nejmoa1502000
 39. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany — A national case collection. *Int J Stroke*. 2017;12(4):383–391. DOI: 10.1177/1747493017701944
 40. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intra-cerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016;73:169–177. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3682

ОБ АВТОРАХ

***Янишевский Станислав Николаевич**, докт. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 лит. Ж; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Голохвастов Сергей Юрьевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Цыган Николай Васильевич, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

AUTHORS INFO

* **Stanislav N. Yanishevskiy**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6484-286X; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

Sergei Yu. Golokhvastov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5316-4832; eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600; e-mail: golokhvastov@yandex.ru

Nikolai V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author