

**Научно-практическое
издание**

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Вестник Российской военно-медицинской академии» обязательна.

Адрес редакции:
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел.: (812) 329-71-94
Факс: (812) 542-46-09
E-mail: vestnikvmeda@mail.ru

Верстка:
изд. отдел ООО «Альта Астра»

CD-ROM, 12 см, цв.,
упаковка – SlimBox, цв. вкл.,
115 Mb, тираж 300 экз.



© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI
ACADEMII

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Главный редактор
А.Я. ФИСУН



2019 ПРИЛОЖЕНИЕ 3 (67)

Индекс для подписки
в каталоге «Пресса России» – Т70943

Главный редактор**член-корр. РАН****д.м.н. профессор А.Я. Фисун****Редакционная коллегия**д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** (*зам. главного редактора*)д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** (*зам. главного редактора*)д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** (*ответственный секретарь*)д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)член-корр. РАН д.м.н. профессор **Бельских А.Н.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.**(*Санкт-Петербург*)академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Сысоев В.Н.** (*Санкт-Петербург*)д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.**(*Санкт-Петербург*)член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.**(*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН д.м.н. профессор **Черешнев В.А.**(*Екатеринбург*)академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.**(*Москва*)д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)д.м.н. профессор **Шустов С.Б.** (*Санкт-Петербург*)академик РАН д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.**(*Санкт-Петербург*)академик РАН д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)академик РАН д.м.н. профессор **Янов Ю.К.**(*Санкт-Петербург*)**Editor-in-Chief****corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor A.Ya. Fisun****Editorial board**M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Belskikh A.N.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)M.D. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Sysoev V.N.** (*Saint-Petersburg*)D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

professor M.D. **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)

academician of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ

Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Всероссийское общество неврологов
Научный центр неврологии

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» –
Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства
Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
Национальная ассоциация по борьбе с инсультом
Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Всероссийская научно-практическая конференция

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

посвященная 140-летию со дня рождения
Бориса Семеновича Дойникова

Санкт-Петербург, 15-16 ноября 2019 г.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Почетный президент конференции:

Тришкин Д.В. (Москва)

Председатели конференции:

Фисун А.Я., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)
Котив Б.Н., профессор (Санкт-Петербург)
Литвиненко И.В., профессор (Санкт-Петербург)
Одинак М.М., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)

Программный комитет конференции:

Амелин А.В., профессор (Санкт-Петербург)
Багненко С.Ф., академик РАН (Санкт-Петербург)
Базилевич С.Н., доцент (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е.Р., профессор (Санкт-Петербург)
Барсуков А.В., профессор (Санкт-Петербург)
Башарин В.А., профессор (Санкт-Петербург)
Бисага Г.Н., профессор (Санкт-Петербург)
Бунин С.А., д.фарм.н. (Санкт-Петербург)
Власов А.Ю., к.м.н. (Москва)
Вознюк И.А., профессор (Санкт-Петербург)
Волкова Л.И., профессор (Екатеринбург)
Гайдар Б.В., академик РАН (Санкт-Петербург)
Герасименко Ю.П., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)
Гехт А.Б., профессор (Москва)
Голохвастов С.Ю., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Гузева В.И., профессор (Санкт-Петербург)
Гусев Е.И., академик РАН (Москва)
Дидур М.Д., профессор (Санкт-Петербург)
Дубина М.В., академик РАН (Санкт-Петербург)
Дыскин Д.Е., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Емелин А.Ю., профессор (Санкт-Петербург)
Железняк И.С., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Живолупов С.А., профессор (Санкт-Петербург)
Заславский Л.Г., профессор (Санкт-Петербург)
Иванов М.Б., профессор (Санкт-Петербург)
Иванова Н.Е., профессор (Санкт-Петербург)
Иллариошкин С.Н., чл.-кор. РАН (Москва)
Искра Д.А., профессор (Санкт-Петербург)
Клочева Е.Г., профессор (Санкт-Петербург)
Коваленко А.П., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Коломенцев С.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Красаков И.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Кукушкин М.Л., профессор (Москва)
Курасов Е.С., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Кучеренко С.С., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Левин О.С., профессор (Москва)
Лисовец Д.Г., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Литвинцев Б.С., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Лобачев И.В., доцент (Санкт-Петербург)
Лобзин В.Ю., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Лобзин С.В., профессор (Санкт-Петербург)

Лобзин Ю.В., академик РАН (Санкт-Петербург)
Мартынов М.Ю., чл.-кор. РАН (Санкт-Петербург)
Мельникова Е.В., профессор (Санкт-Петербург)
Михайленко А.А., профессор (Санкт-Петербург)
Михайлов В.А., профессор (Санкт-Петербург)
Наумов К.М., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Незнанов Н.Г., профессор (Санкт-Петербург)
Овчинников Д.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Парфенов В.Е., профессор (Санкт-Петербург)
Паценко М.Б., к.м.н. (Москва)
Пирадов М.А., академик РАН (Москва)
Полушин Ю.С., академик РАН (Санкт-Петербург)
Помников В.Г., профессор (Санкт-Петербург)
Пономаренко Г.Н., профессор (Санкт-Петербург)
Прокудин М.Ю., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Реутский И.А., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Руденко Д.И., профессор (Санкт-Петербург)
Рыжман Н.Н., доцент (Санкт-Петербург)
Савелло А.В., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Самарцев И.Н., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Свистов Д.В., доцент (Санкт-Петербург)
Скоромец А.А., академик РАН (Санкт-Петербург)
Скрипченко Н.В., профессор (Санкт-Петербург)
Скулябин Д.И., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Сорокоумов В.А., профессор (Санкт-Петербург)
Софронов Г.А., академик РАН (Санкт-Петербург)
Столяров И.Д., профессор (Санкт-Петербург)
Стулин И.Д., профессор (Москва)
Тихомирова О.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тотоян Н.А., профессор (Санкт-Петербург)
Трашков А.П., к.м.н. (Москва, Гатчина)
Трофимова Т.Н., профессор (Санкт-Петербург)
Труфанов А.Г., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Труфанов Г.Е., профессор (Санкт-Петербург)
Улитин А.Ю., профессор (Санкт-Петербург)
Федин А.И., профессор (Москва)
Федорова Н.В., профессор (Москва)
Цыган В.Н., профессор (Санкт-Петербург)
Чепракова В.А., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Шамрей В.К., профессор (Санкт-Петербург)
Шулешова Н.В., профессор (Санкт-Петербург)
Щеголев А.В., профессор (Санкт-Петербург)
Щербак С.Г., профессор (Санкт-Петербург)
Щербук Ю.А., академик РАН (Санкт-Петербург)
Янишевский С.Н., д.м.н. доцент (Санкт-Петербург)
Яхно Н.Н., академик РАН (Москва)

Секретари конференции:

Цыган Н.В., д.м.н. доцент
(Санкт-Петербург, Москва, Гатчина)
Скиба Я.Б., к.м.н. (Санкт-Петербург)



Глубокоуважаемые коллеги!

От имени Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации приветствую организаторов и участников Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», посвященной 140-летию со дня рождения Бориса Семеновича Дойникова.

Заболевания и травмы нервной системы являются ведущей причиной нетрудоспособности и, ввиду высокой распространённости и тяжести последствий, имеют исключительную медицинскую и социальную значимость.

Убежден, что уже ставшая регулярной конференция по проблеме неотложных состояний в неврологии имеет большое значение для развития и интеграции неврологической науки, улучшения практического звена военного и гражданского здравоохранения Российской Федерации. Предстоящие обсуждения станут значительным вкладом в решение актуальных задач современной медицины по улучшению исходов заболеваний и травм нервной системы.

Желаю гостям и участникам конференции успешной работы, высокого профессионализма, крепкого здоровья и благополучия!

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Д. Тришкин'. The signature is stylized with large, flowing loops and a long horizontal stroke at the end.

*Начальник Главного военно-медицинского управления
Министерства обороны Российской Федерации*

Д. Тришкин



Глубокоуважаемые участники конференции, дорогие гости!

Невозможно представить прогресс медицины без развития новых технологий в диагностике и лечении. Но также невозможно создать эффективную и надежную системы подготовки врачей-специалистов без обеспечения преемственности образовательных и научных школ. Именно на основе взаимодействия традиций и инноваций вот уже более 150 лет осуществляется обучение курсантов и врачей на кафедре и в клинике нервных болезней Императорской медико-хирургической академии, а ныне – Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Сегодняшний форум – это уникальная возможность для неврологов, нейрохирургов, анестезиологов, терапевтов, кардиологов, сосудистых хирургов, представителей других клинических и фундаментальных разделов медицины вне зависимости от ведомственной принадлежности поделиться опытом и ознакомиться с последними достижениями в области неотложных состояний в неврологии.

Желаю Вам от имени Ученого Совета и руководства академии успешной и продуктивной работы в рамках конференции!

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Фисин', with a long horizontal flourish extending to the left.

*Начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
член-корреспондент РАН*

А. Фисун

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-5-7>

БОРИС СЕМЕНОВИЧ ДОЙНИКОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, УЧИТЕЛЬ, КЛИНИЦИСТ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Попов А.Е., Хлыстов Ю.В.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Блистательный нейростолог и нейростопатолог, незаурядный медицинский педагог и клиницист Б.С. Дойников по праву входит в созвездие наиболее ярких отечественных неврологов минувшего столетия.

Б.С. Дойников родился 12 декабря 1879 г. в Петербурге. Обладая прекрасной памятью и абсолютным слухом, он одновременно с обучением в 1890-1897 гг. в гимназии профессионально занимался музыкой и стал отличным пианистом (Акимов Г.А., Семенова-Тян-Шанская В.В., 1979).

В 1897-1902 гг. Б.С. Дойников проходил курс наук в Военно-медицинской академии (ВМА) и окончил ее со званием «лекаря с отличием». Последнее дало ему право на усовершенствование в 1903-1904 гг. на избранной кафедре – кафедре В.М. Бехтерева.

В 1904-1905 гг. Б.С. Дойников по мобилизации находился в действующей армии на Дальнем Востоке и принимал участие в боевых действиях.

В 1906 г. он уехал в научную командировку в Германию для повышения квалификации. Обучение (1906-1909 гг.) и научно-практическая работа (1910-1914 гг.) проходили в знаменитых вузах и клиниках Германии, а свое профессиональное мастерство Б.С. Дойников совершенствовал под руководством выдающихся специалистов – Г. Опленгейма, О. Фогта, А. Альцгеймера, Л. Эффенгера и др.

Выполненные Б.С. Дойниковым в начальный период творческой деятельности (с 1911 по 1913 гг.) капитальные работы классического характера были посвящены нормальному строению нервных стволов, процессам валлеровской дегенерации и регенерации при травме и различных вариантах неврита. Эти работы сразу обратили на себя внимание специалистов всего мира (Сперанский А.Д. и др., 1949), а автор вскоре приобрел широкую известность как крупный нейропатолог (Карчикян С.И., 1949).

В отличие от подавляющего большинства исследователей, изучавших осевые цилиндры методом импрегнации серебром, Б.С. Дойников, закладывая основы будущего комплексного метода изучения нервной системы, стал в совокупности изучать взаимосвязь всех структур периферических нервных стволов (Жаботинский Ю.М., 1959). Им были установлены тесная связь шванновских клеток с миелиновой оболочкой и способность миелинотомов превращаться в макрофаги. Он впервые стал применять красочные реакции для дифференциации липидов, положив таким образом начало гистохимическим работам. Исключительно тщательно проведенные исследования легли в основу современных представлений о строении нервных волокон.

В 1914 г. Б.С. Дойников по мобилизации был призван на военную службу врачом пехотного полка, потом ординатором в госпиталях Новгорода и Петрограда (Дойников Б.С., Личное дело, ИЭМ АМН СССР). В марте 1917 г.

назначен прикомандированным ординатором клиники нервных болезней ВМА. Вся дальнейшая жизнь Б.С. Дойникова будет связана с кафедрой и клиникой нервных болезней академии: 1918-1919 гг. – ассистент; 1919-1929 гг. – старший преподаватель; 1929-1936 гг. – самостоятельный преподаватель по курсу гистологии и гистопатологии нервной системы; 1936-1948 гг. – начальник кафедры; июль 1948 – ноябрь 1948 гг. – профессор-консультант.

В первые годы пребывания в клинике Б.С. Дойников был занят главным образом лечебной и преподавательской работой.

27 января 1923 г. на открытом заседании конференции ВМА «Для соискания научной характеристики ученого специалиста по психиатрии и нервным болезням» Б.С. Дойниковым был сделан доклад «Гистологические и гистопатологические исследования над периферическими нервами». Научная характеристика была присуждена конференцией единогласно («Личное дело, ИЭМ АМН СССР»). Эта работа обобщавшая итоги его многолетних исследований по утверждению А.Д. Сперанского с соав. (1949) «является классическим почти единственным в своем роде исследованием в этой области, весьма актуальным и на сегодняшний день» (с. 56). В 1926 г. Б.С. Дойников возглавил в Институте хирургической невропатологии (ИХН) лабораторию гистопатологии нервной системы, где вместе с учениками (Б.А. Фаворским, А.В. Триумфовым, В.П. Курковским, М.С. Скобло и др.) изучал нормальное строение черепных и спинальных нервов и их архитектуру, последствия ранений и травм нервных стволов. Исследования продемонстрировали чрезвычайную сложность и изменчивость в строении нервных стволов на разных уровнях, и были установлены некоторые закономерности в распределении волокон разного функционального предназначения (Акимов Г.А. и др., 1980).

При изучении морфологических аспектов травм и ранений нервных стволов, процессов регенерации и дегенерации, Б.С. Дойников подчеркивал первостепенную значимость, в частности, для процессов регенерации, тесных морфологических и функциональных взаимоотношений между нервными волокнами и шванновскими клетками. Всестороннему освещению подверглись вопросы образования невром, восходящих невритов, использования трансплантатов.

С 1932 г. Б.С. Дойников начал работать в лаборатории нормальной и патологической морфологии нервной системы Института экспериментальной медицины (ИЭМ). Основными проблемами для руководителей с учениками (Ю.М. Жаботинским, В.П. Курковским, Х.Г. Хидосом, О.И. Вишневской, А.Н. Шаповалом, З.Я. Певзнером и др.) были исследования морфологии нервной системы при различных заболеваниях и патологических процессах (инфекциях, интоксикациях, нарушениях кровообращения).

В разнообразных исследованиях в лабораториях клиники нервных болезней ВМА, ИХН, ИЭМ Б.С. Дойников придавал особое значение сопряжению нейростологических аспектов с клиникой, общей и патологической анатомией. Работами о влиянии локального воздействия (внутричерепного введения) химических раздражителей на характер патологического процесса в нервной системе было установлено, что таким экспериментам сопутствует развитие морфологических изменений как местного, так и общего характера. Подобные результаты послужили отправной точкой для разработки и внедрения в нейроморфологию метода «тотального» исследования нервной системы («по Дойникову»).

Б.С. Дойниковым и его учениками тщательно изучалась нервная система при многих инфекционных заболеваниях (дифтерии, бешенстве, столбняке, дизентерии, скарлатине, туберкулезе, энцефаломиелите и др.). Было установлено, что патогистологическая картина при искомым заболеваниях и широком охвате различных отделов нервной системы нередко достаточно характерна для каждого этиологического варианта, хотя специфические изменения скорее являются исключениями, а не правилами.

Коллектив Б.С. Дойникова (Х.Г. Ходос, Ю.М. Жаботинский, А.С. Костенецкий, Д.И. Панченко, В.В. Семёнова-Тян-Шанская, В.П. Курковский) достаточно широко изучал влияние нарушений кровообращения (выключение магистральной артерии конечности, прижатие брюшной аорты, наложение жгута, перевязка сонной артерии и т.д.) на разные отделы нервной системы.

Основные научные направления, которые нашли всестороннее, глубокое и яркое отражение в работах Б.С. Дойникова, лапидарно были сформулированы редакционной коллегией в «Предисловии» к его трудам (1955): «Основными проблемами, освещенными в трудах Б.С. Дойникова, являются: дегенеративные и регенеративные процессы в нервных стволах, в связи с их нормальным строением; патоморфология и клиника травматических повреждений периферической нервной системы, в частности, при огнестрельных ранениях; изменения в нервной системе при инфекционных заболеваниях, интоксикациях и нарушениях кровообращения... Большинство работ Б.С. Дойникова объединено общей направляющей идеей о необходимости сочетанного одновременного клинического и морфологического исследования, что делает его труды очень ценными для практической медицины» (с. 3).

Ученым Советом ВИЭМ в 1934 г. Б.С. Дойникову была присвоена научная степень доктора медицинских наук. ВАК при СНК СССР в 1939 г. утвердил его в ученом звании профессора по кафедре «невропатология». Указом Президиума Верховного Совета 2 июня 1940 г. Б.С. Дойников удостоен почетного звания науки «Заслуженный деятель науки РСФСР», а постановлением СНК СССР от 14 ноября 1944 г. он становится Действительным членом АМН («Личное дело...»).

После того, как Б.С. Дойников возглавил кафедру, он проявил инициативу, и в клинике было восстановлено нейрохирургическое отделение, созданное в свое время ещё В.М. Бехтеревым, а также открыт рентгеновский кабинет. В период вооруженного конфликта с Финляндией и на начальных этапах Великой Отечественной войны,

клиника перестроилась для работы в военное время, увеличилось число коек, в подвале клиники было организовано бомбоубежище с операционной и перевязочной. В клинику непрерывно поступали раненые с поражениями головного и спинного мозга, нервных стволов. Поток раненых и контуженных поступал непосредственно с переднего края обороны (г. Пушкин, Красное Село, Пулковские высоты, Карельский перешеек.)

Вечером 9 сентября 1941 г. бомбой массой 500 кг было повреждено одно крыло здания клиники. Б.С. Дойников был оглушен и получил множественные ушибы. В ноябре 1941 г. ВМА была эвакуирована в Самарканд, где была организована подготовка врачей выпуска 1942, 1943, 1944 гг.

После эвакуации ВМА в 1944 г. начались интенсивные восстановительные работы, возобновилась напряженная учебная, лечебная, научная работа. Коллектив каждодневно и усиленно трудился над обобщением опыта минувшей войны (для многотомного издания «Опыт Советской Армии в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.»)

Б.С. Дойниковым, основоположником отечественной нейрогистологии и нейрогистопатологии, была создана в своей отчизне оригинальная и блистательная научная школа нейроморфологов: Ю.М. Жаботинский, Б.А. Фаворский, В.П. Курковский, А.В. Триумфов, Х.Г. Ходос, А.С. Вишневский, В.В. Семенова-Тян-Шанская, С.В. Гоцман, Д.И. Панченко, О.П. Вишневская, М.Л. Боровский, Е.А. Успенский, А.С. Костенецкий, А.Н. Шаповал, З.Я. Певзнер, Г.А. Акимов, И.Г. Рамзен-Евдокимов и др.

Коллеги отмечали безупречные черты научного почерка Б.С. Дойникова – яркой и незаурядной личности: кристальную душевную чистоту, скромность, целеустремленность, точность, скрупулезность и предельную аккуратность, добросовестность и исключительную требовательность к формулированию умозаключений, выводов, рекомендаций и удостоили его высокого «звания» – «наша гистологическая совесть».

С осени 1947 г. состояние здоровья Б.С. Дойникова стало серьезно ухудшаться. 25 ноября 1948 г. Б.С. Дойников ушел из жизни, а его труды навсегда вошли в сокровищницу мировой медицинской науки.

Литература

1. Акимов, Г.А. Борис Семенович Дойников / Г.А. Акимов, В.В. Семенова-Тян-Шанская. – Л.: ВМА, 1979. – 30 с.
2. Акимов, Г.А. К 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора, действительного члена АМН СССР генерал-майора медицинской службы Б.С. Дойникова / Г.А. Акимов, Ю.М. Жаботинский, В.В. Семенова-Тян-Шанская // Архив патологии. – 1980. – №6. – С. 67-70.
3. Жаботинский, Ю.М. Научная деятельность Б.С. Дойникова и его школы (к 100-летию со дня смерти) / Ю.М. Жаботинский // Архив анатом., гистол. и эмбриол. – 1959 – Т. 36, №4 – С. 94-99
4. Карчикян, С.И. Творческий путь Дойникова Бориса Семеновича / С.И. Карчикян – Л.: Библиотека ВМА им. С.М. Кирова, 1949 – 9 с. (рукопись).
5. Сперанский А.Д. Памяти Бориса Семеновича Дойникова / А.Д. Сперанский, М.Л. Боровский, О.П. Вишневская // Вестник АМН СССР. – 1949. – Т. 3 – С. 55-59.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-8-10>

ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНОГО ПЕРИОДА МОЛЧАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ

Абрамова А.А., Брутян А.Г., Кочергин И.А., Захарова М.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Кожный период молчания (*cutaneous silent period, CuSP*) – временное подавление произвольной активности мышцы в ответ на стимуляцию чувствительных нервных волокон в составе смешанного нерва [4]. Ответ на болевое раздражение представляет собой совокупность как активирующих, так и тормозных процессов. Отмечено, что кожный период молчания преимущественно регистрируется в дистальной мускулатуре, в то время как в проксимальных отделах преобладает сгибательный рефлекс избегания (*withdrawal flexor reflex*). CuSP позволяет исследовать механизмы ноцицептивного ответа на спинальном уровне, отражая интеграцию процессов возбуждения чувствительных и двигательных структур, а также регуляторные механизмы моторного контроля [4, 6].

Целью исследования явилось определение характерных параметров периода молчания у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) как модели поражения верхнего и нижнего мотонейронов кортикопинальных трактов.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов, из них 18 (45 %) – женщины. Критериями включения служили: возраст от 18 до 80 лет, диагноз достоверного БАС по критериям El Escorial (2015) [5], возможность произвольных движений (отведения большого пальца) в кисти и поддержание сокращения в течение 10-20 секунд, наличие информированного согласия на выполнение исследования. Из 40 человек у 22 (55 %) отмечалась бульбарная форма, у 4 (10 %) – шейно-грудная, у 14 (35 %) – пояснично-крестцовая форма БАС. Группу контроля составили 24 здоровых добровольца, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами из основной группы.

Исследование проводилось однократно на стороне с клинически более выраженной слабостью мышц кисти. Накожные чашечковые (площадь поверхности 1 см²) активный и референтный электроды устанавливались на исследуемой мышце (*m. abductor pollicis brevis*) по принципу belly-tendon. Стимуляция чувствительной порции нерва производилась с помощью двух кольцевых электродов, закрепленных на II пальце той же руки. Для записи сигнала использовались фильтры: ФВЧ = 20 Гц, ФНЧ = 10 кГц. Вначале определялся индивидуальный порог – минимальное значение силы тока стимуляции, при котором испытуемый отмечал появление различного ощущения. После этого проводился расчет силы тока болевой стимуляции, необходимой для получения кожного периода молчания. В целях унификации использовалась формула: сила тока = индивидуальный порог × 20, [мА]. Продолжительность единичного стимула составляла 0,5 мс. Затем пациенту давалось указание совершить движение (отведение большого пальца), и поддерживать произвольное сокращение мышцы в течение всего времени стимуляции (20 стимулов). Сила произвольного сокращения должна была составлять примерно 50 % от максимального усилия. Во избежание габитуации стимулы подавались вручную с переменной частотой (0,5-1 Гц). Эпоха анализа составляла 1000 мс с отрицательной временной задержкой относительно стимула в 200 мс. Все исследования выполнялись на электродиагностической установке Viking Select (Natus, США).

Расчеты и обработка кривых проводилась на основе программного обеспечения, созданного одним из авторов. По окончании записи производились ректификация и усреднение полученных эпох ЭМГ. В анализ включались следующие показатели: латентность начала и окончания, а также длительность CuSP. Начало периода молчания отмечалось при снижении амплитуды произвольной активности мышцы менее 50 % от средней амплитуды ЭМГ до подачи стимула. Продолжительность CuSP рассчитывалась как время между его началом и окончанием (восстановление амплитуды до 50 % от исходных значений). Для статистических расчетов использовалась программа STATISTICA 12.6 (Statsoft, Dell). В связи с тем, что для большинства показателей характер распределения значений отличался от нормального, в работе были использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни для независимых выборок). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Результаты в работе представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль], если не указано иное.

Результаты. Средний возраст исследованных больных составил 55,5 [47,5; 69,5] лет. На момент выполнения исследования средняя продолжительность заболевания была 18 [13,0; 24,5] месяцев. Средний балл по шкале ALSFRS-R – 44 [39,5; 45] баллов. Средняя сила электрической стимуляции с учетом определяемого порога чувствительности в группе пациентов БАС составила 40,8 [30,1; 41,0] мА, достоверно не отличаясь от силы тока в группе контроля.

В группе пациентов с БАС отмечалось более позднее возникновение кожного периода молчания и более позднее его окончание ($p < 0,05$), при этом различия в продолжительности CuSP у пациентов с БАС и здоровых добровольцев не достигали уровня статистической значимости (таблица 1).

Длительность периода молчания при шейно-грудной форме БАС была несколько короче, чем при бульбарной и пояснично-крестцовой форме, однако различия не достигали уровня статистической значимости (таблица 2).

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

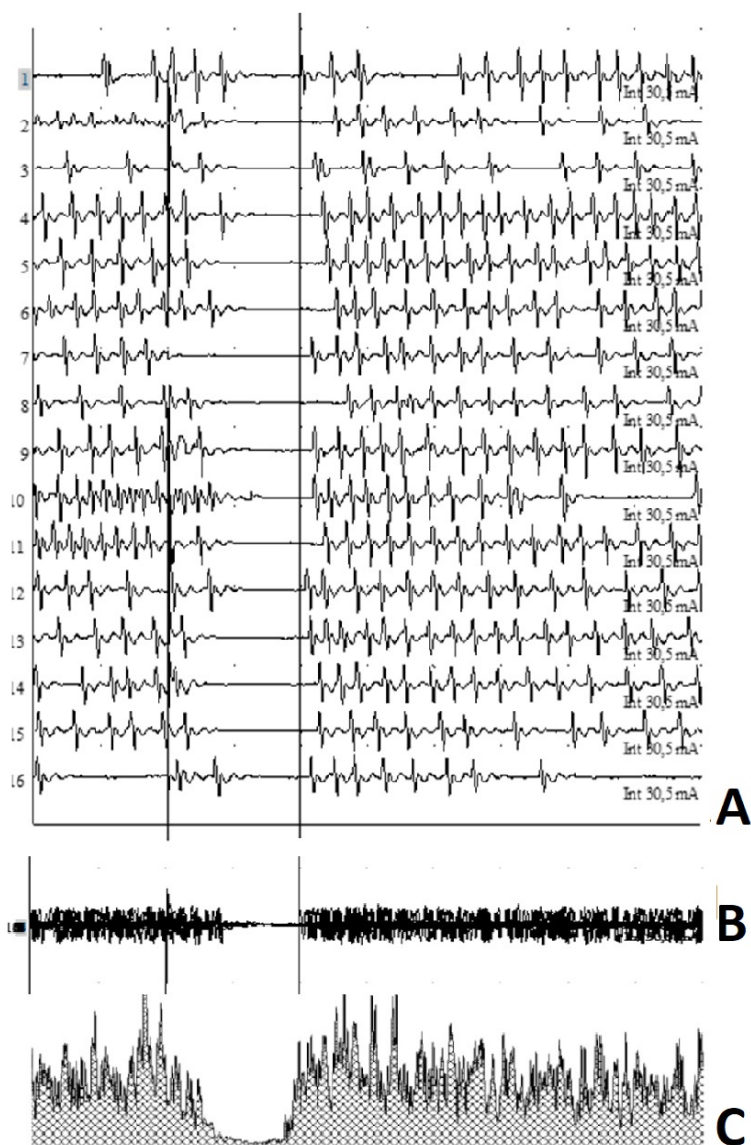


Рис. А – исходные эпохи ЭМГ в ответ на стимулы; **В** – суперимпозиция ЭМГ эпох; **С** – КПМ (после ректификации и усреднения). Эпоха анализа – 1000 мс, задержка стимула – 200 мс.

Отмечалось статистически значимая корреляция между баллом по шкале ALSFRS-R и латентностью окончания CuSP. По данным корреляционного анализа достоверной связи между продолжительностью заболевания и параметрами CuSP не было выявлено.

Обсуждение. В подавлении произвольного мышечного сокращения после нанесения болевого стимула участвует рефлекторная дуга, замыкающаяся на уровне спинного мозга. Афферентное звено в ней составляют тонкие чувствительные Аδ- волокна; эфферентное – α-мотонейроны передних рогов спинного мозга. К появлению супрессии приводит как пре-, так и постсинаптическое торможение α-мотонейронов. Тем не менее, считается, что на формирование CuSP особое влияние оказывают супраспинальные механизмы моторного контроля (ствол головного мозга, базальные ядра и кора больших полушарий).

Изменения отдельных показателей CuSP отмечены при различных заболеваниях с вовлечением структур центральной и периферической нервной системы [6]. Вовлечение в патологический процесс верхнего мотонейрона приводит к более позднему появлению CuSP, что было показано в исследованиях с участием пациентов с БАС и больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения [2, 3].

В нашей работе отмечалось «смещение» CuSP за счет как более позднего начала, так и времени возобновления мышечного сокращения. При этом различия в длительности периода молчания в группе пациентов с БАС и контрольной группе не достигали уровня достоверности. Полученные результаты согласуются с данными, полученными Gilio и соавторами [2]. Авторы считают, что увеличение начальной латентности может являться следствием поражения кортикоспинальных путей, модулирующих возбудимость на спинальном уровне. Другим

Таблица 1.

Параметры CuSP в группе пациентов с БАС и контрольной группе (медиана; [нижний квартиль; верхний квартиль]).

Группа	Латентность начала, мс	Латентность окончания, мс	Длительность, мс
Пациенты с БАС, N=40	86,0 [72,3; 92,0]*	145,0 [129,0; 156,5]**	57,5 [42,3; 82,8]
Группа контроля, N=24	55,5 [47,0; 78,0]	129,0 [126,0; 143,0]	73,0 [53,0; 89,5]

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблица 2.

Параметры CuSP в группах пациентов с различными формами заболевания (медиана; [нижний квартиль; верхний квартиль]).

Форма заболевания	Начальная латентность, мс	Латентность окончания, мс	Длительность, мс
Бульбарная, N=22	83,5 [69,5; 92,0]	148,0 [134,0; 159,0]	64,5 [50,5; 81,5]
Шейно-грудная, N=4	97,5 [89,5; 104,8]	131,0 [127,0; 138,0]	33,5 [33,5; 37,8]
Пояснично-крестцовая, N=14	86,0 [80,5; 89,0]	132,5 [126,0; 154,0]	50,3 [42,0; 84,0]

возможным объяснением может служить поражение периферических чувствительных волокон у пациентов с БАС; по некоторым данным, у пациентов со спинальным дебютом отмечается снижение плотности интраэпидермальных тонких волокон, что свидетельствует о наличии невропатии тонких волокон [1, 7]. Тем не менее, достоверных различий между индивидуальным порогом болевой чувствительности у пациентов с БАС и здоровыми добровольцами в нашей работе отмечено не было; аналогичные результаты были получены и в исследовании Gilio и соавт. [2]. Кроме того, при поражении периферических чувствительных волокон следовало бы ожидать удлинения CuSP, чего не наблюдалось в нашем исследовании.

Включение в дальнейшие исследования большего количества пациентов с БАС, а также больных с первичным боковым склерозом и спинальными мышечными атрофиями, позволит оценить потенциальный вклад в изменение CuSP периферического и центрального звеньев регуляции ноцицептивного ответа.

Заключение. Изменения параметров кожного периода молчания при БАС могут отражать роль супраспинальных механизмов в формировании кожного периода молчания. Однако, с учетом данных о возможной невропатии тонких волокон при БАС, для уточнения механизмов наблюдаемых изменений, требуется проведение дополнительных сравнительных исследований пациентов с избирательным поражением верхнего или нижнего мотонейрона.

Литература

1. Dalla Bella, E. Amyotrophic lateral sclerosis causes small fiber pathology / E. Dalla Bella, R. Lombardi, C. Porretta-Serapiglia, C. Ciano, C. Gellera, V. Pensato, D. Cazzato, G. Lauria // Eur. J. Neurol. — 2016. — Vol. 23, № 2. — P. 416-420.
2. Gilio, F. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome / F. Gilio, C. M. Bettolo, A. Conte, E. Iacovelli, V. Frasca, M. Serrao, E. Giacomelli, M. Gabriele, M. Prencipe, M. Inghilleri // Neurosci. Lett. — 2008. — Vol. 433, № 2. — P. 109-113.
3. Kim, W. Preservation of motor neuron excitability during the cutaneous silent period in amyotrophic lateral sclerosis / W. Kim, Y. Kwak // J. Neurol. — Vol. 257. — 2010. — P. S92-S93.
4. Kofler, M. Cutaneous silent periods—part 1: update on physiological mechanisms / M. Kofler, A. A. Leis, J. Valls-Solís // Clin. Neurophysiol. — 2019 (ahead of print).
5. Ludolph, A. A revision of the El Escorial criteria-2015 / A. Ludolph, V. Drory, O. Hardiman, I. Nakano, J. Ravits, W. Robberecht, J. Shefner // Amyotr. Lat. Scler. — 2015. — Vol. 16, № 5-6. — P. 291-292.
6. Serrao, M. The cutaneous silent period: An underutilized tool in clinical neurophysiology, 2019.
7. Truini, A. Small-fibre neuropathy related to bulbar and spinal-onset in patients with ALS / A. Truini, A. Biasiotta, E. Onesti, G. Di Stefano, M. Ceccanti, S. La Cesa, A. Pepe, C. Giordano, G. Cruccu, M. Inghilleri // J. Neurol. — 2015. — Vol. 262, № 4. — P. 1014-1018.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-11-13>

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ МОЯМОЯ У БЕРЕМЕННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Алексеева Т.М., Топузова М.П., Терновых И.К., Сергеев А.В.

НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Болезнь моямоя (БМ) – прогрессирующее окклюзирующее заболевание церебральных сосудов с частичным выключением виллизиева круга и питающих его артерий [1]. Впервые описана в 1957 г. Takeuchi К., Shimizu К. как «двусторонняя гипоплазия внутренних сонных артерий». В переводе с японского «моямоя» означает «клуб дыма, «туман», что отражает специфическую ангиографическую картину при этом заболевании – сеть коллатералей, развивающаяся в результате окклюзии магистральных сосудов головного мозга (J. Suzuki и др., 1969). Предположительной причиной БМ является наследственная предрасположенность – аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, ассоциированный с геном RNF213 [2]. Считается, что в развитии БМ участвуют также воспалительные процессы, в частности, в области головы и шеи [3]. БМ может развиваться при целом ряде патологий – гематологические заболевания (серповидно-клеточная анемия, анемия Фанкони), врожденные синдромы (Морфана, нейрофиброматоз 1-го типа), сосудистые заболевания (коарктация аорты), черепно-мозговая травма [4]. Диагноз БМ ставится на основании ангиографических критериев: признаков одностороннего (вероятная БМ) или двустороннего (определенная БМ) стеноза или окклюзии интракраниальных отделов внутренней сонной артерии и проксимальных сегментов передней и средней мозговых артерий с развитием на основании мозга сети коллатерального кровоснабжения, при исключении других причин [5]. Клинически БМ у взрослых проявляется чаще всего развитием инсультов по ишемическому типу с двигательными, сенсорными нарушениями по гемитипу и афазиями [6]. Применяемые на сегодняшний день хирургические методы являются наиболее эффективными в лечении БМ. Они подразумевают наложение прямого или непрямого артериальных анастомозов или их комбинации.

В связи с редкой встречаемостью данного синдрома в клинической практике, приводим описание клинического случая БМ у беременной пациентки.

Клинический случай. Пациентка А., 24 года, находясь на 39 неделе беременности, поступила в родоразделительное отделение Перинатального центра Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (ПЦ «НМИЦ им. В.А. Алмазова») с клиническим диагнозом роды срочные в 39 5/7 недели; преждевременное излитие околоплодных вод; энцефалопатия неуточненная, деформация Маделунга (врожденная аномалия предплечий и кистей рук с обеих сторон) (рис. 1); анемия легкой степени; миопия высокой степени; хроническая герпетическая инфекция, рецидивирующее течение, вне обострения. Наследственность пациентки отягощена по деформации Маделунга – заболевание имеется у матери и сестер матери пациентки. Аллергологический, эпидемиологический, акушерско-гинекологический анамнез не отягощены.

Из анамнеза заболевания известно, что в июле 2019 г. (32-33 неделя беременности) пациентка внезапно во время разговора отметила появление нечеткости речи, затруднение при проговаривании слов, появление онемения левой щеки. Обратилась в поликлинику по месту жительства, выполнила магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, были выявлены признаки очагового поражения головного мозга, которые были расценены, как очаги демиелинизации. Пациентка направлена в городской центр диагностики и лечения рассеянного склероза (ГЦРС) на консультацию, где был поставлен диагноз: энцефалопатия неуточненная. Рекомендовано наблюдение невролога, МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с контрастированием, магнитно-резонансная венография, консультация в ГЦРС после родов для решения вопроса о дообследовании и терапии.

Через 2 недели (34-35 недели беременности) у пациентки самостоятельно регрессировало онемение левой щеки, уменьшилась дизартрия. 31.08.2019 на сроке 39 недель беременности родился живой мальчик, доношенный, массой 3800 г., рост 53 см. Роды через естественные родовые пути, без осложнений.

На 2-й день после родов утром при подъеме с постели пациентка отметила онемение и слабость в левой стопе, которые в течение дня narosли до области колена. Пациентка осмотрена неврологом, выполнена МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с контрастированием (МР – картина множественных очаговых изменений в веществе головного мозга, более вероятно, сосудистого генеза, с наличием участков острой ишемии вещества мозга в лобных долях (васкулит?); умеренно выраженная внутренняя асимметричная гидроцефалия). Вечером того же дня пациентка отметила онемение в левой руке. На следующий день симптоматика значительно усилилась, narosла слабость в левых конечностях. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка переведена во 2-е неврологическое отделение.

При осмотре в неврологическом статусе: сознание ясное, дизартрия, зрачки D=S, глазные щели D≥S. Движения глазных яблок не ограничены, конвергенция сохранена. Отмечается мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Корнеальный рефлекс сохранен, чувствительность на лице не нарушена. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицевая мускулатура симметрична. Глоточный рефлекс сохранен; дисфагии, дисфонии нет. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу, мышечная сила



Рис. 1. Деформация Маделунга – аномалия предплечий и кистей рук у пациентки.



Рис. 2. Ангиограмма сосудов головного мозга (боковая проекция) – типичная картина БМ (видны многочисленные стенозы в бассейне средних мозговых артерий, компенсаторное развитие коллатералей).

справа сохранна, слева снижена до 2 баллов в мышцах кисти, до 1 балла в мышцах предплечья, плеча и ноги. Сухожильные и периостальные рефлексы справа повышены, клонус левой стопы. Симптом Бабинского с обеих сторон положительный. Поверхностная чувствительность – гемигипестезия слева, глубокая чувствительность снижена от стопы до тазобедренного сустава. Координаторные пробы (пальце-носовую и пяточно-коленную) слева не выполняет из-за пареза, справа выполняет удовлетворительно; позу Ромберга не оценить из-за тяжести состояния. Менингеальные симптомы отрицательные. Нарушений функции тазовых органов нет.

В рамках дифференциально-диагностического поиска пациентке выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) – признаков стенозирующего поражения БЦА не выявлено; также выполнена ангиография сосудов головного мозга – обе средние мозговые артерии представлены множеством мелких ветвей, аневризмы, артериовенозные мальформации не определяются. Множественные стенозы артерий каротидного бассейна в области виллизиева круга (картина соответствует БМ) (рис. 2).

В рутинных лабораторных исследованиях крови и мочи значимых патологических изменений не выявлено (общий анализ крови: Hb – 99,1 г/л (120,0 – 140,0 г/л), RBC – 3,3·10¹²/л (3,9 – 4,7·10¹²/л), WBC – 15,1·10⁹/л (4,0 – 9,0·10⁹/л), PLT – 258·10⁹/л (150 – 400·10⁹/л), СОЭ – 17 мм/ч {15-20 мм/ч}). Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 21,79 мг/л (0,0-6,0 мг/л), креатинфосфокиназа 56 Ед/л (24-170 Ед/л), общий билирубин 3,0 мкмоль/л (3,4-20,5 мкмоль/л), АЛТ 22,7 Ед/л (0,0-32,0 Ед/л), АСТ 41,3 Ед/л (0,0-31,0 Ед/л), глюкоза 6,3 ммоль/л (3,3-6,1 ммоль/л), калий 4,5 ммоль/л (3,5-5,5 ммоль/л), натрий 140 ммоль/л (130-156 ммоль/л). Коагулограмма отклонений от нормы не выявила. Общий анализ мочи: без патологии. Электрокардиография также не показала каких-либо отклонений от нормы.

Пациентка осмотрена нейрохирургом, на основании клинических и нейровизуализационных данных (ангиографии и МРТ головного мозга) – был установлен диагноз БМ, принято решение провести оперативное лечение по жизненным показаниям в объеме наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (ЭИКМА). 05.09.19 выполнена операция наложения ЭИКМА, проходимость анастомозов подтверждена с помощью ангиографии, выполнен контроль гемостаза – кровотечения нет. В послеоперационном периоде рана без признаков воспаления, заживает первичным натяжением.

В неврологическом статусе после операции отмечена положительная динамика в виде нарастания силы в левой руке до 3 б.

Заключение. Особенностью данного случая явилось то, что диагноз не был установлен при появлении первых клинических симптомов заболевания, обнаруженное на МРТ многоочаговое поражение головного мозга было ошибочно интерпретировано, как демиелинизирующий процесс, что отсрочило установление верного диагноза. Выявленные у пациентки очаги в головном мозге имели, несомненно, ишемический генез и свидетельствовали о перенесенных ранее эпизодах нарушения мозгового кровообращения, которые не были замечены пациенткой в виду их асимптомности или минимальных проявлений. В результате на фоне беременности и родов течение болезни усугубилось, что привело к развитию ишемического инсульта с выраженным неврологическим дефицитом. Данный клинический случай свидетельствует о необходимости более углубленного исследования, включающего МР-ангиографию, в случае выявления многоочагового поражения головного мозга у молодых пациентов, когда соответствие МР-картины и клинической манифестации вызывает сомнения, и проведения дифференциального диагноза с БМ.

Литература

1. Takeuchi K. Hypoplasia of the bilateral internal carotid arteries / Takeuchi K., Shimizu K. // *Brain Nerve*. – 1957. – Vol. 9. – P. 37-43.
2. Fujimura M. Moyamoya Disease / Fujimura M, Bang OY, Kim JS. // *Front Neurol Neurosci*. – 2016. – Vol. 40. – P. 204-220.
3. Буркова К.И. Болезнь моя-моя (клиническое наблюдение) / Буркова К.И., Ажермачева М.Н. и др. // *Неврологический журнал*. – 2014. – № 5. – С. 38-42.
4. Guey S. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management / Guey S., Tournier-Lasserre E., Herve D., Kosorotoff M. // *The App of Clin Gen*. – 2015. – Vol 8. – P. 49–68.
5. Hasuo K. MRT and MR angiography in moyamoya disease / Hasuo K., Mihara F., Matsushima T. // *JMR*. – 1998. – Vol 8(4). – P. 762-766.
6. Львова О.А. Клинические проявления дебюта и проблемы диагностики болезни моя-моя в детском возрасте / Львова О.А., Жевнеронок И.В., Шалькевич Л.В., Прусакова Т.С. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – №1. – С. 10-17.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-14-15>

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ДЕЛИРИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ФАКТОРЫ РИСКА

Андреев Р.В.¹, Рябцев А.В.¹, Пелешок А.С.¹, Любимов А.И.¹, Кусай А.С.¹,
Наумов А.Б.¹, Китачев К.В.¹, Кравчук В.Н.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Курасов Е.С.¹,
Шихвердиев Н.Н.¹, Литвиненко И.В.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Делирий – это острый обратимый органический психический синдром, характеризующийся нарушением внимания и когнитивных функций, повышенной или сниженной психомоторной активностью и нарушением цикла сна и бодрствования (Young J. et al., 2010). Пациенты, которым выполняются кардиохирургические операции, имеют более высокий риск развития данного синдрома (от 13 до 52%), нежели при операциях другого профиля: ортопедических – от 24 до 44%, торакальных – от 1% до 35% и абдоминальных операциях – от 5,3 до 42% (Gernhardt C. et al., 2017; Zenilman M.E., 2017). Делирий, развившийся после оперативного вмешательства, относится к одному из трех клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (Цыган Н.В. с соавт., 2017):

- периоперационный инсульт;
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода;
- отсроченные когнитивные нарушения.

Операции на клапанах сердца являются высокотехнологичными, высокочувствительными и требующие дорогостоящего оборудования, но при этом эффективность лечения оценивается не только достижением цели операции, а также отсутствием осложнений. Развитие симптоматического делирия раннего послеоперационного периода связано с повышенной смертностью, увеличением количества дней госпитализации, повышением риска развития вторичных инфекционных осложнений, потребности в длительной вспомогательной вентиляции легких, создавая условия для развития отсроченных когнитивных нарушений (Kazmierski J. et al., 2010).

В кардиохирургической практике при выполнении вмешательства на аортальном клапане существует два вида хирургических операций (трансплантация клапана на открытом сердце или же транскатетерно в отсутствие искусственного кровообращения), при этом частота развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода не отличается в зависимости от вида операции (Maniar H.S. et al., 2016).

Выделяют следующие факторы риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при кардиохирургических операциях: пожилой возраст, уровень образования, низкий индекс массы тела, высокий балл по шкале STS-PROM, низкий балл по шкале Американского общества анестезиологов, III и IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, наличие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, хронические болезни легких), атеросклероз прецеребральных артерий, инсульт в анамнезе, снижение когнитивных функций и наличие депрессивных расстройств в анамнезе, низкий уровень гемоглобина в предоперационном периоде, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство, митральная регургитация, интраоперационная кровопотеря, требующая замещения, курение, длительность интубации более 24 ч (Kazmierski J. et al., 2010; Gernhardt C. et al., 2017).

Нами было обследовано 115 пациентов (70 мужчин и 45 женщин) в возрасте 64 [56; 72] года (от 18 до 81 года), которым выполняли плановые операции на клапанах сердца с использованием искусственного кровообращения. Каждый пациент был осмотрен за 3 суток до операции, на 2-3 и 7-10 после операции. Были проведены сбор анамнеза, оценка неврологического статуса по шкале NIHSS, лабораторно-инструментальных показателей, нейропсихологическое обследование с использованием шкал MoCA, FAB, HADS. Для выявления симптоматического делирия раннего послеоперационного периода применяли оценку уровня сознания методом САМ с последующей консультацией психиатром при необходимости.

Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован у 14 (12,2%) пациентов. Частота развития данного психоневрологического нарушения была выше у пациентов после протезирования по поводу аортального стеноза (25%), чем после других операций на клапанах сердца (отношение шансов (ОШ) 5,31; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,73-16,9; $p=0,006$), чаще развивалось при протезировании биологическим протезом (в 18,9% случаев), по сравнению с операциями пластики клапанов сердца ($p=0,047$). Сочетание двух факторов – типа протеза клапана и его позиции – не оказало влияния на частоту симптоматического делирия раннего послеоперационного периода ($p>0,05$).

Выявлены следующие факторы риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода: концентрация холестерина плазмы крови больше 5,65 ммоль/л (ОШ 6,43; 95% ДИ 1,95-22,32; $p=0,004$), 6,5 ммоль/л (ОШ 17,2; 95% ДИ 3,45-100,3; $p=0,001$), ударный объема левого желудочка менее 70 мл (ОШ 4,88; 95% ДИ 1,35-22,95; $p=0,023$), атеросклероз брахиоцефальных артерий (ОШ 7,94; 95% ДИ 2,27-28,24; $p=0,002$), в том

числе гемодинамически значимые атеросклеротические изменения прецеребральных артерий (ОШ 8,44; 95% ДИ 2,24-31,79; $p=0,003$), лобная дисфункция – менее 16 баллов по батарее лобной дисфункции (ОШ 3,98; 95% ДИ 1,21-13,22; $p=0,039$), балл по шкале МоСА менее 23 (ОШ 4,21; 95% ДИ 1,3-14,22; $p=0,027$), индекс массы тела ниже 25,1 кг/м² (ОШ 4,01; 95% ДИ 1,24-14,19; $p=0,033$).

Таким образом, все выявленные факторы риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при хирургических операциях на клапанах сердца имеют предоперационный характер, при этом почти все выявленные факторы риска (за исключением индекса массы тела) связаны с состоянием прецеребральной гемодинамики.

Литература

1. Young, J. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance / J. Young, L. Murthy, M. Westby [et al.] // *Bmj*. – 2010. – Vol. 341. – С. 247-249.
2. Gernhardt, C. Risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery / C. Gernhardt, S. Kluge, M. Meon [et al.] // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. – 2017. Vol. 85. – P. 274-279.
3. Zenilman, M. E. Delirium: an important postoperative complication / M.E. Zenilman // *Jama*. – 2017. – Vol. 317, N 1. – P. 77-78.
4. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, №4. – С. 34-39.
5. Kazmierski, J. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study / J. Kazmierski, M. Kowman, M. Banach [et al.] // *J. Psychosomat. Res.* – 2010. – Vol. 69, N 1. – P. 179-185.
6. Цыган, Н.В. Состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения в эксперименте / Н.В. Цыган, О.Н. Гайкова, М.М. Одинак [и др.] // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* – 2013. – №3. – С. 81-88.
7. Maniar, H. S. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality / H.S. Maniar, B.R. Lindman, K. Escallier [et al.] // *J. Thorac. Cardiovas. Surgery*. – 2016. – Vol. 151, N3. – P. 815-823.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-16-18>

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РЯДА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аношина Е.А., Михайленко А.А., Самарцев И.Н., Живолупов С.А.

ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Терапия боли является неотъемлемой частью профессиональной деятельности врачей различных специальностей как в стационаре, так в амбулаторной клинической практике [1]. Согласно данным эпидемиологических исследований болевые синдромы наиболее часто встречаются в клинической практике при заболеваниях периферической нервной системы и патологии опорно-двигательного аппарата, что определяет ведущую роль специалистов неврологического профиля в решении данной проблемы [5, 8].

Согласно одному из определений «боль – это мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты» [6]. Исходя из этой дефиниции, боль является исключительно сложным по субъективному восприятию ощущением, при этом ее переносимость, по мнению различных авторов, существенно влияет пол, возраст, раса, эмоциональное состояние, уровень мотивации пациента, его культурно-этнические особенности, социальный статус и многое другое, что затрудняет стандартизацию подходов к ведению пациентов данного профиля. Другой важной проблемой в альгологии является поиск оптимальных терапевтических алгоритмов в лечении различных болевых синдромов, позволяющих с одной стороны профилактировать развитие возможных нежелательных явлений, свойственных ряду фармакологических препаратов, используемых для купирования алгических состояний, а с другой – способных оказывать быстрый и стойкий анальгезирующий эффект [2, 4].

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность сочетанного использования физиотерапевтических процедур (экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) и периферической магнитной стимуляции (ПМС)), а также локальной инъекционной терапии (ЛИТ) в купировании боли у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы и патологией опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы. В исследование, проведенное в клинике нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова, было включено 389 пациентов (267 женщин и 122 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет с наиболее часто встречаемыми болевыми синдромами, развившимися вследствие заболеваний периферической нервной системы или патологии опорно-двигательного аппарата. Клинико-неврологическое обследование проводилось в соответствии со стандартом неврологического осмотра. Для оценки выраженности болевого синдрома применяли визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ), а с целью определения нейропатического компонента – опросник боли DN4. Терапия включала использование медикаментозной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты, по требованию – антидепрессанты, антиконвульсанты), физиотерапевтического лечения (ФТЛ с применением электромагнитного стимулятора SALUS-TALENT и модуль ЭУВТ (OPTIMUS PRO)), а также ЛИТ, включающую введение комбинации раствора местных анестетиков (лидокаин, прокаин) в сочетании с или без глюкокортикоидов (бетаметазон, триамцинолон). Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета Statistica 8,0 (Statsoft Inc., USA).

Результаты и их обсуждение. После проведенного обследования в зависимости от характера и локализации боли, особенностей неврологического и ортопедического статуса были выделены группы пациентов с клиническими синдромами, представленными в таблице 1.

Жалобы носили полиморфный характер: чувство дискомфорта, жжения, онемение, боли в шее и поясничной области, бедренном, голеностопном, локтевом суставах; ощущение «замороженного плеча», стягивание в руках и ногах, парестезии (ползание мурашек) в конечностях и заднебоковых отделах туловища, иногда трудно локализуемые боли с ощущением пульсации и др. (таблица 2).

В группе радикулопатий доминировал выраженный болевой синдром с мышечно-тоническим напряжением: при поступлении у 42 пациентов распознавалась нестерпимая боль (9-10 баллов), у 159 – очень сильная (7-8 баллов), у 18 – умеренная боль (4-5) баллов. Сходный характер интенсивности болевых ощущений регистрировался в группах 2, 4, 6, 7 и 8. В группах 3 и 5 нестерпимая боль отсутствовала.

В первой группе уже после первого сеанса ФТЛ в 40 % случаев, а после третьего – в 90 % наблюдений интенсивность боли снижалась на 2-3 балла по ВАШ ($p < 0,01$). Заслуживает внимания тот факт, что у лиц с выраженной и нестерпимой болью существенный противоболевой эффект уже на 1-2 процедуре достигался чаще, чем у пациентов с умеренной болью ($p < 0,01$). У пациентов с нейропатическим характером боли снижение выраженности болевых ощущений на 2-3 балла регистрировалось обычно после 3-4 процедуры ПМС ($p < 0,05$). Применение курса ЛИТ позволяло снизить интенсивность боли в среднем на 4-6 баллов ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Характеристика нозологических форм и эффективность проводимой терапии.

№ группы	Нозологическая форма	Число наблюдений		Длительность заболевания	ВАШ (баллы)	Число процедур ПМС	Число процедур УВТ	Число процедур ЛИТ	Эффективность первого сеанса ФТЛ (снижение по ВАШ, баллы)	Эффективность курса ФТЛ (снижение по ВАШ, баллы)	Эффективность курса ЛИТ (снижение по ВАШ, баллы)
		ФТЛ	ЛИТ								
1	Радикулопатия (M54.1)	19	17	3-9 мес.	4-10	7-9	2-3	2	2-7	2	4-6
2	Синдром грушевидной мышцы (G57.0)	9	7	7 дн-3 мес.	6-10	5	3	2	1-5	0-1	4-5
3	Синдром «запястного канала» (G56.0.)	8	15	1-15 мес.	4-8	10	5	1	3-7	1-3	4-8
4	Импинджмент-синдром плеча (M75.4)	3	-	3-8 мес.	5-10	10	4	-	3-7	1-3	-
5	Эпикондилит локтевого сустава (M77.1 и M77.2)	1	-	1-7 мес	3-8	5	5	-	1-4	0-1	-
6	Трохантерит тазобедренного сустава (M70.6)	4	-	1-6 мес	6-10	5	5	-	5-8	2-3	-
7	Гонартроз (M17)	7	-	1-12 мес	4-10	8	5	-	3-5	2-4	-
8	Плантарный фасциит (M72.2)	9	-	2 нед-6 мес.	7-10	10	5	-	5-8	0-1	-

Таблица 2.

Характер и локализация субъективных ощущений у обследуемой категории больных.

Симптом	Локализация	Количество пациентов с болевым синдромом, абс/ %
Грызущая, с непредсказуемыми обострениями, хроническая, в покое и движениях боль	Грудной, поясничный отделы позвоночника	168/43,2
Стреляющая, пронзающая боль	Наружная поверхность бедра, пальцы кисти	117/30,1
Жжение парестезии	Голова, заднебоковые отделы туловища, верхние и нижние конечности	38/9,8
Ноющая боль	Верхние и нижние конечности, крупные суставы	66/16,9

Была установлена достоверная ($p < 0,05$) корреляционная связь количества процедур ПМС с интенсивностью боли по ВАШ ($r = 0,54$) (Рис. 1).

Во второй группе больных согласно результатам тестирования по ВАШ у 18 пациентов боль расценивалась как нестерпимая (10 баллов, у 9 – очень сильная (8 баллов) и у 3 – сильная (6 баллов). Уже после первой процедуры ПМС отмечалось снижение болевого синдрома на 4-5 баллов ($p < 0,05$). После завершения курса лечения фактически у всех больных боль снизилась до 1 балла или полностью регрессировала ($p < 0,01$). В этой группе больных использовалось 2 сеанса ЛИТ, причем по их завершению отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ на 4-5 баллов ($p < 0,01$).

В 3 и 5 группах исходная интенсивность болевого синдрома не превышала 8 баллов. Но если у пациентов с синдромом запястного канала эффективность первого сеанса обычно не превышала 1 балла, то при эпикондилите локтевого сустава она достигала 2-4 баллов; по окончании курса в 5 группе регрессировала полностью или не превышала 1 балла, а в 3 группе интенсивность боли оценивалась в 1-3 балла. Применение ЛИТ у пациентов с синдромом «запястного канала», не имеющих показаний к оперативному лечению, позволяло тотально нивелировать болевой синдром через 1 неделю от момента инъекции.

Эффективность первого сеанса ПМС в четвертой, шестой и восьмой группах нельзя считать хорошей (снижение боли на 2-3 балла), окончательно же результаты значимо отличаются: для плантарного фасциита эффективность выражалась цифрами 0-1 баллы, для импинджмент-синдрома плеча -1-3 балла, для трохантерита тазобедренного сустава-2-3 балла. Наименьший окончательный результат был достигнут в группе пациентов с гонартрозом, выразившийся в сохранении болевого синдрома на уровне 2-4 баллов.

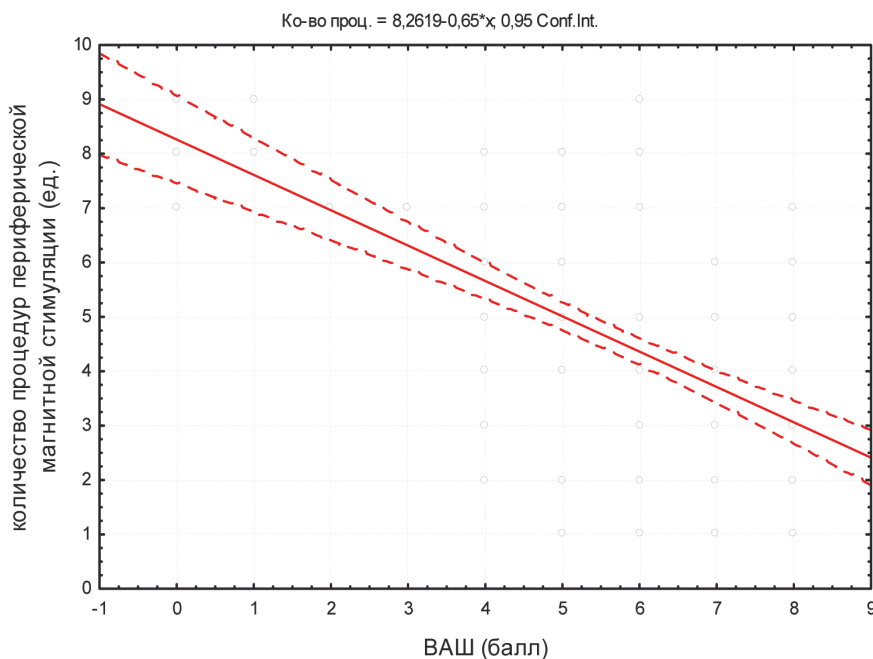


Рис. 1. Взаимосвязь между количеством процедур ПМС и интенсивностью боли по ВАШ.

Заслуживает внимание следующий клинический факт: по субъективным ощущениям максимальный дискомфорт пациентам доставляли эпикондилит локтевого сустава и плантарный фасциит, которым сопутствовал, наряду с синдромом грушевидной мышцы, наибольший лечебный эффект.

В целом ортопедическая патология поддавалась терапевтическим вмешательствам в меньшей степени, хотя снижение эффективности боли в группах 4, 5, 6, 7 было значимое.

Заключение. В настоящее время для лечения разнородных болевых синдромом, наряду с лекарственными препаратами, широким спектром традиционных физиотерапевтических процедур все шире используют высокотехнологические методы нейрореабилитации [7]. К их числу относятся экстракорпоральная ударно-волновая терапия и периферическая магнитная стимуляция, которые в значительной мере являются новым направлением в лечении боли и обладают достаточно широкими возможностями для ее курации у пациентов с разнообразной неврологической и ортопедической патологией. Различные модальности воздействия и приемы использования физиотерапевтических лечебных факторов позволяют селективно активизировать периферические и/или центральные нисходящие звенья антиноцицептивной системы, что в конечном итоге позволяет уменьшить восходящую болевую импульсацию так, что нарушается пропорциональность болевых ощущений и ноцицептивного входного потока.

Следует также отметить высокую эффективности ЛИТ в комплексной терапии алгических синдромов, в частности, в случае компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала [3].

Представляется актуальным дальнейшее исследование применения различных терапевтических методик (изолировано и в комбинации) в лечение гетерогенных болевых синдромов с оценкой их прогностической эффективности и дальнейшей стандартизацией терапевтических схем.

Литература

1. Алексеев, В.В. Боль. Руководство для врачей и студентов / В.В. Алексеев, А.Н. Баринев, М.Л. Кукушкин, Е.В. Подчуфарова, И.А. Строков, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 303 стр.
2. Живолупов С.А. Магнитная стимуляция в неврологии (теоретические основы, диагностические возможности, терапевтическая эффективность) / С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов, А.А. Михайленко, И.Н. Самарцев, А.А. Юрин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 1 (33). – С. 215-221.
3. Живолупов, С.А. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. 120 с.
4. Живолупов С.А. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Е.В. Яковлев // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №26 (5). – С. 10-18.
5. Михайленко, А.А. Клиническая неврология. Семиотика и топическая диагностика / А. А. Михайленко – М.: Фолиант, 2012. – 432 с.
6. Одинак, М.М. Болевые синдромы в неврологической практике / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Вып.109, №9. – С. 80–89.
7. Пономаренко, Г.Н. Инновационные технологии физиотерапии / Г.Н. Пономаренко, В.С. Улащик – СПб, 2012. – 256 с.
8. Mills, I. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies / I. Mills, E. Sarah // British Journal of Anaesthesia. – 2019. – Vol. 123, №2. – e273-e283.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-19-21>

РАННИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИНСУЛЬТАХ

Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Клинический синдром смерти мозга в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, является единственной ситуацией в медицине, где врачи имеют юридические основания для прекращения дыхательной реанимации, определяя таким образом наступление биологической смерти пациента. Такая высокая мера ответственности требует абсолютной определенности всех вопросов диагностики смерти мозга, включая установление периода наблюдения в случаях с первичным поражением головного мозга, который является достаточным для верификации этого фатального состояния. В разных странах чаще всего регламентируется 6-часовой период, однако отмечаются и более короткие (2-3 часа) или, наоборот, более продолжительные (12-24 часа) периоды, причем они могут сокращаться при использовании дополнительных инструментальных методов диагностики смерти мозга. Определенный вклад в решение вопроса о сроках наблюдения пациентов с установленным диагнозом «смерть мозга» могут внести патологоанатомические исследования.

Целью настоящего исследования является установление морфологических признаков синдрома смерти мозга при разной продолжительности этого состояния.

Материал и методы. Материалом для исследования послужил головной мозг в 10 случаях смерти мозга, развившейся у больных с тяжелыми формами инсульта в условиях проведения дыхательной реанимации. Констатация смерти мозга и наблюдение пациентов после таковой проводилась в соответствии с критериями, указанными в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 25.12.2014 №908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека». Основным заболеванием у 6 пациентов был геморрагический инсульт, связанный с артериальной гипертонией, у 4 – ишемический инсульт, обусловленный церебральным атеросклерозом. При инсультах обнаруживались паренхиматозно-желудочковые кровоизлияния, а также обширные или большие инфаркты в бассейнах внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии соответственно. В зависимости от сроков наблюдения пациентов в состоянии смерти мозга – 6-10 часов и 12-24 часа – выделены две группы по 5 случаев в каждой.

Во всех наблюдениях для гистологического исследования брали гипофиз и участки головного мозга вне очагов нарушения мозгового кровообращения – кора и подлежащее белое вещество всех долей полушарий большого мозга, базальные ядра, таламус, кора и белое вещество мозжечка, зубчатое ядро мозжечка, продолговатый мозг на уровне нижних олив, а также мост мозга и средний мозг. Применяли следующие методы окраски парафиновых срезов: гематоксилин и эозин, методы Ниссля (оценка изменений нейронов и глии) и Клювера-Барреры (оценка состояния миелиновых оболочек отростков нервных клеток), импрегнация по методу Бильшовского (выявление изменений аксонов); замороженные срезы окрашивали суданом для определения липидов в нейронах.

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании субарахноидальное пространство и цистерны на основании мозга во всех случаях не содержали спинномозговой жидкости, что является безусловным морфологическим признаком повышения внутричерепного давления. Внутричерепная гипертензия, обусловленная наличием очага нарушения мозгового кровообращения с массивным отеком мозга и различными смещениями его, по нашему мнению и мнению других исследователей [4], является ведущим патогенетическим фактором смерти мозга.

При продолжительности смерти мозга 6-10 часов определялись признаки распространенного отека мозга, который сопровождался резким полнокровием поверхностных и интрацеребральных сосудов, небольшими субарахноидальными кровоизлияниями. Вместе с тем, рисунок строения головного мозга во всех отделах, кроме области инфаркта или кровоизлияния, сохранялся даже при смерти мозга 24-часовой давности.

Уже в сроки смерти мозга 6-10 часов отмечались распространенные и тяжелые изменения нейронов и глиальных элементов вне области инфаркта или кровоизлияния. В коре полушарий большого мозга, базальных ядрах, таламусе, зубчатых ядрах мозжечка и в стволе мозга, особенно в нижних оливах и ядрах ретикулярной формации выявлялись изменения целых групп нейронов в виде жировой дистрофии и ишемического изменения – эозинофилия цитоплазмы с пикнозом ядра (рис. 1, а), а также клазматодендроз астроцитов. Кроме того, имелись изменения миелиновых оболочек в виде набухания и вакуолизации. Обращал на себя внимание выраженный некроз зернистого слоя клеток коры мозжечка (рис. 1, б). При увеличении продолжительности смерти мозга (более 12 часов) нарастали некробиотические изменения. Наряду с отмеченными изменениями обнаруживались гиперхроматоз со сморщиванием нейронов, их цитолиз, клетки-тени, зернистый распад нейронов и глиальных элементов, фрагментация аксонов. В гипофизе уже спустя 6 часов от момента констатации смерти мозга развивались тяжелые нарушения кровообращения с некрозами в его передней доле. Во всех случаях смерти мозга отсутствовали реактивные изменения нейроглии и сосудов, фагоцитоз продуктов распада нервной ткани.

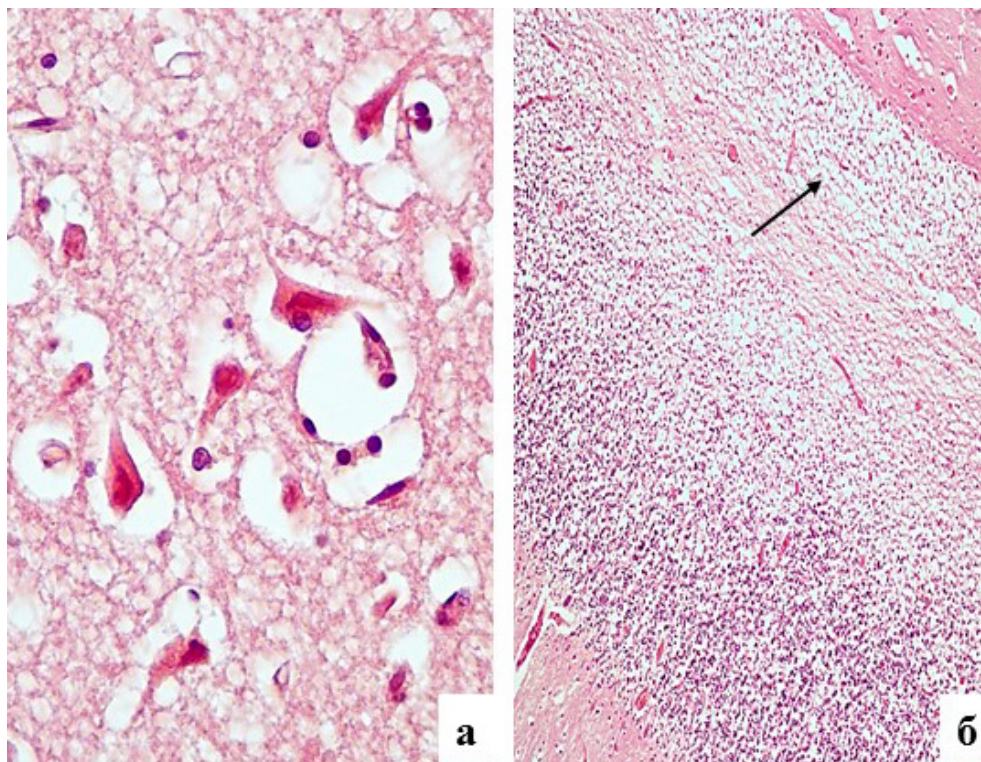


Рис. 1. Изменения нейронов при смерти мозга продолжительностью 6-10 часов: а – перичеллюлярный отек и ишемическое изменение нейронов ствола мозга, увеличение $\times 400$; б – некроз слоя клеток-зерен (стрелка) коры мозжечка, увеличение $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

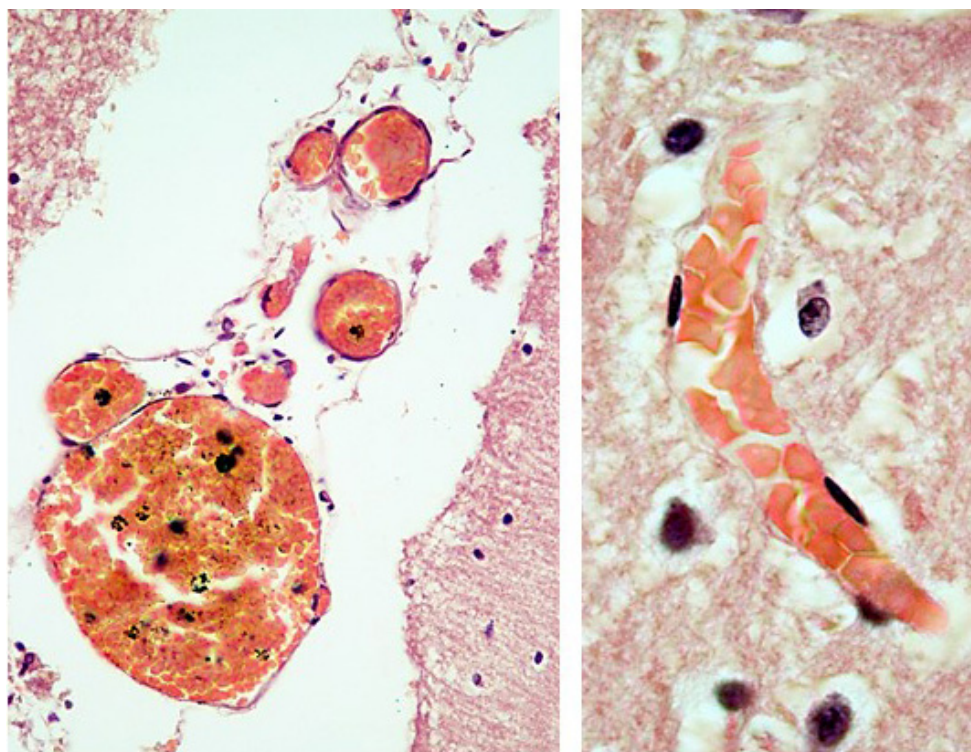


Рис. 2. Остановка кровотока при смерти мозга продолжительностью 6-10 часов. Склеивание и гемолиз эритроцитов: слева – в сосудах поверхности мозга, увеличение $\times 100$, справа – в интрацеребральном капилляре, увеличение $\times 1000$. Окраска гематоксилином и эозином.

Даже при длительности смерти мозга не более 10 часов отмечалась не только гиперемия поверхностных вен мозга, но и расширение и полнокровие некоторых артерий поверхности мозга, а также заполнение экстра- и интрацеребральных сосудов тесно расположенными гемолизированными эритроцитами, что указывает на остановку кровотока в этих сосудах (рис. 2). К концу суток признаки остановки кровотока в артериях при смерти мозга могли иметь весьма распространенный характер, свидетельствующий о прекращении внутримозгового кровообращения. Через 24 часа с момента постановки диагноза «смерть мозга» обнаруживались морфологические признаки полного некроза аденогипофиза, а также всех отделов головного мозга, причем все структурные образования его сохраняли свою форму.

Аналогичный характер гистологических изменений мозга при клиническом синдроме смерти мозга отмечен и другими авторами [1-3, 5, 6]. Вместе с тем, публикации, посвященные патоморфологии данного состояния, немногочисленны, отличаются разнообразием методик исследования и содержат весьма ограниченные сведения об изменениях мозга в первые часы развития смерти мозга.

Заключение. В результате данного исследования установлено, что спустя 6-10 часов от момента постановки клинического диагноза «смерть мозга» появляются необратимые и распространенные изменения мозга вне очагов нарушения его кровообращения, которые расцениваются нами как ранние гистологические признаки этого состояния. Полученные данные свидетельствуют в пользу положения о минимальном периоде наблюдения пациентов в состоянии смерти мозга при его первичном поражении (6 часов), который утвержден в ранее отмеченном приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Литература

1. Людковская И.Г. Морфология и патогенез смерти головного мозга при инсульте / И.Г. Людковская, Л.М. Попова // Архив патологии. – 1978. – Т. 40, № 19. – С. 48-54.
2. Уолкер А.Э. Смерть мозга / А.Э. Уолкер. – М.: Медицина, 1988. – С. 156-184.
3. Oehmichen M. Brain death: neuropathological findings and forensic implications / M. Oehmichen // Forensic Sci. Int. – 1994. – Vol. 69, N 3. – P. 205-219.
4. Salih F. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death / F. Salih, M. Holtkamp, S. Brandt et al. // J. Crit. Care. – 2016. – Vol. 34, N 8. – P. 1-6.
5. Ujihira N. A neuropathological study on respirator brain / N. Ujihira, Y. Hashizume, A. Takahashi // Rinsho Shinkeigaku. – 1993. – Vol. 33, N 2. – P. 141-149.
6. Wijdicks E. Neuropathology of brain death in the modern transplant era / E. Wijdicks, E. Pfeifer // Neurology. – 2008. – Vol. 70, N 15. – P. 1234-1237.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-22-25>

ПСЕВДОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ: ВОЗМОЖНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ! КОМУ И ГДЕ ЛЕЧИТЬ?

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Псевдоэпилептические приступы – поведенческие события, напоминающие эпилептические приступы, но не вызванные электрическими разрядами в церебральной коре. Международная противоэпилептическая лига рекомендует отказаться от термина «псевдоэпилептические приступы» и заменить его на «психогенные неэпилептические приступы» (ПНЭП). Лига определила ПНЭП как один из 10 ключевых психоневрологических вопросов, связанных с эпилепсией. ПНЭП нередко ошибочно диагностируются как эпилептические и это приводит к установке неправильного диагноза, назначению бесполезных препаратов, социальным и психологическим проблемам. Ошибочный диагноз эпилепсии дорого обходится и государству и больному. В среднем до установления ПНЭП может проходить 7-10 лет в течение которых пациент принимает различные комбинации противоэпилептических препаратов (ПЭП) (1, 2).

Дебют ПНЭП возможен в возрасте от 4 до 80 лет, но основной пик приходится на 15-35. У взрослых больных с ПНЭП 70-80 % составляют женщины. Заболеваемость составляет 1,4-4 на 100.000 населения. ПНЭП наблюдаются у 5-10 % пациентов наблюдающихся в амбулаторных условиях с диагнозом эпилепсия, у 20-30 % пациентов, направленных в эпилептологические центры с диагнозом фармакорезистентная эпилепсия. При этом важно, что в 5-10 % ПНЭП могут развиваться у больных с эпилепсией. Это развитие нового состояния, которое требует внимательного отношения и назначение специальной терапии, не отказываясь от ПЭП (3, 4).

Психогенные приступы происходят не по воли пациента, они их не изображают. Согласно концепции психоаналитической ориентации – истерические псевдоневрологические и псевдосоматические расстройства выражают стремление больных к получению первичной или вторичной выгоды, но при этом в отличие от симуляции, остаются неосознанным (не контролируются сознанием).

Истерия (гр. *hysteria* – матка) описана еще в работах Гиппократов. Под ней понимали собирательное понятие самых различных женских расстройств, связанных с блужданием матки по организму. Несмотря на всю несуразность идеи, вплоть до XIX века происхождение истерии связывали с женской половой сферой. Только в середине XIX века французский психиатр Поль Брике упомянул о том, что истерия – это общее заболевание затрагивающее весь организм, а в ее патогенезе большую роль придал нарушению в сфере поведения. Поддержал и развил эту идею один из основателей мировой неврологии Жан Мартен Шарко. Он доказал, что истерия связана с психической деятельностью и стал впервые ее диагностировать даже у мужчин. Это представляло неслыханную дерзость для психиатрии того времени. Сейчас диагноз истерии разошёлся по другим нозологиям. Наиболее часто используется «конверсионное (диссоциативное) расстройство» (5).

Установление ПНЭП основывается на интеграции многочисленной информации. Анамнестические данные и клинические проявления в диагностике являются более важными для установления ПНЭП, чем рутинная ЭЭГ, которая к сожалению не редко переоценивается или неправильно интерпретируется. Необходима неограниченная по времени беседа с больным, родственниками и свидетелями приступов. Очень важно наблюдение самого приступа врачом в реальном времени или при предоставлении записи приступа на телефоне. Опытный невролог/эпилептолог при наблюдении приступа в «живую» или по видео, в большинстве случаев, сможет установить ПНЭП. Почему? Потому что они, как правило, не похожи на эпилептические. Длительный, с фиксацией пароксизма видео-ЭЭГ мониторинг – «золотой» стандарт диагностики ПНЭП. Кстати, это один из тех клинических случаев, когда это обследование действительно важно и имеет прямое показание, но к сожалению, часто не доступно в связи с отсутствием оборудования в медицинских учреждениях (4, 6, 7).

Помощь в проведении дифференциальной диагностики эпилептических приступов с ПНЭП может оказать и лабораторные методы. Уровень пролактина повышается (в диапазоне от 10 до 20 минут после приступа): в 90 % – при генерализованных судорожных приступах, в 70 % – при фокальных приступах височной локализации, очень редко при другой локализации. Уровень креатинкиназы повышается после ГТКП (чувствительность низкая, около 15 %), не меняется после фокальных и психогенных приступах. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография во время эпилептического приступа обладает высокой диагностической ценностью (8, 9).

Сохраняет свою актуальность проба с плацебо (в/в введение физ. раствора), на фоне которой могут возникнуть ПНЭП. С этической точки зрения больной должен быть проинформирован, что провокационная проба нужна для правильной постановки диагноза. По мимо этого, психогенные припадки можно индуцировать или остановить внушением/гипнозом, а эпилептические приступы спровоцировать отменой противоэпилептических препаратов в стационаре при определенных условиях. Возможно использовать некоторые клинические ухищрения при неврологическом осмотре. Например, у больного с ПНЭП поднятая рука не упадет ему на лицо, а пациент в эпилептическом приступе не должен реагировать на кратковременный внезапный громкий шум, хлопок, удар.

Нами проведен анализ медицинских карт амбулаторных и стационарных больных (n=18), которым в клинике впервые диагностировали ПНЭП. Согласно предложенным международной противоэпилептической лигой уровням достоверности при диагностике психогенных приступов (4) все наши пациенты имели «клинически установленные ПНЭП» или «документированные ПНЭП». Пациенты, имеющие исключительно «фокальные не моторные» пароксизмы, не были включены в исследование. В группу вошли пациенты с выясненным катамнезом не менее 2 лет. Возраст больных составил 17-35 лет, 16 женского пола. 10 из 18 пациентов на момент установления нами ПНЭП имели диагноз эпилепсии, принимали противосудорожную терапию, 7 из них комбинированную и расценивались как фармакорезистентные. 3 имели инвалидность, 5 человек принимали дополнительно нейрорепрессанты.

Согласно предложенной Groppe G. классификации (10) нами диагностированы следующие виды ПНЭП: двигательные (моторные) – 9, малые моторные – 6, неконвульсивные – 2, псевдоэпилептический статус – 1.

Психогенные двигательные (моторные) приступы – клонические и/или тонические и/или гипермоторные движения верхних и/или нижних конечностей, толчкообразные движения таза, движения головы. Движения верхних и нижних конечностей во время ПНЭП асинхронные, противофазные в клонической фазе, нестереотипные, которые изменяются во время эпизода, при этом двигательная активность волнообразно нарастает и убывает. Характерны движения головы и тела из стороны в сторону. У 30 % в данной группе встречался «псевдосон» – вариант поведения внешне похожий на сон – перед или во время ПНЭП пациент лежит неподвижно с закрытыми глазами. Отсутствие истинного сна или утраты сознания подтверждается записанной альфа-активностью на ЭЭГ.

Вторая группа пациентов – психогенные малые моторные приступы (по типу тремора), «дрожание судороги» – клинически представляет дистальный тремор конечностей на фоне ограниченного контакта с пациентом.

Психогенные неконвульсивные приступы включают два вида. Первый – «отсутствие внимания» (по типу абсансов) – у пациента на короткое время суживается сознание или внимание, при этом взгляд устремляется в пространство, больной на вопросы не отвечает, на внешние раздражители не реагирует. Второй вид – «атонические» (по типу обмороков) – атония и падение на пол. Оба наших пациента имели «атонические» приступы.

Четвертая группа – психогенные приступы имитирующие эпилептический статус. Обычно этот диагноз может быть легко установлен при клиническом наблюдении и подтвержден, при наличии сомнений, результатами ЭЭГ (11). Но, врачам СП не всегда клинически легко распознать его. До четверти больных на догоспитальном этапе получают противоэпилептическую терапию при псевдоэпилептическом статусе. Более половины пациентов, поступающих в реанимацию с псевдостатусом, имеют нарушения дыхания, вызванные большими дозами аниконвульсантов и требующие искусственной вентиляции легких.

Целью работы было выяснить, что происходит с больными после установления ПНЭП, проследить их катамнез. Узнать у каких специалистов и в каких учреждениях они проходили/проходят лечение. Оценить результаты лечения.

После уточнения нашими специалистами характера приступов во всех случаях происходил неврологический «триумф»: «Ура!», «мы Вас поздравляем», «мы знаем причину Ваших приступов», «у Вас не эпилептические приступы», «у Вас нет неврологического диагноза». Но, что дальше? У какого специалиста, в каком учреждении и какими методами им лечиться?

При тестовом опросе 79 пациентов после информирования их о ПНЭП 20 сообщили, что врачи ни чего не понимают в их состоянии и ни когда их не излечат (12). В нашей группе после первой беседы отвергли психиатрическую составляющую их приступов 15 из 18 пациентов.

ПНЭП не являются самостоятельным заболеванием. Они отражают латентное или текущее психическое расстройство (7). Соответственно, всем амбулаторным больным была рекомендована консультация психиатра с последующей коррекцией терапии. Стационарным больным такая консультация была проведена (с их согласия) с назначением или коррекцией имеющейся психотропной терапии и рекомендациями наблюдения по месту жительства.

Для достижения успеха в терапии пациентам с ПНЭП, как ни кому другому из больных с пароксизмальными расстройствами сознания, необходима индивидуальность, последовательность, преемственность в лечении, междисциплинарный подход. Но при этом, данные больные после установления диагноза выписываются из неврологического стационара. Они не госпитализируются в психиатрические отделения без их желания и согласия (тем более в федеральные ведомственные учреждения), а многие не имеют показаний для стационарного лечения. Оказавшись один на один с новым диагнозом ни каждый больной отправляется в психоневрологический диспансер по месту жительства на лечение. Отсутствие стандартов лечения ПНЭП, выставленный диагноз эпилепсии в анамнезе и политерапия ПЭП позволяет психиатрам вновь отправлять их на лечение к неврологу или в городской эпилептологический центр.

При этом мировая практика представляет пошаговые рекомендации для таких больных (13). Первый шаг в лечении ПНЭП – доведение диагноза до больного и членов его семьи. Необходимо подчеркнуть, что имеющиеся приступы реальны, но они имеют психогенную природу и связаны со стрессом и эмоциональными переживаниями. Следующий шаг – проведение пациенту психиатрической и психологической диагностики для выявления потенциальных триггеров (событий, ситуаций и эмоций, которые могли вызвать ПНЭП) и связанных с ними сопутствующих психических расстройств не отказываясь полностью от наблюдения у невролога. Комплексный

подход включающий психологическое консультирование и психиатрическую помощь необходим для того чтобы вывести болезнь из подсознания на сознательный уровень. Третий шаг – постепенная отмена ПЭП (в случае их приема) под наблюдением специалистов чтобы избежать синдрома отмены и сохранить приверженность к лечению со стороны психологически зависимых пациентов и их родственников. Отменять сразу ПЭП нельзя, так как, в анамнезе могли быть истинные эпилептические приступы. По мимо этого, резкая отмена противоэпилептических препаратов может сама провоцировать усиление психических нарушений.

Для осуществления данной программы важен междисциплинарный подход (невролог, эпилептолог, психиатр, психолог, социальный работник) единомышленников в структуре одного учреждения. Учреждения, занимающегося пароксизмальными расстройствами сознания с возможностью длительного амбулаторного и стационарного наблюдения за больными, с наличием видео-ЭЭГ-мониторинга и нейровизуализации. Есть ли у Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга такое учреждение в городе? Нет! И пока такого центра у нас в городе не будет, мы будем встречаться на приеме с больными, принимающими одновременно левитирацетам (кепра) 1000 мг/сутки, лакосамид (вимпат) 400 мг/сутки, карбамазепин 800 мг/сутки, флувоксамин (феварин) 50 мг/сутки, левомепромазин (тизерцин) 25 мг/сутки и имеющие на этом фоне частые «инвалидизирующие» ПНЭП, расцениваемые врачами как эпилептические (собственное наблюдение).

Современная мировая практика предполагает многоуровневую организацию оказания помощи больным с эпилепсией. Так, например, в США работает 146 специализированных эпилептологических центров 3 и 4 уровня, владеющие всеми методами диагностики и лечения таких больных, включая нейропсихологическую и психосоциальную службы (14). При отсутствии эффекта от ПЭП уже через 3 месяца пациент может быть направлен неврологом в центр 3 уровня для проведения обследования и дифференциального диагноза. При установлении ПНЭП больные остаются в центре получая комплексное лечение.

Что включает современная комплексной терапии ПНЭП? Препаратов для лечения ПНЭП нет. Лекарственные средства (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики) направленные на сопутствующие коморбидные психические расстройства улучшают состояние больных с ПНЭП (снижая уровень тревожности и депрессии) по сравнению с пациентами не получающими эти средства. Для этой категории больных психо-социальная реабилитация – групповая/индивидуальная психотерапия (особенно когнитивная поведенческая), психообразование родственников (с участием психолога/психотерапевта/социального работника) может быть эффективнее приема психотропных средств (15, 16). В пилотном рандомизированном исследовании больных с ПНЭП (17) показана лучшая эффективность у больных в группе с использованием когнитивно-поведенческой терапии (51,4 % редукции приступов ($p < 0.01$), и значительное улучшение на ее фоне вторичной оценочной точки – глобального функционирования, $p < 0.01$). Аналогичные результаты получены в группе сертралин с когнитивно-поведенческой терапией (59,3 % редукции приступов, $p < 0.008$ и значительное улучшение в глобальном функционировании, $p < 0.007$). При этом в группе с использованием только сертралина, препарат не показал значимого снижения приступов ($p < 0.08$), при снижении показателей тревожности и депрессии. Это лишний раз подтверждает, что назначение антидепрессантов или транквилизаторов без комплексного подхода к таким больным, как правило, не купирует ПНЭП.

Возвратимся к нашей группе пациентов. После установления ПНЭП только 2 из 18 продолжили динамическое наблюдение у невролога и психиатра Военно-медицинской академии. Выполнив, не менее чем через 2 года, телефонное интервью остальных больных (родственников), оказалось, что из 11 амбулаторных пациентов обратились на консультацию к психиатру всего 3. В психоневрологический диспансер на учет для получения рецептов (!) встали 3 человека. У 10 из 18 пациентов (56 %) приступы продолжают на фоне приема различных комбинаций психотропных и/или противоэпилептических препаратов. Имели опыт общения с психологом всего 2 человека (11 %). Когнитивно-поведенческую терапию ни кто из 18 человек не получал. Ни у одного больного диагноз эпилепсии (имеющегося на момент постановки ПНЭП) снят не был, 3 остаются зависимыми от социальных пособий. Все пациенты, имеющие на момент интервью периодические приступы и получающие лечение, имеют выписки и рекомендации от специалистов более, чем из 5 медицинских учреждений Санкт-Петербурга.

Заключение. В городской неврологической/эпилептологической службе должна быть возможность стационарного обследования (включая видео-ЭЭГ-мониторинг) и комплексного междисциплинарного (включая эпилептолога, невролога, психиатра, нейрохирурга, психолога, социального работника) подхода в лечении, с выполнением определенных программ и протоколов, одной из наиболее тяжелой и «брошенной» группы пациентов – больных с психогенными неэпилептическими приступами.

Литература

1. Гузева, В.И. Неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания у детей. обзор / В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева // Нейрохирургия и неврология детского возраста – 2013. – 2 (36). – С. 98-110
2. Bodde, N.M. Psychogenic non-epileptic seizures – Definition, etiology, treatment and prognostic issues: A critical review / N.M. Bodde, J.L. Brooks, G.A. Baker et al. // Seizures. – 2009. – V. 18. – p. 543-553.
3. Савков, В.С. Психогенные неэпилептические приступы / В.С. Савков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2015. – №6 – С. 24- 29.
4. Curt LaFrance, W. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force / W. Curt LaFrance, Gus A. Baker, R. Duncan et al. // Epilepsia. – 2013. -V. 54 (11). – p. 2005-2018.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

5. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 520 с.
6. Литвиненко, И.В. Клиническая оценка приступных событий по результатам ЭЭГ-видеомониторинга / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, М.Ю. Прокудин, А.М., Моисеева, Д.Е. Дыскин, С.Н. Базилевич, В.И. Беров, М.А. Кошкарев // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338, № 6. – С. 32 – 39.
7. Turner, K. Patients with epilepsy and patients with psychogenic non-epileptic seizures: Video-EEG, clinical and neuropsychological evaluation / K. Turner, A. Piazzini, V. Chiesa et al. // *Seizure*. – 2011. – V. 20. – p. 706 – 710.
8. Сахлхолдт, Л. Псевдоэпилептические приступы у детей / Л. Сахлхолдт, Й. Альвинг // Диагностика и лечение эпилепсии у детей. Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никоноровой. – М., 1997. – с. 498-512.
9. Одинак, М.М. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич, Д.Е. Дыскин, М.Ю. Прокудин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – №3. – С. 45-50.
10. Groppe, G Cluster analysis of clinical seizure semiology of psychogenic non-epileptic seizures / G. Groppe, T. Kapitan, C. Baumgartner // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41 (5). – P. 610-614.
11. Базилевич, С.Н. Эпилептический статус: реальность 2017 / С.Н. Базилевич, М.Ю. Прокудин, Д.Е. Дыскин, В.В. Истомин, Д.А. Аверьянов // В сборнике: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения, сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова, под ред. И.В. Литвиненко. – 2017. – С. 11-16.
12. Arain, A. Communicating the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: The patient perspective / A. Arain, M. Tammaa, F. Chaudhary et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2016. – V. 28. – p. 67-70.
13. Shen, W. Presenting the diagnosis of pseudoseizure / W. Shen, E.S. Bowman, O.N. Markand // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40 (5). – P.756-759.
14. Labiner, D.M. Essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers – Revised 2010 guidelines / D.M. Labiner, A.I. Bagic, S.T. Herman et al. // *Epilepsia*. – 2010. – V.51 (11). – p. 2322-2333.
15. Aboukasm, A. Retrospective analysis of the effects of psychotherapeutic interventions on outcomes of psychogenic nonepileptic seizures / A. Aboukasm, G. Mahr, B. Gahry et al. // *Epilepsia*. – 1998. – Vol. 39 (5). – p. 470-473.
16. Benbadis, S.R. Nonepileptic behavioral disorders: diagnosis and treatment / S.R. Benbadis // *Continuum (Minneapolis)*. – 2013. – Vol. 19 (3). – p. 715-729.
17. LaFrance, Jr. W.C. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures. A randomized clinical trial / W.C. LaFrance Jr., G.L. Baird, A.S. Blum et al. // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – 71 (9). – p. 997-1005.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-26-32>

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС: РЕАЛЬНОСТЬ 2019

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Аверьянов Д.А.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Эпилептический статус (ЭС) одно из неотложных состояний в неврологии, требующее четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи, позволяющих при правильном подходе в большинстве случаев купировать данное состояние без значимых последствий для здоровья пациента. Распространенность ЭС составляет 20-50 случаев на 100 000 населения. ЭС занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время – мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но так же для купирования ЭС, так как более худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Смертность при генерализованном судорожном ЭС в отсутствии специализированной помощи составляет до 50 %, а при адекватном лечении 5-12 % (1, 2, 3).

Наиболее удачным с клинической точки зрения определением ЭС, объединяющим все его разновидности является следующее: ЭС – припадок, не показывающий признаков окончания, присущих подавляющему большинству припадков этого типа у большинства пациентов, или повторяющиеся припадки без возврата к первоначальному состоянию в паузах между ними (4).

В 2015 г. комиссия по классификации и терминологии эпилепсии Международной лиги по борьбе с эпилепсией предложило новое концептуальное определение. ЭС – состояние, возникающее либо в результате сбоя механизмов ответственных за прекращение приступа, либо в результате инициации механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (после времени T1), которое может привести к долгосрочным последствиям (после времени T2), включающим нейрональное повреждение или гибель нейронов, изменение нейрональных сетей в зависимости от типа и длительности приступов (5). Разделение на две временные точки имеет совершенно ясный клинический подтекст. T1 – продолжительность приступа при котором его можно считать «аномально длительным» – время через которое надо начинать лечить, T2 – момент времени, при достижении которого есть риск повреждений мозговой ткани – показания к выбору более агрессивного лечения, что бы предотвратить долгосрочные последствия.

ЭС по своей сути не является самостоятельным заболеванием. Огромное количество этиологических факторов лежит в основе данного состояния, а сам он может проявляться практически всеми известными типами приступов, что обуславливает его клиническое многообразие представленное в современной классификации (5). Новая диагностическая система классификации вводит 4 оси: семиология, этиология, ЭЭГ корреляции и возраст. Различные клинические формы ЭС дифференцируются по двум таксономическим критериям – двигательная активность и нарушение сознания (приложение 1).

При наличии установленной этиологии ЭС считается симптоматическим, подразделяясь на острый (инсульт, интоксикации, энцефалит и др.), отдаленный (посттравматический, постэнцефалический, постинсультный и др.), прогрессирующий (опухоли головного мозга, деменция, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и др.). При отсутствии причины статус считается криптогенным (причина неизвестна). Термины «идиопатический» и «генетический» в этиологии ЭС не применяются. В условиях urgentной ситуации основополагающим для прогноза и адекватной интенсивной терапии становится вопрос о том, является ли ЭС проявлением острой патологии головного мозга или эпилепсии как таковой. Естественно, что в первом случае, наряду с лечением статуса, требуется адекватная терапия основного заболевания, и летальность определяется главным образом последним, хотя присоединение ЭС существенно ухудшает прогноз. Поиск этиологического фактора ЭС должен идти параллельно с оказанием медицинской помощи на всех ее этапах. Следует сказать, что использование новейших технологий в нейрорентгенологии позволяет на сегодняшний день выявлять не только лежащие в основе ЭС заболевания головного мозга, но и структурные изменения вследствие суперрефрактерного ЭС, а так же функциональные нарушения при бессудорожном ЭС (6, 7, 8).

Диагностика и лечение ЭС на современном этапе не возможна без ЭЭГ. ЭЭГ – корреляции (ось 3 в классификации) отражают рекомендации описания ЭЭГ у больных в ЭС. В качестве практического руководства предлагается использовать терминологию предложенную американским обществом клинической нейрофизиологии (9) и диагностические «зальцбургские критерии ЭЭГ для БЭС» (10). Ведение больного с резистентным ЭС в ОРИТ требует ЭЭГ-мониторирования для оценки эффективности антиэпилептической терапии, глубины и длительности общей анестезии. Запись ЭЭГ обязательна при подозрении на бессудорожный ЭС (с комой и без), псевдоэпилептический ЭС, а так же через 30 мин после купирования судорог, если пациент не приходит в сознание для исключения продолжающегося бессудорожного ЭС.

По возрасту (ось 4 классификации) выделяют ЭС новорожденных (до 30 дней), младенцев (от месяца до 2 лет), подростков (от 2 до 12 лет), взрослых (от 12 до 59 лет) и пожилых (старше 60 лет).

Лечение ЭС по прежнему остается областью с ограниченными доказательствами полученными из адекватных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (11). Для большинства лекарств

противостатусного действия эффект с позиций доказательной медицины следует считать неизвестным. Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения ЭС используются бензодиазепины (лоразепам, мидозалам, диазепам, клоназепам), внутривенные формы антиэпилептических препаратов (фосфенитоин, фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, леветирацетам, локасамид), общие анестетики (тиопентал натрия, пропофол) (1, 12, 13, 14, 15). В РФ использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием регистрации, отсутствием их в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях.

Согласно приказа МЗ РФ № 468н от 2016 г. «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе» при оказании скорой медицинской помощи вне медицинской организации можно использовать – диазепам (средняя суточная доза/средняя курсовая доза – 10 мг/10 мг), вальпроевую кислоту (70 мг/70 мг), тиопентал натрия (500 мг/500 мг). Представленные дозировки для реальной клинической практики «мягко говоря» спорны. Российских стандартов регламентирующих оказания специализированной помощи при ЭС в стационаре нет.

В 2018 г. вышло второе издание национального руководства по неврологии в котором основательно переработана и расширена глава посвященная лечению ЭС. В ней приведен Европейский протокол (2010 г.) лечения судорожного ЭС и протокол рекомендованный международной противоэпилептической лигой (2011 г.) с описанием включенных в них противостатусных препаратов (1).

В национальном руководстве по интенсивной терапии имеется довольно скудная информация. Для лечения судорожного состояния рекомендуют препараты «первой линии» – диазепам, лоразепам (нет регистрации в РФ), фенитоин (нет регистрации в РФ). При сохранении судорожного синдрома рекомендовано введение тиопентала натрия. В руководстве упоминается возможность использования при резистентном ЭС пропофола и мидозалама. При этом высказывается мнение, что преимущества этих двух препаратов перед барбитуратами нельзя считать доказанными (16).

С учетом бурно развивающейся страховой медицины, отсутствия в инструкции у многих используемых препаратов показаний для лечения ЭС, большим количеством доступных международных протоколов, но при этом отсутствии некоторых противостатусных лекарств в России, во многих федеральных медицинских учреждениях для практикующего врача создаются учебные пособия, клинические рекомендации и протоколы ведения таких больных. В 2017 г. работа на данную тему опубликована сотрудниками ВМедА им. С.М. Кирова (17).

На сегодняшний день признан поэтапный подход к лечению ЭС различными лекарственными средствами. Приводим краткий сравнительный анализ противостатусных препаратов зарегистрированных в РФ с обоснованием возможности использования их при ЭС.

В клинических исследованиях была показана высокая эффективность бензодиазепинов при оказании неотложной помощи больным с ранним ЭС. По данным Alldredge В.К. с соавт. (18) внутривенное применение 5 мг диазепама (с повторным введением 5 мг через 5 минут при необходимости) позволило купировать судорожный статус в 42,6 %, при этом частота осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем достигала 10,3 % случаев. В двойном-слепом клиническом исследовании диазепама в дозе 10 мг для купирования судорожного генерализованного, абсансного ЭС, ЭС сложных парциальных приступов успех достигнут у 58 % больных, с купированием приступов в 76 % случаев при повторном введении 10 мг через 10 минут при продолжении ЭС (19). Среди особенностей фармакокинетики следует отметить высокую липофильность, быстрое распределение в организме и, как следствие, снижение концентрации через непродолжительное время после его применения. Последнее может приводить к рецидиву эпилептического статуса. По результатам Prenskey А. Л. с соавт. (20) показано, что контроль над приступами через 2 часа после применения диазепама сохраняется лишь в 45 % случаев. Преимущество лоразепама через 2 часа после применения диазепама описанное во многих международных стандартах, на самом деле спорно (21). В систематическом обзоре с мета-анализом рандомизированных контролируемых исследований авторами делается вывод, что, несмотря на своей благоприятный фармакокинетический профиль, систематическая оценка не обеспечивает убедительных доказательств преимущества внутривенного лоразепама над диазепамом.

Нерешенным в настоящее время в России остается вопрос возможности использования мидозалама, как препарата первой линии, в лечении ЭС (в начальной стадии). Мидозалам присутствовал в Приказе МЗ РФ № 653 от 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с эпилептическим статусом неуточненным». Он активно и успешно стал использоваться врачами скорой помощи на догоспитальном этапе. В приказе МЗ РФ № 468 от 2016 г. «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе» его нет, хотя он присутствует в укладке скорой помощи (специализированной). В двойных слепых рандомизированных исследованиях показана его большая эффективность и лучшая переносимость по сравнению с диазепамом, в том числе при внутримышечном введении, что важно при отсутствии внутривенного доступа (22). Помимо этого, он в виде лекарственных форм для защежного или интраназального поступления (нет регистрации в России) считается альтернативой парантеральному введению диазепама в качестве первой линии лечения раннего ЭС вне стационара, особенно у детей (23, 24).

При сохранении эпилептического статуса после применения бензодиазепинов используются внутривенные формы антиэпилептических препаратов. К антиэпилептическим препаратам имеющим инфузионные формы и разрешенным к применению в РФ относят вальпроевую кислоту, леветирацетам, локасамид.

Высокая эффективность вальпроатов при лечении как судорожного, так бессудорожного ЭС была показана в ряде сравнительных многоцентровых клинических исследований. В частности, Agarwal P. с соавт. (25) в сравнительном исследовании вальпроатов и фенитоина показал высокую эффективность в обеих группах пациентов с достижением контроля над приступами в 88 % и 84 % случаях соответственно при отсутствии эффекта от в/в диазепама в дозе 0.2 мг/кг. Анализ рецидивов ЭС в 12-часовой период не показал значимой разницы между группами. При сравнительном исследовании внутривенных форм вальпроовой кислоты и фенобарбитала у детей при ЭС была показана высокая эффективность в обоих случаях (26). Внутривенное применение вальпроатов было эффективно в 90 % случаях (контроль достигнут в 27 из 30 пациентов), фенобарбитала в 77 % случаях (контроль достигнут у 23 из 30 пациентов). Среди безусловных преимуществ внутривенных форм вальпроовой кислоты является отсутствие побочных эффектов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Однократное внутривенное введение вальпроатов в дозе 20 мг/кг и 30 мг/кг позволяет достичь терапевтического интервала в крови на протяжении как минимум 4 часового периода после инъекции, что снижает риски рецидива приступов, предоставляя время врачебной бригаде для выполнения диагностических и лечебных мероприятий. Среди особенностей фармакокинетики следует отметить, что вальпроаты относятся к ингибиторам микросомальных цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ печени, что приводит к повышению концентрации других ксенобиотиков с печеночным клиренсом. Это необходимо учитывать в последующем при назначении антибиотиков, выборе общих анестетиков. Острая энцефалопатия и гипераммониемия остаются потенциально серьезными, но, к счастью, редкими осложнениями терапии вальпроатом. Использование следует избегать при печеночной и митохондриальной патологии.

Высокая эффективность и благоприятный профиль переносимости определяют возможность использования вальпроатов на догоспитальном этапе, в том числе бригадами скорой медицинской помощи (27).

Возможность применения инфузионной формы леветирацетама при лечении ЭС также была показана в ряде исследований (28, 29, 30). В частности, в сравнительном исследовании Chakravarthi S. (30) было установлено, что использование фенитоина позволяет достичь контроля над ЭС в 68,2 %, в то время как применение леветирацетама эффективно в 59,1 %. В обеих группах пациентов получены сравнимые показатели по отношению к рецидиву приступов в 24 часовой период. A. McTague (29) показал эффективность леветирацетама в отношении судорожного, бессудорожного статуса, серийных приступов. Леветирацетам характеризуется линейной фармакокинетикой, почечным клиренсом, низкой вероятностью фармакокинетического взаимодействия с другими ксенобиотиками, отсутствием влияния на систему цитохрома Р-450. Показана хорошая переносимость высоких доз леветирацетама вплоть до 70 мг/кг при максимальной однократной дозе 4500 мг. После появления на рынке парентеральной формы второго поколения рачетамов (бриварацетам) в ретроспективных клинических исследованиях показано успешное купирование различных типов ЭС, в том числе, у пациентов с отсутствием ответа на предшествующее использование леветирацетама (31, 32). Бриварацетам использовался в средней дозе 100 мг (50-400 мг).

Эффективность применения лакосамида при эпилептическом статусе подтверждается в ряде клинических исследований (33, 34, 35). В частности, в сравнительном исследовании между вальпроовой кислотой и лакосамидом эпилептический статус удалось купировать в 66,7 % и 69,7 % случаях, соответственно. В течение 24-х часов контроль над статусом удалось достигнуть в 66,6 % и 45,5 % в группах больных получающих вальпроаты и лакосамид. Доза лакосамида составила 400 мг со скоростью введения 60 мг/мин. Абсолютным противопоказанием к применению является атриовентрикулярная блокада 2-3 степени. В мета анализе в/в использования лакосамида у 522 пациентов показана его эффективность у 61 % с генерализованным судорожным, у 57 % с бессудорожным ЭС и у 92 % при фокальном моторном ЭС (36).

Общие анестетики используются при рефрактерном ЭС, то есть при длительности ЭС более 60 минут и неэффективности бензодиазепинов и антиэпилептических препаратов. Рефрактерный ЭС развивается в 9-43 % случаев (37). Применение анестетиков требует проведения ИВЛ, мониторинга и интенсивной терапии в условиях реанимации.

Тиопентал натрия является высокоэффективным противостатусным препаратом, обладающим также возможным нейропротективным действием. Он уменьшает внутричерепное давление и церебральный кровоток. При его назначении в рабочих дозах часто наблюдается выраженный кардиодепрессивный эффект, угнетение дыхания, возможны гепатотоксические, панкреатотоксические нарушения, развитие кишечной непроходимости, понижение температуры тела, иммуносупрессивное действие. Среди особенностей фармакокинетики следует выделить его высокую липофильность, что может приводить к депонированию, особенно у полных пациентов, и развитию кумулятивного эффекта. Клинически это характеризуется медленным восстановлением сознания (вплоть до нескольких суток) при прекращении его инфузии. Наблюдается высокая межиндивидуальная вариабельность между дозой препарата и клиническим эффектом. При совместном применении с препаратами вальпроовой кислоты необходимо учитывать увеличение периода полувыведения тиопентала. Фармакологические особенности и побочные эффекты высоких доз барбитуратов сильно ограничивают их использование.

Пропофол является препаратом выбора среди анестетиков для небарбитуровой инфузионной анестезии. При достижении клинических доз он обладает действием на ГАМК-А-рецепторы и обладает сильными антиконвульсивными свойствами. Имеет очень хорошие фармакокинетические свойства, характеризуется быстрым наступлением эффекта, а также быстрым восстановлением сознания после прекращения его инфузии. Имеется

очень немного гемодинамических побочных эффектов. При длительной инфузии возможно развитие метаболического ацидоза. Наиболее грозным осложнением является развитие «синдрома инфузии пропофола», который характеризуется некорректируемой брадикардией вплоть до асистолии, гепатомегалией, поражением почек, тяжелым метаболическим ацидозом, рабдомиолизом, миоглобинурией (38).

Мидозолам является бензодиазепином который может использоваться на стадии раннего ЭС, а также в качестве анестетика на стадии рефрактерного ЭС. По эффективности он незначительно уступает вышеописанным анестетикам (39). После назначения инфузии клинический эффект наступает достаточно быстро (1-5 минут) и препарат имеет относительно короткий период полувыведения (1-6 часов). Он является единственным широко используемым бензодиазепином, который может применяться в виде продолженной внутривенной инфузии без риска лекарственной кумуляции. Он обладает более низким риском развития гипотензии чем тиопентал. В более тяжелых случаях может развиваться метаболический ацидоз, с осторожностью следует применять при заболеваниях печени и почек.

Согласно данным двух системных обзоров, ни один из описанных выше анестетиков не превосходил по эффективности другой (40, 41). В настоящее время нет стандартизированной схемы интенсивности и длительности терапии анестетиками. Данные показатели определяются результатами ЭЭГ, а не дозами препаратов.

Следует напомнить, что мидозолам и тиопентал имеются в укладках специализированных бригад скорой помощи. При возможности интубации пациента оба могут быть использованы внутривенно при фармакорезистентном статусе или отсутствии противостатусных препаратов первой линии. По мимо этого, на догоспитальном этапе тиопентал натрия можно вводить в/м. Флакон (1 гр) растворяют в физиологическом растворе (10 мл) и вводят в/м в средней дозе 1 мл на 10 кг массы тела (1).

Необходимо учитывать, что в инструкции у леветирацетама, лакосамида, пропофола, мидозолама показаний для лечения ЭС нет, но мировая практика и ретроспективные исследования показывает возможность их применения.

Ведение общей анестезии должно сопровождаться продолжением инфузии противосудорожных лекарств или дозированием их через зонд. Выбор противоэпилептических препаратов и их дозы определяются многими факторами. В случае успешного купирования ЭС на любом этапе, пациентам без эпилепсии в анамнезе, необходимо начать/продолжить постоянный прием противоэпилептических средств. Длительность приема лекарств зависит от этиологии ЭС. У пациентов с установленным ранее диагнозом эпилепсии схема АЭП должна быть скорректирована.

У больных с резистентным ЭС патогенетически обоснованным, как для купирования эпилептической активности, так и для снижения эксайтоксического повреждения мозговой ткани (основным возбуждающим нейротрансмиттером – глутаматом), может являться добавление в комбинированную терапию перампанела – единственного неконкурентного антагониста ионотропных АМРА – глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах. Brigo F. в обзоре литературы приводит опыт применения перампанела в лечении рефрактерного и суперрефрактерного ЭС в дозах от 2 до 32(!) мг/сутки. Прекращение приступов по результатам различных исследований составило от 17 до 100 % случаев (46).

На сегодняшний день нет доказательств класса I для выбора одного противостатусного препарата над другим на этапе установленного или фармакорезистентного статуса. Эта неосведомленность оставляет практикующих врачей один на один в принятии решения выбора лекарства в ургентной ситуации со всеми медико-правовыми последствиями.

На основании данных литературы, международных и российских стандартов, инструкций по применению, сравнительной характеристики препаратов, регистрации лекарственных средств в России, собственного опыта предлагается следующий протокол лечения судорожного эпилептического статуса (приложение 2).

Одной из неразрешенных на сегодняшний день проблем остается суперрефрактерный эпилептический статус. Имеется большое число работ по альтернативным методам его лечения: гипотермия, плазмаферез, кетогенная диета, стимуляция вагуса, глубокая стимуляция мозга, электросудорожная терапия, кетамин, ингаляционные анестетики, пиридоксин, иммунная терапия, магний, нейростероиды (2, 41, 42).

Параллельно с купированием судорожного синдрома на всех этапах медицинской помощи должна выполняться общая неотложная помощь. Она включает в себя: доступ и поддержание проходимости дыхательных путей, черезназальную оксигенацию; поддержание кардиореспираторной функции (контроль АД, монитор ЭКГ, дыхания, мониторинг газового состава крови), контроль температуры тела, установку доступа в вену с медленным введением изотонического раствора, введение в/в 20-40 мл 40 % раствора глюкозы и 100 мг тиамина если подозревается гипогликемическое состояние, злоупотребление алкоголем или нарушение питания. Необходимо взять анализы крови для определения клеточного состава, глюкозы, электролитов, оценки функции почек и печени, свертывающей системы, токсикологии, концентрации антиэпилептических препаратов.

В ОРИТ параллельно с применением средств для купирования эпилептической активности проводятся другие виды симптоматической терапии направленные на нормализацию гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и вегетативных расстройств.

Несмотря на все эти меры, смертность от рефрактерного генерализованного судорожного статуса достигает 20 % и, как правило, связана с лежащим в основе ЭС заболеванием или медицинскими осложнениями.

Последовательность терапии других типов ЭС принципиально не отличается друг от друга. Абсансный и миоклонический ЭС обычно хорошо отвечает на однократное или повторное в/в введение бензодиазепинов. При неэффективности бензодиазепинов в/в вводят вальпроевую кислоту или леветирацетам. При фокальном судорожном и бессудорожном ЭС при отсутствии эффекта от бензодиазепинов в терапии, при определенных условиях, так же может быть использован лакосамид. Парентеральное введение антиэпилептических препаратов должно подразумевать продолжение применения выбранного лекарства в таблетированной форме после купирования ЭС. В настоящее время из-за отсутствия сравнительных исследований нет окончательной ясности, какое из трех противосудорожных лекарств более эффективно при фокальных ЭС. Выбор зависит от сопутствующей терапии и соматической патологии у конкретного больного. Сложным и спорным остается вопрос при лечении фокального БЭС с нарушением сознания. Имеются данные, которые свидетельствуют о значительных последствиях для мозга длительного БЭС с нарушением сознания, но по-прежнему существуют значительные разногласия относительно того, насколько агрессивно необходимо лечить его, использовать ли анестетики, особенно у пожилых пациентов. Надо иметь в виду, что остро развившийся БЭС у больного с актуальной патологией головного мозга и БЭС у больного с фокальной эпилепсией имеют два разных сценария лечения. У больного с эпилепсией он, как правило, не вызывает тяжелых системных последствий. Данные эпизоды хорошо купируются бензодиазепинами и/или противосудорожными препаратами. В то же время БЭС при острых заболеваниях имеет большой процент резистентности и высокую смертность, что по видимому относится к подлежащей причине. При остро развившемся симптоматическом резистентном БЭС с нарушением сознания и БЭС с комой могут быть использованы анестетики. В то же время потенциальный риск осложнений интубации и седации должен быть взвешен и оценен в зависимости о вероятности предотвращения развития нейрональных повреждений и отдаленных последствий (12, 14, 43, 44, 45).

Приложение № 1.

Классификация эпилептического статуса (ЭС) по семиологии

A – С МОТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ

A.1 – *судорожный ЭС* (тонико-клонический ЭС)

A.1.a. – генерализованный судорожный

A.1.b. – фокально начинающийся с последующим двухсторонним вовлечением (вторично-генерализованный судорожный)

A.1.c. – неизвестно фокальный или генерализованный

A.2. – *миоклонический ЭС*

A.2.a. – с комой

A.2.b. – без комы

A.3. – *фокальный моторный ЭС*

A.3.a. – фокальные моторные (Джексоновские)

A.3.b. – эпилепсия парциальная непрерывная (Кожевникова, *epilepsia partialis continua*)

A.3.c. – адверсивный

A.3.d. – окулоклонический

A.3.e. – приступный парез (фокальный ингибиторный статус)

A.4. – *тонический ЭС*

A.5. – *гиперкинетический ЭС*

B – БЕЗ МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ (бессудорожный ЭС – БЭС)

B.1. – с комой (в том числе так называемый «трудноуловимый» ЭС)

B.2. – без комы

B.2.a. – генерализованный БЭС

B.2.a.a. – статус типичных абсансов

B.2.a.b. – статус атипичных абсансов

B.2.a.c. – статус миоклонических абсансов

B.2.b. – фокальный БЭС

B.2.b.a. – без нарушения сознания

B.2.b.b. – афатический

B.2.b.c. – с нарушением сознания

B.2.c. – не известно фокальный или генерализованный БЭС

Протокол лечения генерализованного судорожного ЭС у взрослых.

Этапы терапии	Препарат и дозы	Примечание
1-й этап терапии (5-30 мин)	<i>Диазепам:</i> 10 мг внутривенно болюсно при скорости введения 5 мг/мин	при не эффективности – повторное введение через 10 минут.
2-й этап терапии (30-60 мин)	<i>Вальпроевая кислота:</i> в/в инфузия 25 мг/кг при скорости введения 5-10 мг/кг/мин <i>*Леветирацетам</i> в/в инфузия 30 мг/кг при скорости введения 300 – 500 мг/мин <i>*Лакосамид</i> в/в инфузия 5 мг/кг при скорости введения 40-80 мг/мин	*- возможно использование если применение вальпроевой кислоты противопоказано, не доступно или неэффективно с обоснованием назначения в медицинских документах
3-й этап терапии – (резистентный статус)	<i>Тиопенал натрия:</i> 100 – 250 мг в/в болюсно в течение 20 секунд, затем – 50 мг болюсно каждые 3 минуты до достижения контроля над судорожным синдромом, с дальнейшей непрерывной инфузией поддерживающей дозы (3-5 мг/кг/ч) обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление» <i>Пропофол:</i> 2 мг/кг в/в болюсно, (при необходимости – повторное введение), затем – непрерывная инфузия, начиная с 5-10 мг/кг/ч с постепенным снижением дозы до поддерживающей 1-3 мг/кг/ч, обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка-подавление»; <i>Мидазолам:</i> 0,2 мг/кг в/в болюсно, со скоростью не превышающей 4 мг/мин, затем – непрерывная в/в инфузия со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка-подавление» – не всегда достигается (обычно 0,05-0,4 мг/кг/ч).	Если в первые 12 ч. удалось установить контроль над ЭС, дозу препарата необходимо медленно снижать на протяжении следующих 12 ч. Если судорожный синдром возобновился – снова вводят препарат на протяжении 12 ч., с последующей постепенной отменой. Этот цикл может повторяться каждые 24 ч. до достижения контроля над ЭС.

Литература

1. Неврология: национальное руководство / по ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н. Скворцовой В.И., Гехт А.Б. – М. ГЭОТАР – Медиа. – 2018. – 880 с.
2. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Второе издание. / В.А. Карлов // БИНОМ-Пресс. – 2019. – 896 с.
3. Panayiotopoulos, C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment / C.P Panayiotopoulos // Springer Healthcare. – 2010. – p.627.
4. Blume, W.T. Report of the ILAE task force on classification and terminology / W.T. Blume, H.O. Lfiders, L. Mizrachi et al. // Epilepsia. – 2001. – 42. – p. 1212-1218.
5. Trinka, E. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus / E. Trinka, H. Cock, D. Hesdorffer et al. // Epilepsia. – 2015. – 56 (10). – p. 1515 -1523
6. Базилевич, С.Н. Эпилептическая псевдодеменция / С.Н. Базилевич, И.В. Литвиненко, С.В. Перстнев // Неврологический журнал. – 2014. – № 3 (19). – С. 50-57.
7. Giovannini, G. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult populations: definition of MRI findings and clinical-EEG correlation / G. Giovannini, G. Kuchukhidze, M. McCoy et al. // Epilepsia. – 2018. – 59 (S2). – p. 120 -127.
8. Yamamoto, S. Identification of non-convulsive status epilepticus with bradyalalia using arterial spin-labeling magnetic resonance imaging / S. Yamamoto, T.Mutoh, Y. Tatewaki et al. // Acute Med. Surg. – 2019. – 6 (1). – p. 73-77.
9. Hirsch, L.J. American clinical neurophysiology society’s standardized critical care EEG terminology: 2012 version / L. Hirsch, S. LaRoche, N. Gaspard et al. // J Clin Neurophys. – 2013. – 30. – 1–27.
10. Leitinger, M. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus—approach to clinical application / M. Leitinger, S. Beniczky, A. Rohrachner et al. // Epilepsy Behav: E&B. – 2015. – 49. - 158–163.
11. Одинак, М.М. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе / М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, И.А. Вознюк, Д.В. Свистов, М.Ю. Прокудин, С.Н. Базилевич, Б.В. Маргтынов // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Том 16, № 1. – С. 42 – 48.
12. Meierkord, H. EFNS guideline on the management of status epilepticus. / Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P et al. // Eur J Neurol. – 2010; 17(3). – p. 348-55.
13. Prasad, M. Anticonvulsant therapy for status epilepticus / M. Prasad, P. Krishnan, R. Sequeira, K. Al-Roomi // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – 10 (9): CD003723.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

14. Glauser, T. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society / Glauser T, Shinnar S, Gloss D. et al. // *Epilepsy Currents*. – 2016. – Vol. 16 (1). – p. 48-61.
15. NICE / *Epilepsies: diagnosis and management // Clinical guideline*, 137. – 11.01.2012, last updated, April 2018.
16. Интенсивной терапии: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М. ГЭОТАР – Медиа. 2009. – 960 с.
17. Базилевич, С.Н. Эпилептический статус: реальность 2017 / Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Истомин В.В., Аверьянов Д.А // В сборнике: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения, сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова, под ред. И.В. Литвиненко. – 2017. – С. 11-16.
18. Alldredge, B.K. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus // B.K. Alldredge, A. M. Gelb, S. M. Isaacs, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – P. 631 – 637.
19. Leppik, I.E. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus / Leppik, IE, Derivan AT, Homan RW et al. // *JAMA.* – 1983. – 249. – p. 1452-1454.
20. Prensky, A. L. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizures activity / A. L. Prensky, M. C. Raff, M. J. Moore, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 779 – 784.
21. Brigo, F. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / Brigo, F., Bragazzi, N.L., Bacigaluppi, S., Nardone, R., and Trinka, E. // *Epilepsy Behav: E&B.* – 2016. – 64. – p. 29–36.
22. Silbergleit, R. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus / Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W N // *Engl J Med.* – 2012. – 366. – p. 591– 600.
23. Brigo, F. A common reference-based indirect comparison meta-analysis of buccal versus intranasal midazolam for early status epilepticus. Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., and Trinka, E. // *CNS Drugs.* – 2015. – 56. – p. 345-54.
24. Brigo, F. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis / Brigo, F., Nardone, R., Tezzon, F., and Trinka, E. // *Epilepsy Behav: E&B.* – 2015. – 49. – p. 325–336.
25. Agarwal, P. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus / P. Agarwal, N. Kumar, R. Chandra, et al. // *Seizure.* – 2007. – Vol. 16. – p. 527 – 532.
26. Malamiri, R.A. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomized trial / R.A. Malamiri, M. Ghaempanah, N. Khosroshahi // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2012. – Vol. 16, N. 5. – p. 536 – 541.
27. Карлов, В. А. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе / В. А. Карлов, А. В. Лебедева, А. М. Сидоров, и соавт. // Москва, 2011.
28. Brigo, F. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus / F. Brigo, N. Bragazzi, R. Nardone, E. Trinka // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 64, Pt. A. – P. 110-115.
29. McTague, A. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: Experience from a children's hospital / A. McTague, R. Kneen, R. Kumar, et al. // *Seizures.* – 2012. – Vol. 21. – P. 529 – 534.
30. Chakravarthi, S. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus/ S. Chakravarthi, M.K. Goyal, M. Modi, et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 22, N. 6. – P. 959-963.
31. Brigo, F. Intravenous Brivaracetam in the treatment of status epilepticus: a systematic review / F. Brigo, S. Lattanzi, R. Nardone, E. Trinka // *CNS Drugs.* – 2019. – Vol. 33 (8). – P. 771-781.
32. Santamarina, E. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicenter registry / E. Santamarina, B. Parejo Carbonell, J. Sala et al. // *Epilepsia.* – 2019. – Vol. 60 (8). – P. 1593-1601.
33. Kellinghaus, C. Intravenous lacosamide or phenytoin for treatment of refractory status epilepticus./ Kellinghaus C., Berning S., Stugbauer F. // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129, N. 5. – P. 294-299.
34. Perrenoud, M. Intravenous lacosamide in status epilepticus: correlation between loading dose, serum levels, and clinical response / Perrenoud M., Andriй P., Alvarez V., et al. // *Epilepsy Res.* – 2017. – Vol. 135. – P. 38-42.
35. Misra, U.K. A randomized controlled trial of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus / U.K. Misra, D. Dubey, J. Kalita // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, Issue 5.
36. Strzelczyk, A. Lacosamid in status epilepticus: systematic review of current evidence / Strzelczyk, A. Zolner JP, Willems LM et al. // *Epilepsia.* – 2017. – 58 (6). –p. 933-950.
37. Reznik, M.E. Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus / M.E. Reznik, K. Berger, J. Claassen// *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 54.
38. Hwang, W. S. Propofol infusion syndrome in refractory status epilepticus / W. S. Hwang, H. M. Gwak, Dae-Won Seo // *Journal of Epilepsy Research.* – 2013. – Vol.3, N.1 – P.21 – 27.
39. Lampin, M. E. Use of midazolam for refractory status epilepticus in children / M. E. Lampin, Dorkenoo A., Lamblin M. D., et al. // *Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 166. – P. 648 – 652.
40. Claassen, J. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. / Claassen, J., Hirsch, L.J., Emerson, R.G., and Mayer, S.A. // *Epilepsia.* – 2002. – 43. – p. 146–153.
41. Ferlisi, M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy / Ferlisi, M. , Shorvon, S. // *Brain.* – 2012. – 135. – p. 2314–2328.
42. Shorvon, S. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol / Shorvon, S., Ferlisi, M. // *Brain.* – 2011. – 134. – p. 2802–2818.
43. Ferguson M. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus / Ferguson, M., Bianchi MT, Sutter R. et al. // *Neurocrit Care.* – 2012.
44. Карлов, В.А. Эпилептический статус бессудорожных припадков / В.А. Карлов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008. – 5. – с 92-98.
45. Соколова, Е.Ю. Бессудорожный эпилептический статус / Е.Ю. Соколова, И.А. Савин, А.Ю. Луюнин // *Вопросы нейрохирургии.* – 2011. – № 2. – С. 72-76.
46. Brigo, F. Perampanel in the treatment of status epilepticus: a systematic review of the literature / F. Brigo, S. Lattanzi, A. Rohracher et al. // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 86. – P. 179-186.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-33-35>

ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ У БОЛЬНОГО С ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЛИРИЕМ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БУТИРОЛАКТОНОМ

Вознюк И.А.^{1,2}, Синенченко А.Г.², Лодягин А.Н.², Савело В.Е.³, Шумакова Т.А.²

¹ВмедА им. С.М. Кирова, ²НИИ СП им. И.И. Джанелидзе,
³НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Прекурсор гамма-гидроксимасляной кислоты – гамма-бутиролактон (ГБ) является веществом с наркотическим действием и активно используется лицами молодого возраста с целью получения эйфорического, расслабляющего эффектов [1, 2]. ГБ используется как средство в бытовой химии и в промышленности, в частности в некоторых чистящих и косметических средствах [3]. Высокая распространенность зависимости от данного вещества наблюдается в США, Европейских странах, Австралии, а с 2015 года и в ряде регионов Российской Федерации [4, 5]. Клинический эффект достигается за счет быстрого преодоления гематоэнцефалического барьера, подавления центральной нервной системы путем связывания с ГАМК-В рецептором. Абстинентная симптоматика имеет разнообразный характер, от легких проявлений до тяжелой степени выраженности с психотическими симптомами и делирием [6, 7].

На сегодняшний день отсутствуют научные публикации об изменениях биохимического состава ткани головного мозга у больных в остром периоде постинтоксикационного делириозного синдрома при отравлениях ГБ с использованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС).

Приведенный клинический случай демонстрирует изменения концентрации метаболитов в головного мозга у мужчины 37 лет с отравлением ГБ, осложненным постинтоксикационным делириозным синдромом с помощью МРС.

Методика одновоксельной МРС, используемой в клиническом наблюдении, проводилась на магнитно-резонансном томографе (GE Optima MR450w, США). Использовался воксел размером 20×20×20 мм (8 см³) вдали от источников артефактов восприимчивости и липидов. Воксел позиционировали на уровне лучистого венца билатерально по нативным магнитно-резонансным изображениям, полученным в трех плоскостях.

Клинический случай. Больной К., 37 лет, масса тела 69 кг, поступил в научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе 02.08.2019 в 02:00 с диагнозом: Острое отравление неустановленным веществом нейротропного действия средней степени тяжести. Токсико гипоксическая энцефалопатия. Оглушение.

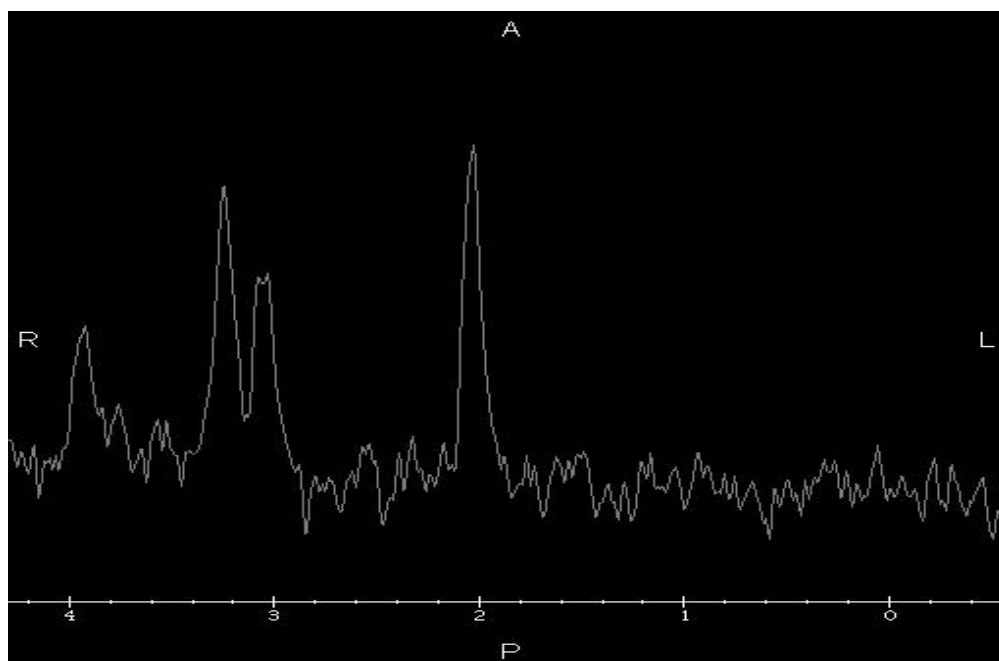


Рис. 1. МР-спектр на уровне лучистого венца, с идентификацией принадлежности каждого пика к свойственному ему метаболиту (3,05 – Cho; 3 – Cr; 2 – NAA; 1 – лактат) в 1-е сутки делириозного синдрома. Красная стрелка указывает на раздвоение Cr.

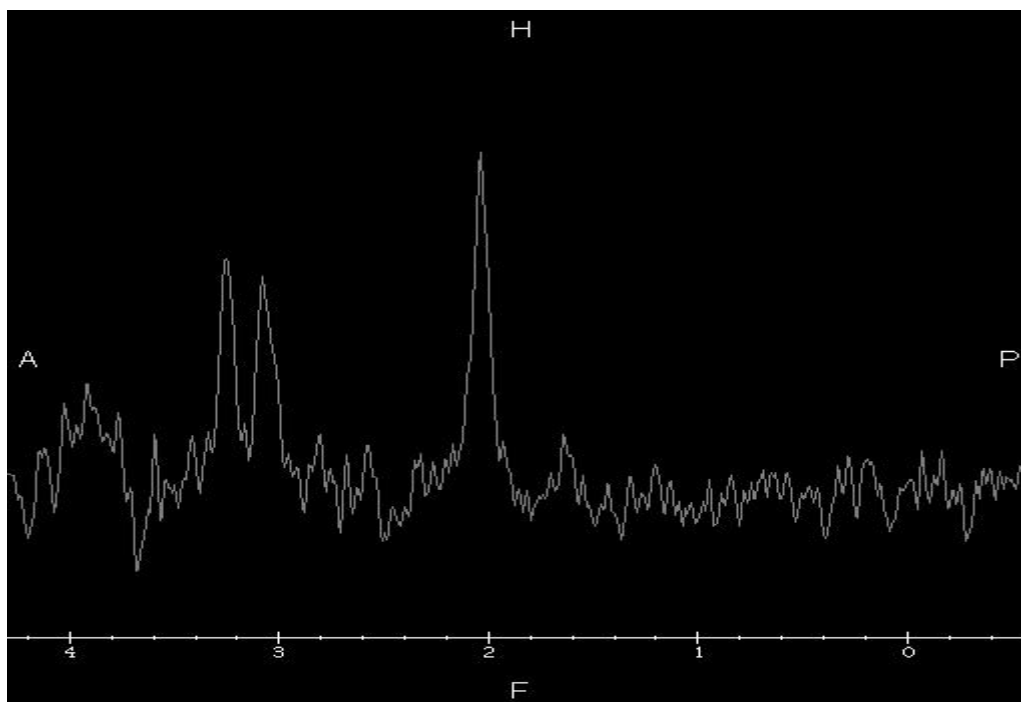


Рис. 2. МР-спектр на уровне лучистого венца, с идентификацией принадлежности каждого пика к свойственному ему метаболиту (3,05 – Cho; 3 – Cr; 2 – NAA) на 7-е сутки (редукция делириозного синдрома). Красная стрелка указывает на отсутствие раздвоения Cr.

Из анамнеза известно, что больной на протяжении 4 месяцев ежедневно употреблял ГБ в количестве 80 мл в сутки.

При поступлении в многопрофильный стационар состояние расценивалось как средней степени тяжести. Сознание угнетено до уровня оглушения (по шкале Глазго (ШКГ) – 13 баллов). В психическом статусе наблюдались двигательная заторможенность, дезориентировка в окружающей обстановке.

Через 8 часов пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в рисунке поведения отчетливо выявлялись аллопсихическая дезориентировка, сложные комбинированные истинные галлюцинации, двигательное беспокойство, тревога, выраженные соматоневрологические нарушения. Диагностирован делириозный синдром на фоне отмены прекурсоров ГОМК.

Данные, полученные при анализе одновоксельной спектроскопии: N-ацетиласпартата (NAA) = 0,96 (40 %); холин (Cho) = 0,89 (37 %); креатин (Cr)=0,56 (23 %); лактат (Lac) = 0. Соотношения метаболитов: Cho/Cr = 1,6; NAA/Cr = 1,7 (рис.1). Как видно из рисунка 1 справа отмечалось усиление пика Cho на 1/3 и небольшая редукция и раздвоение пика Cr.

На 7-е сутки наблюдения на фоне проводимой терапии в психическом статусе восстановилась аутопсихическая ориентировка, редуцировалась психотическая симптоматика. В клинической картине ярко выражено проявлялись явления постгипоксической астении в виде аспонтанности, пассивности, апатии, на фоне повышенной истощаемости, снижения волевой активности.

Данные, полученные при анализе одновоксельной спектроскопии: NAA = 0,90 (45,4 %); Cho = ,58 (29,4 %); Cr = 0,50(25,2 %). Соотношения метаболитов: Cho/Cr = 1,16; NAA/Cr = 1,8 (рис.2). Как видно из рисунка 2 раздвоение пика Cr отсутствует.

Заключение. Результаты данного клинического примера свидетельствуют о том, что в развернутом периоде постинтоксикационного делирия при отравлениях ГБ наблюдается нарушения интегративной работы головного мозга с дезинтеграцией нейромедиаторных систем.

Демонстрируемые изменения в холинергической системе головного мозга, доказывают ее активное участие в развитии делирия, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. D.L. Zvosec. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol / D.L. Zvosec, S.W. Smith, J.R. McCutcheon, J. Spillane, B.J. Hall, E.A. // The New England Journal of Medicine. – 2001; 344(2):87–94.
2. P. Neu. [Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series] / P. Neu // Nervenarzt. 2019 May; 90(5):509-515.
3. Г.А. Ливанов. Клинический случай острого тяжелого отравления 1,4 – бутандиолом девочки-подростка/ Г.А. Ливанов, А.Н. Лодягин, В.А. Казиахмедов, Л.М. Починяева, С.И. Глушков, Б.В. Батоцыренов, А.Л. // Анестезиология и реаниматология. – 2017.- Т.62, №4. – С. 297-300.
4. T.M. Brunt. Sociodemographic and substance use characteristics of γ -hydroxybutyrate (GHB) dependent inpatients and associations with dependence severity / T.M. Brunt, M.W. Koeter, N. Hertoghs, M.S. Noorden, W. Brink // Drug Alcohol Depend. – 2013; 1;131(3):316-9.
5. А.В. Сабаев, Голева О.П. Смертность населения Омской области в результате острых отравлений химической этиологии за 2003-2012 гг./ А.В. Сабаев, Голева О.П.// Общественное здоровье и здравоохранение.- 2013.- №3. – С. 9-12.
6. I.B. Anderson. Trends in γ -Hydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003 / I.B. Anderson, S.Y. Kim, J.E. Dyer, C.B. Burkhardt, J.C. Iknoian, M.J. Walsh, P.D. Blanc//Ann Emerg Med 2006; 47(2):177–183.
7. R.M. Kamal. Pharmacological Treatment in γ -Hydroxybutyrate (GHB) and γ -Butyrolactone (GBL) Dependence: Detoxification and Relapse Prevention / R.M. Kamal, M.S. van Noorden, W. Wannet, H. Beurmanjer, B.A. Dijkstra, A. Schellekens //CNS Drugs. 2017 Jan;31(1):51-64.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-36-38>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гераскина Л.А.^{1,2}, Алиева М.М.², Фонякин А.В.¹, Гарабова Н.И.², Максимова М.Ю.¹

¹Научный центр неврологии, ²Российский университет дружбы народов, Москва

Введение. Инсульт остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения, как в России, так и во всем мире [1]. Особое место среди причин развития ишемического инсульта занимает фибрилляция предсердий (ФП), относящаяся к наиболее частым видам нарушений ритма сердца [2]. Продемонстрировано, что инсульт на фоне ФП характеризуется большей тяжестью неврологических нарушений и худшим функциональным восстановлением по сравнению с больными с синусовым ритмом [3]. Также наличие ФП нередко ассоциируется с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые могут выступить в качестве альтернативных факторов риска инсульта [4]. Присутствие полиморбидности не только затрудняет верификацию конкретного патогенетического подтипа инсульта, но может привести к недооценке роли каждой из возможных причин инсульта. Уточнение ведущего патогенетического механизма инсульта и определение всего спектра факторов сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента с ФП позволит оптимизировать подходы к вторичной профилактике.

Цель исследования: установить факторы сердечно-сосудистого риска при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта у больных с ФП с целью оптимизации вторичной профилактики.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с ишемическим инсультом. Сформирована выборка из 140 пациентов, из них 69 (49 %) мужчин, 71 (51 %) женщина. Средний возраст пациентов составил 71±8 лет. Всем больным проводили МРТ головы, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), ЭКГ, эхокардиографию, исследование гематологических показателей, при необходимости – холтеровское мониторирование. Оценивалось наличие артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), ИБС, атеросклероза БЦА и т.д. Риск тромбоэмболических осложнений определяли с помощью шкалы CHA₂DS₂VASc. При поступлении больного оценивали выраженность неврологических нарушений с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) и повседневное функционирование больного по модифицированной шкале Рэнкин (mRS). На основании клинической картины дебюта острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), данных нейровизуализации (величина и локализация инфаркта мозга), состояния БЦА, характера патологии сердца, наличия нарушений в системе гемостаза устанавливали ведущий патогенетический механизм инсульта.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Использованы методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала [Me (25 %; 75 %)]. Использовали сравнение двух независимых групп с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для выявления признаков, ассоциирующихся с патогенетическим подтипом инсульта, проводился дискриминантный анализ. Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Постоянная ФП имела место у 73 (52 %) больных, пароксизмальная – у 67 (48 %) пациентов, клапанная ФП (митральный стеноз, протезированные клапаны) – у 7 (5 %) больных, неклапанная ФП – у 133 (95 %) больных. АГ выявлена у 133 (94 %) пациентов, ревматизм – у 5 (4 %), СД – у 32 (23 %), ИБС – 42 (28 %), ХСН I–II стадий – у 79 (56 %), атеросклероз БЦА – у 86 (61 %), в том числе гемодинамически значимый стеноз более 70 % диаметра сосуда – у 15 (11 %), ХБП 2-3 ст. – у 116 (82 %) больных. ОНМК с формированием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 62 (44 %) больных, в правом – 49 (35 %) и в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) – 29 (21 %) больных. Исходно тяжесть неврологического дефицита при оценке по шкале NIHSS варьировала от 0 до 24 баллов, составив в среднем – 8 (4; 10) баллов. Оценка функционального состояния больного (mRS) составила от 0 до 5, в среднем – 3,5 (3; 4) балла. Оценка риска по шкале CHA₂DS₂VASc варьировала от 3 до 9 баллов, в среднем составила 6 (5; 7) баллов. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) был определен у 102 (73 %) больных, лакунарный инсульт (ЛИ) – у 24 (17 %) больных, атеротромботический инсульт (АТИ) – у 14 (10 %) больных.

В соответствии с патогенетическим подтипом инсульта больные были разделены на 2 группы. 1 группу (n=102) составили пациенты с КЭИ, 2 группу (n=38) с некардиоэмболическими подтипами. При сравнительном анализе 2 групп различий по полу и возрасту выявлено не было (табл. 1). Группы также были сопоставимы по частоте АГ, ИБС, ХБП, ХСН, значениям mRS, оценке риска по CHA₂DS₂VASc. Вместе с тем, больные 1 группы чаще страдали постоянной формой ФП (59 % vs 32 % больных, $p=0,009$), а клапанная ФП верифицирована исключительно при КЭИ. Эти отличия можно объяснить значимостью собственного эмбологического потенциала постоянной и клапанной форм ФП. Известно, что ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми [2]. Со временем, через годы, у многих больных возникают стойкие формы ФП. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов (2-3 %), у которых отсутствуют факторы, способствующие прогрессированию ФП. Естественно, можно предположить, что

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Сравнительная характеристика больных 1 и 2 групп

Показатели, (n – число больных)	1 группа, n=102	2 группа, n=38	P
Пол, n (%)			
Муж	47 (46 %)	22 (58 %)	0,22
Жен	55 (54 %)	16 (42 %)	
Возраст, лет	70,5 (63;77)	71(65;76)	0,76
Повторный инсульт, n (%)	23 (23 %)	15 (40 %)	0,046
Локализация очага, n (%)			
Каротидная система	88 (86 %)	23 (60 %)	0,005
ВБС	14 (14 %)	15 (40 %)	
NIHSS, баллы	8 (6;12)	4,5 (4;7)	0,00001
mRS, баллы	4 (3;4)	3 (2;4)	0,005
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	6 (5;7)	6 (6;7)	0,744
Стеноз БЦА ≥ 70 %, n (%)	4 (4 %)	11 (30 %)	0,00004
ФП, n (%)			
Пароксизмальная	42 (41 %)	26 (68 %)	0,009
Постоянная	60 (59 %)	12 (32 %)	
Клапанная	7 (5 %)	-	0,10
Протезированные клапаны, n (%)	3 (2 %)	-	0,29
АГ, n (%)	97 (95 %)	36 (95 %)	0,43
ИБС, n (%)	27 (27 %)	15 (39 %)	0,339
СД, n (%)	18 (18 %)	14 (37 %)	0,017
ХБП, n (%)	80 (78 %)	35 (92 %)	0,042
ХСН, n (%)	83 (81 %)	27 (71 %)	0,196

Таблица 2.

Дискриминантный анализ признаков некардиоэмболического инсульта при ФП (Wilks' Lambda: ,59577; approx. F (16,109) =4,6223; p< ,0000)

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,109)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Стеноз БЦА ≥ 70 %	0,647164	0,920584	9,40309	0,002732	0,850468	0,149532
NIHSS, баллы	0,623501	0,955522	5,07377	0,026293	0,383930	0,616071
СД	0,624499	0,953995	5,25632	0,023787	0,691080	0,308920
Пароксизмальная ФП	0,658314	0,904992	11,44308	0,000998	0,873665	0,126336

когда пациент входит в пору постоянной ФП, то эмбологенный потенциал данной аритмии становится наиболее высоким. И действительно, у такого больного можно ожидать более значимого ремоделирования сердца, включая расширение левого предсердия, замедление кровотока и появление выраженной турбулентности в левом предсердии, нарушение свертывающих/противосвертывающих свойств крови [5]. При клапанной ФП, помимо перечисленных факторов риска тромбоэмболий, присутствуют структурные изменения митрального клапана либо наличие клапанного протеза, что служит дополнительным плацдармом для тромбообразования с последующей системной эмболизацией [5].

Больные 1 группы по сравнению со 2 группой имели более выраженный неврологический дефицит по NIHSS: 8 (6; 12) vs 4,5 (4; 7) баллов (p=0,00001) соответственно. При этом в 1 группе инфаркт мозга чаще локализовался в каротидной системе (86 % vs 60 % больных, p=0,005). Данные отличия также характерны для КЭИ: выраженность неврологической симптоматики определяется большим размером инфаркта мозга с вовлечением в поражение стратегических зон, а кардиогенные тромбы чаще эмболизируют в бассейн средней мозговой артерии.

Напротив, повторный инсульт чаще регистрировался при некардиоэмболических подтипах (40 % vs 23 %, p=0,08). Также чаще во 2 группе выявлялся гемодинамически значимый стеноз БЦА (30 % vs 4 % больных, p=0,00004) и СД (37 % vs 18 % пациентов, p=0,017). Более высокую частоту повторного инсульта при некардиоэмболических подтипах по сравнению с КЭИ можно объяснить присутствием нескольких конкурирующих причин развития церебрального поражения, которые не всегда могут быть учтены при планировании профилактических мероприятий. Так, кроме ФП у больных 2 группы чаще имели место дополнительные факторы риска поражения крупных (атеротромбоз) и мелких (АГ, СД) церебральных артерий, что существенно увеличивает добавочный

риск ишемических инсультов. ОНМК, развивающийся на фоне гемодинамически значимого стеноза БЦА при ипсилатеральной локализации инфаркта мозга, даже при наличии ФП, принято трактовать как АТИ, что объясняет подавляющее большинство пациентов с патологией БЦА во 2 группе [6]. В случае выраженного атеросклероза БЦА, но локализации инфаркта мозга на стороне интактной артерии, пациентов включали в 1 группу. Наличие СД ассоциируется с патологией мелких артерий и развитием ЛИ, что также определило преобладание таких пациентов во 2 группе.

Таким образом, влияние факторов сердечно-сосудистого риска может быть в ряде случаев сочетанным и перекрываться при одновременном их наличии у одного больного. Наличие конкурирующих причин ОНМК (на примере 2 группы пациентов) создает несомненные трудности верификации истинного патогенетического механизма инсульта при ФП [7]. Для подтверждения роли нарушений, рассматриваемых в качестве признаков, ассоциирующихся с развитием некардиоэмболического ишемического инсульта при ФП, выполнен дискриминантный анализ с включением в модель характеристик больных, имевших различие в двух группах (табл. 2). В результате показано, что наиболее значимыми признаками развития некардиоэмболического инсульта при ФП являются наличие пароксизмальной формы ФП, СД, стеноза БЦА $\geq 70\%$ и легких неврологических расстройств по NIHSS (см. табл. 2).

Заключение. У пациентов с ФП имеет место широкий спектр факторов сердечно-сосудистого риска, предполагающий возможность гетерогенных механизмов развития инсульта. Некардиоэмболические подтипы ишемического инсульта были верифицированы у трети пациентов с ФП и ассоциировались с пароксизмальной формой ФП, СД, стенозом БЦА $\geq 70\%$ и легкими неврологическими расстройствами по NIHSS. Переоценка роли ФП и недооценка значимости альтернативных механизмов патогенеза ишемического инсульта может явиться причиной неполного обследования пациентов и ошибок в выборе тактики лечения, что способствует увеличению риска повторного инсульта. При этом оральные антикоагулянты, однозначно рекомендуемые при ФП, могут не решить всех задач вторичной профилактики при некардиоэмболических подтипах [8]. Так, при АТИ первостепенное значение, помимо терапии оральными антикоагулянтами, приобретают статины и хирургические методы лечения атеросклероза, у больных с ЛИ – оптимальная антигипертензивная и при наличии СД – сахароснижающая терапия. Таким образом, у больных с ишемическим инсультом и ФП необходима исчерпывающая оценка всех факторов сердечно-сосудистого риска с целью оптимизации профилактики повторных ишемических инсультов.

Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва. – 2012.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под ред. проф. Л.В. Стаховской. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
4. Stroke in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007. – Vol. 69. – P. 546–54.
5. Kernan, W.N. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Health-care Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black [et al.] // *Stroke* 2014. – Vol. 45. – P. 2160-2236.
6. Brott, T.G. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease / T.G. Brott, J.L. Halperin, S. Abbara [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – P. e16 – e94.
7. Evant, A. / E. Evant, I. Perez, G. Yu, L. Kalra. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrent stroke patients with atrial fibrillation? // *Stroke* 2001. – Vol. 32. – P. 2828 – 2832.
8. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии / Под ред. Суслиной З.А. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. – 72 с.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-39-42>

ПРОТЕИНОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Головкин В.И., Гулак Д.А., Давыдова Н.И., Калашникова А.А.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение. Существующие представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) и его осложнений преимущественно выступают в виде составляющих трех теорий. Наиболее старая из них – глюкоцентрическая (с ключевыми словами инсулинорезистентность и гиперинсулинемия). В конце 80-х гг. прошлого века ей на смену пришла липоцентрическая теория (ключевым словом ожирение, или висцероабдоминальное ожирение). Наконец, в настоящее время наиболее бурно развиваются исследования в русле липокиновой (вариант липоцентрической) теории (с ключевым словом лептин) [1, 4]. При этом известно, что ОНМК при СД2 могут развиваться и при нормогликемии, а ввозрасте до 40 лет в случае непереносимости декомпенсацию диабетической дисметаболической энцефалопатии, а ввозрасте до 40 лет в случае непереносимости течения СД часто развиваются кровоизлияния в мозг [3]. Механизм же связи ожирения и метаболического синдрома до сих пор не изучен [2]. Более того, 40 % больных СД2 не имеют ожирения вообще. Здесь важно напомнить, что в физиологическом состоянии препятствуют гипергликемии регулирующие олигопептиды поджелудочной железы (С-пептид, соматостатин и др.), а не инсулин, и гликирование белков, например, гемоглобина происходит до развития симптомов сахарного диабета. Жизнь, вообще-то, – это способ существования именно белковых тел.

Цель работы. Используя иммунологические, гистологические методики и лабораторный эксперимент с адгезией бета-амилоидного пептида на поверхности моноцитов крови попытаться уловить белково-конформационный компонент диабетической энцефалопатии.

Материал и методы. У 20 пациентов (4 мужчин, 16 женщин) пожилого (62,4±3,14) и старческого (84,6±4,48) возраста с ДбЭ выполнены иммунологические анализы крови для определения спонтанной, индуцированной продукции и сывороточного содержания IL-1b, а также для изучения особенностей адгезии амилоидного пептида моноцитами. Оценку концентрации IL-1β проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА): Использовали тест-системы Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ (Вектор Бест, Россия). Постановку анализа проводили согласно инструкции производителя. В качестве индуктора использовали пирогенал (ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ). Учет результатов адгезии β-амилоида к поверхности моноцитов проводили методом проточной цитометрии на цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США). Использовались моноклональные антитела против моноцитов и лейкоцитов, конъюгированных с красителями CD14 PE и CD45 APC соответственно. В опытную пробирку добавляли раствор лиофилизированного бета-амилоидного пептида (ANASPEC, USA) и рассчитывали плотность экспрессии FAB фрагмента бета-амилоида на моноцитах (bA-FAB+CD14). Кроме того, в 19 случаях ДбЭ, осложнённой фатальными ишемическими инсультами проведено гистологическое исследование головного мозга с окраской микротомных срезов гематоксилин-эозином, по Ван Гизону и конго красным. В качестве группы сравнения иммунологически обследовано 19 больных гипертензивной и атеросклеротической ДЭ в возрасте 84,36±4,0 года.

Результаты исследования и их обсуждение.

Таблица 1.

ИЛ-1b при диабетической (ДбЭ) и дисциркуляторной (ДЭ) энцефалопатии (M±mng/мл)

	спонтанная	индуцированная	сывороточное
	продукция	продукция	содержание
ДбЭ (n=20)	1,0±0,0	1267,0±92,2*	1,0±0,0
ДЭ (n=10)	3,0±1,1	780,0±313,0*	1,0±0,0

Примечание: * – $t=2,2$; $p < 0,05$

Интерлейкин 1 бета, как известно, синтезируется кратковременно, а не постоянно, и только в ответ на попадание в организм антигена (индуцированная продукция) и почти исключительно в гипоталамусе и гиппокампе. Являясь про-воспалительным цитокином, участвует в повреждении тканей, в частности в гибели В-клеток островков Лангерганса, что во многом определяет дальнейшее развитие заболевания. Однако, в таких случаях должно быть существенное увеличение остаточного сывороточного интерлейкина [5, 6], чего не обнаружено в нашем исследовании. Более того, при изучении анализов крови больной церебральной амилоидной ангиопатией [7] статус ИЛ-1b был аналогичным: 25 – 1584 – 1 пг/мл, что в данном случае объяснялось стимуляцией цитокина амилоидным белком. В свою очередь ИЛ-1бета, воздействует на глиальные клетки ЦНС, вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы, например, амилоида А, т.е. активирует диспротеиноз с появлением аномально-го фибриллярного белка в межклеточной ткани и в стенках сосудов [8].

Таблица 2.

Адгезия моноцитами бета-амилоидного пептида при диабетической (ДбЭ) и дисциркуляторной (Дэ) энцефалопатии

Группы больных (1), (2), (3)	ДбЭ (1) пожилые (9 чел.)	ДбЭ (2) старые (9 чел.)	Дэ (3) старые (9 чел.)
Возраст (лет)	62,4±3,14	84,6±4,48	83,6±4,48
Моноциты, связавшие амилоид (%)	93,6±8,8	98,95±1,9	91,7±6,15
Плотность экспрессии амилоида на поверхности моноцитов	5,7±2,2 (1)	15,7±3,8 (2)	7,3±1,8 (3)

Примечание: *t* 1-2 – 5,99; *p* 1-2 <0,05; *t* 2-3 – 3,99; *p* 2-3 <0,05

Несмотря на зависимость экспрессии амилоида от возраста больных и, естественно, от длительности заболевания (в данном случае интенсивности гликирования белков), что можно расценивать и как признак старческого амилоидоза, но достоверность различий между больными Дэ и ДбЭ одного возраста всё-таки обращает внимание на существенный вклад гипергликемии в процесс конформации белков (в данном случае токсичность бета-амилоида в деле нарастания когнитивных нарушений, характерных для ДбЭ, а не для Дэ).

Для уточнения особенностей адгезии амилоида моноцитами приводим результирующие гистограммы этого эксперимента у двух больных (см. рис 1 и рис.2). Очевидна разница в конфигурации гистограмм, площади их основания и в количестве пиков концентраций адгезированных веществ на поверхности моноцитов крови.

Плазматическая мембрана изучаемых клеток, как известно, пронизана множеством рецепторов к различным стимулам, таким как рецепторы АТФ (показатели местного повреждения тканей), toll-like рецепторы TLR, которые реагируют на молекулы, высвобождаемые гибнущими клетками (DAMPs: damage-associatedmolecularpatterns) или патогенами (PAMPs: pathogenassociatedmolecularpatterns) [9]. Поэтому возможно, что высокая адгезия у пациентки с большим стажем заболевания связана с тем, что при длительном воспалительном процессе амилоид связывается не только со специфическими рецепторами к амилоиду, но и с другими рецепторами, взаимодействующими с DAMP (собственными антигенами, которые появляются при разрушении тканей). При этом, как правило имеется взаимосвязь высокой плотности амилоида и про-воспалительного цитокина IL-1b. Тем более это вероятно, что при специальном изучении аутопсийных материалов [10] нами выявлено смещение танатогенеза ДбЭв сторону полиморбидной соматической патологии. Так, несмотря на клинические диагнозы ОНМК, выставленных во всех посмертных эпикризах, патологоанатомическое подтверждение острых инфарктов мозга найдено только в 40 % случаев. В 15 % сосудистые нарушения квалифицированы как декомпенсация на фоне ранее произошедших повторных лакунарных инсультов, судя по найденным в 60 % случаев кистам подкорковых структур, что характерно для развитой ДбЭ. В 45 % заключениях ПАО указана гипердиагностика ОНМК, а причина летального исхода помещена в т.н. соматическую декомпенсацию, развившуюся вследствие полиморбидной патологии: сердечно-лёгочная недостаточность (45 % случаев), эндогенная онкологическая и гангренозная интоксикация при ОАСНК (40 % случаев), другая висцеральная отягощённость: некроз кишечника, инфаркт почки, рак поджелудочной железы и пр. (15 % случаев). Интересно, что уровень гипергликемии, а, следовательно, и гликирования белков, был существенно выше при соматической, чем при сосудистой декомпенсации: 16,44±5,05; 6,0±0.5; 7,85±1,1 ммоль/л соответственно.

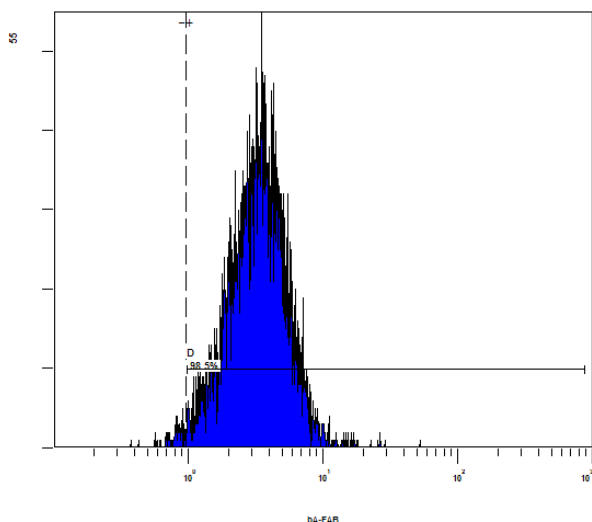


Рис.1: Б-ная Б, 63 года, длительность ДбЭЭ года. Индекс плотности адгезии амилоида 3,5

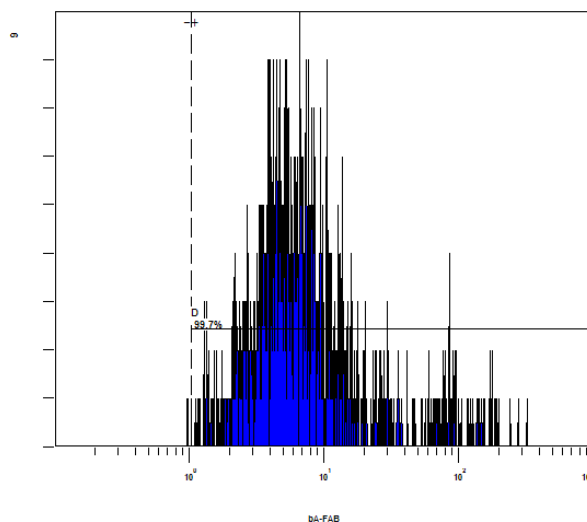


Рис.2: Б-ная Д, 94 года, длительность ДбЭЭ 20 лет. Индекс плотности адгезии амилоида 49,7

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Есть основание полагать, что также как моноциты крови ведут себя и микроглиоциты за барьером ЦНС, поскольку эти клетки «не просто знакомые, а родня» (kithandkin) [11]. Тогда дифференцированная активация микроглии может способствовать элиминации бета-амилоида из нервной ткани.

Результаты изучения аутопсийного материала с выявлением достаточно частого положительного окрашивания срезов мозговой ткани конго рот: 17 % против 5,5 % других публикаций [12] представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Гистопатологические особенности диабетической и дисциркуляторной энцефалопатии

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
Некроз стенок сосудов с множественными микрогеморрагиями в паренхиме мозга (15 %)	Некроз стенок сосудов с единичными микрогеморрагиями в паренхиме мозга (4 %)
Склероз сосудов с перивазальной атрофией нейронов и микрополостями с глиальной инфильтрацией (25 %)	Склероз сосудов с перивазальной атрофией нейронов и слабо выраженной глиальной инфильтрацией (10 %)
Ангиодистрофические очаги с образованием лакун и криблур, лейкоареозом множественными фокусами глыбчатого распада паренхиматозной ткани, т.н. энцефалолиз (60 %)	Ангиодистрофические очаги с диффузным разрежением нейропиля, лейкоареозом и фокусами глыбчатого распада паренхиматозной ткани (20 %)
Амилоидная ангиопатия почек, головного мозга, легких, печени (17 %)	Амилоид при окраске конго рот не выявлен.

Известно, что одним из основных путей элиминации бета-амилоида является фагоцитоз и протеолитическая деградация периваскулярными макрофагами моноцитарного происхождения [13, 14]. На экспериментальных моделях показано, что моноциты периферической крови способны проникать в ЦНС и эффективно участвовать в клиренсе бета-амилоида. У пациентов с болезнью Альцгеймера, например, отмечено снижение способности моноцитов периферической крови фагоцитировать бета-амилоид по сравнению с донорами [15]. Клетки микроглии распознают бета-амилоид посредством скавенджер-рецепторов, прежде всего SCARA-1 [16], однако дальнейшая активация и развитие воспалительных процессов связаны с активацией толл-подобных рецепторов (TLR-4, TLR-2), CD14, CD36 [17]. В патогенезе болезни клетки микроглии, моноциты и макрофаги, по-видимому, играют двойную роль. На ранних стадиях в ответ на накопление бета-амилоида активность иммунных клеток повышается. По мере прогрессирования заболевания клетки не только теряют способность к удалению бета-амилоида, но и секретируют про-воспалительные медиаторы, такие как IL-1b, усугубляющие повреждение мозга [18].

Заключение. Таким образом, на пути к «диабету мозга», т.е. амилоидозу болезни Альцгеймера больные метаболическим сахарным диабетом 2-го типа проходят воспалительно-дегенеративную стадию токсического амилоидогенного апоптоза с когнитивной дисфункцией. Эту стадию можно зарегистрировать с помощью иммунологических методов (определение индуцированного интерлейкина 1b и моноцитов крови, адгезирующего бета-амилоидный пептид).

Вывод. В диагностику диабетической энцефалопатии с позиции её протеино-центрического патогенеза следует включать тесты, выявляющие возможную конформацию белков.

Литература

1. Шишкин, А.Н., Классические и современные представления о метаболическом синдроме. / А.Н. Шишкин, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Е.В. Левитина, Е.В. Лукина, Ю.А. Кононова // Вестн. СПбГУ. – 2009. – №3. – С
2. Мустафина С. В. Риск сахарного диабета и метаболический синдром // Дисс. докт. мед. наук Новосибирск, 2016. – 348 с.
3. Батышева, Т.Т., Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом / Т.Т. Батышева, А.А. Рыжак, Л.А. Новикова // Лечащий врач, 2004. – №1. – С. 30-5
4. Matsuzawa, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines/ Y. Matsuzawa// FEBS Lett. – 2006. – Vol.22. (580). – P.21-2917
5. Кетлинский, С.А., Исследование содержания интерлейкина-1b в сыворотке крови больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом / С.А. Кетлинский, Т.Г. Алексеева, Н.Д. Перумов, А.С. Симбирцев // Тер. архив. – 1993. -Т.65.-№12. -С.51-54
6. Журавлёва, Л.В., Роль интерлейкина-1b в формировании диабетической кардиомиопатии у больных с повышенной массой тела / Л.В. Журавлёва, Н.В. Сокольников // Клінічні дослідження Діабет і серце, 2015. – №2 (188). – С.41-44
7. Головкин, В. И., Случай эффективного лечения бета-амилоидного церебрального васкулита / В.И. Головкин, О. А. Овдиенко, М. Л. Тихонова, Д. А. Гулак, С. Н. Жулёв // Вестн. СЗГМУ им. Мечникова, 2017. – Т.9. – № 2. – С.
8. Электронный ресурс: <https://dommedika.com/physiology/435.html>
9. Hohsfield, L.A., Intravenous Infusion of Monocytes Isolated from 2-Week-Old Mice Enhances Clearance of Beta-Amyloid Plaques in an Alzheimer Mouse Model./ Lindsay A. Hohsfield, Christian Humpel// PLoS One. 2015; 10(4): e0121930.
10. Головкин, В.И., Гистопатология мозга и аспекты танатогенеза при диабете 2-го типа / В.И. Головкин, Д.А. Гулак, Т.А. Боронина, А.А. Айрапетян // Всерос. научно-практич. конф. «Давиденковские чтения» 27-30 сентября 2016 г, СПб. – С.54-55
11. Ransohoff, R. M., Microglia and monocytes: kith or kin / R. M. Ransohoff // Multiple sclerosis Journal, 2012. – V.18. – suppl.4. – A73, 28 Congress of ECTRIMS 10-13 oct, Lyon, France
12. Головкин, В.И., Случаи амилоидоза при диабетической энцефалопатии / В.И. Головкин, Д.А. Гулак, Т.А. Гаран, Е.П. Магонов // Вестн. Росс. военн.-мед. акад., 2018. – 1(61). – С.58-62.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

13. Mildner, A., Distinct and non-redundant roles of microglia and myeloid subsets in mouse models of Alzheimer's disease. / A. Mildner, B. Schlevogt, K. Kierdorf, C. Buttcher et al. // J. Neurosci, 2011. – 31. – P.11159-1117.
14. Fiala, M., Ineffective phagocytosis of amyloid-beta by macrophages of Alzheimer's disease patients./M.Fiala, J. Lin, J. Ringman, V. Kermani-Arabetal.//JAlzheimersDis. 2005, Jun. – V.7(3). – P.221-32; discussion 255-62.
15. Hawkes, C.A., Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of beta-amyloid in cerebral amyloid angiopathy/ C.A. Hawkes, J. McLaurin//Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009. – V.106. – P.1261-1266
16. Eisele, Y. S. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases / Y.S. Eisele at al. //Nat. Rev. Drug Discov. – 2015. – Vol.14. – N11. – P.759-780.
17. Wilkinson, K., Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease/ K. Wilkinson, J. El Khoury//Int J Alzheimers Dis., 2012. – V.12. – P.456-489.
18. Yu, Y., Microglial A β receptors in Alzheimer's disease/Y. Yu, R.D. Ye // Cell Mol.Neurobiol, 2015 Jan. – V.35(1). – P.71-83.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-43-44>

ПРИМЕНЕНИЕ СТАБИЛОГРАММЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Горбатенкова О.В., Дроздова А.В.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В противовоспалительном медикаментозном лечении больных рассеянным склерозом (РС) в последние годы достигнуты существенные позитивные результаты. Однако такая терапия обычно не позволяет добиться регресса симптоматики, а лишь поддерживает достигнутое состояние. Традиционные методы лечебной физкультуры не всегда приводят к желаемому результату, ввиду малой мотивированности пациентов. Поэтому появление принципиально новых стратегий и методов лечения больных РС значительно расширило ее возможности, что особенно стало очевидным в последние годы [1]. Это и определило интерес к разработке и внедрению в практику нового метода, позволяющего активизировать лечебный процесс при РС. На основе учения Н.А. Бернштейна «о построении движений», его принципе сенсорных коррекций, и теории рефлекторного кольца, которая теперь известна как принцип «обратной связи» [2] нами был выбран метод биологической обратной связи (БОС) по стабิโลграмме. БОС по стабילוграмме используется в большей степени с диагностической целью, в реабилитации для восстановления функции равновесия и координации движений применяется крайне редко [3; 4; 5; 6]. Применение БОС по стабילוграмме Шагаевым А.С. в реабилитации больных РС посредством компьютерных игр, подтверждает положительное влияние данного метода [7].

Представляется перспективным дальнейшее изучение комбинации медикаментозной и нейрофизиологической коррекции ходьбы и равновесия с помощью метода повторной транскраниальной магнитной стимуляции [8]. Результаты исследований позволяют рассчитывать на дальнейший успех в решении этой сложной проблемы.

Развитие методов реабилитации на принципах БОС посредством информации о положении и движениях общего центра масс у больных с нарушением равновесия позволяет проводить эффективное восстановительное лечение [6]. Преимущество применения метода БОС по стабילוграмме, основанного на зрительной и проприоцептивной стимуляции заключается в его прямом воздействии на формирование физиологических стереотипов движения путем визуализации стабילוграммы в реальном времени. Пациент может видеть перемещения собственного центра масс на экране монитора, что усиливает мотивационную составляющую данного метода. Обратная связь на поддержание основной стойки происходит от зрительной, проприоцептивной и вестибулярной систем [5].

Цель исследования – оценка восстановления нарушенных функций ходьбы путем формирования новых двигательных стереотипов, коррекция антигравитационных супраспинальных систем при РС.

Задачами данного исследования были: повышение согласованности действий между различными мышечными группами посредством тренировки скорости и плавности движений с заданным ускорением и замедлением, а также формирование нового двигательного стереотипа и его закрепление.

Материалы и методы. По разработанной нами методике проведено лечение 14 пациентов, с определенным по критериям McDonald (2010) диагнозом рецидивирующе-ремиттирующего и вторично-прогрессирующего РС (6 женщин и 9 мужчин). Степень тяжести пациентов по шкале EDSS составила от 5,5 до 6 баллов. Все пациенты находились в состоянии ремиссии или стабилизации. Для физиологического обследования и проведения процедур БОС по стабילוграмме использовали видеокomпьютерный аппаратный комплекс «Ремиокор» («Амблиокор-01») производства компании ООО НПЦ «Ин Витро» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00759 от 28.09.2007).

В соответствии с инструкцией к аппарату, основными параметрами характеризующими качество работы антигравитационных систем (АГр), являлись статистические параметры гистограммы распределения пиковых значений амплитуд колебаний центра масс (ЦМ). Наиболее вероятную величину амплитуды колебаний ЦМ (в мм) характеризовала медиана (М), улучшение состояния работы АГр характеризовалось уменьшением этой величины. Разброс показателя величин амплитуд колебаний ЦМ характеризовалось отклонением (Q). Для описания указанных показателей в работе использованы среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.

Процедуру проводили следующим образом: пациент вставал на стабילוплатформу на расстоянии одного метра от экрана монитора согласно меткам на платформе в основную стойку (стопы параллельно относительно друг друга, горизонтальная ось, проходящая через центр голеностопного сустава, должна проходить через ЦМ платформы). Во время стабилометрического исследования пациент исключал движения руками, головой и другие помехи. Критериями исключения для проведения процедур были выраженные когнитивные нарушения, не позволяющие пациенту понять поставленную перед ним задачу, некорректируемое нарушение зрения.

Для тренировки статодинамических функций использовали работу по «бегущей дорожке» на экране монитора по фронтальной оси, затем по сагиттальной. Показанием к использованию этой программы являлись нарушения динамического равновесия. Задача пациента заключалась в перемещении ЦМ в пределах синусоидальной бегущей дорожки с балансировкой по заданным осям. Во время тренировки баланса по фронтальной оси пациент переносил ЦМ с одной ноги на другую, не отрывая стоп от стабילוплатформы, согласно движущейся дорожке

на экране монитора. Критерием контроля за правильностью выполнения для пациента была метка проекции ЦМ, при этом неправильное выполнение задания сопровождалось звуковым сигналом. При работе по сагиттальной оси задача пациента была в перемещении ЦМ с пяток на носки, так же не отрывая стоп от стабиллоплатформы. Балансировочные движения осуществлялись только в голеностопных суставах.

По мере адаптации пациента к работе в ходе сеансов задания усложняли, изменяя заданные параметры: уменьшая ширину дорожки и увеличивая скорость движения. Процедуры на стабиллоплатформе методом БОС проводили ежедневно, на курс 10-12 процедур.

Результаты исследования. Анализ параметров гистограммы распределения пиковых значений амплитуд колебаний ЦМ по фронтальной оси показал статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение оценочных значений медианы после курса процедур. До лечения амплитуда колебаний составила $5,9 \pm 1,6$ мм, после курса процедур снизилась до $3,0 \pm 1,1$ мм. Это свидетельствует об улучшении АГр функций, увеличении контроля за балансом по фронтальной оси после курса процедур.

При анализе данных по сагиттальной оси установлено значительное исходное отличие параметров гистограммы от работы по фронтальной оси. В процессе тренировки оценочные значения медианы амплитуд колебаний ЦМ статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились, что так же характеризует увеличение контроля за балансом по сагиттальной оси в пространстве. До курса процедур показатели медианы были $13,1 \pm 5,5$ мм, после курса составили $5,6 \pm 2,9$ мм.

Оценка динамики второго регистрируемого показателя – отклонения, характеризующего разброс показателя величин амплитуд колебаний ЦМ, так же показала его значительные изменения в процессе получения процедур. Так, величина отклонения по фронтальной оси после курса процедур снизилась до $19,3 \pm 5,8$ мм, что статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем было до курса ($31,0 \pm 5,4$ мм). Уменьшение его значения свидетельствует об улучшении контроля за балансом в пространстве.

Динамика величины отклонения амплитуд колебаний ЦМ по сагиттальной оси показывает уменьшение значения величины отклонения, что так же свидетельствует об улучшении контроля за балансом в пространстве по сагиттальной оси. После курса лечения данный показатель составил $8,6 \pm 3,1$ мм, что статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем начальная оценка ($15,0 \pm 5,8$ мм).

Таким образом, результаты проведенных стабиллометрических исследований подтверждают положительное действие реабилитационной программы на показатели динамической устойчивости у больных РС, умение корригировать двигательный стереотип и компенсировать имеющиеся нарушения. Включение метода БОС по стабиллограмме в стандартные программы противорецидивной терапии и при лечении обострений является целесообразным, поскольку они вырабатывают новые сенсомоторные энграммы непосредственно в ходе индуцированных лекарственными препаратами восстановительных процессов в нервной системе, позволяя пациенту быстрее оптимизировать свою повседневную активность. Применение метода БОС по стабиллограмме у больных РС является перспективным направлением и требует дальнейшего совершенствования и расширения методик.

После завершения курса лечения у всех пациентов были выявлены положительные изменения: уменьшение шаткости при ходьбе, повышение дальности ходьбы без поддержки, EDSS снизилась в среднем на 0,5 балла.

Литература

1. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз – нейродегенеративное заболевание// Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. -2013.- Т. 4., №44.- С. 49-54.
2. Бернштейн Н.А. О построении движений// М.- Медгиз.- 1947.
3. Кондратьев И.В. Об опыте использования компьютерных стабиллоанализаторов ОКБ «Ритм»/ Кондратьев И.В., Слива С.С., Переслов Г.А. // Материалы Российской конференции по биомеханике. -1999.- Т.2. – С 69.
4. Киселев Д.А., Лайшева О.А. Анализ применения метода стабиллометрии в ортопедии// Научно-практический журнал «Детская больница». – 2013.- Т. 4, № 54.- С. 33-40.
5. Скворцов Д.В. Биомеханические методы реабилитации патологии походки и баланса тела// Дисс. док. мед. наук. М.- 2008.
6. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабиллометрия. М.: АОЗТ «Антидор» – 2000.
7. Шагаев А.С. Немедикаментозная коррекция двигательных и координаторных нарушений в комплексной реабилитации больных рассеянным склерозом// Дисс. канд. мед. наук. М.-2009.
8. Литвиненко И.В. Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона./ Литвиненко И.В., Халимов Р.Р., Труфанов А.Г.// Успехи геронтологии.- 2012/- Т. 25, №2.- С.267-274.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-45-47>

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЕ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У КРЫС ПРИ НОРМОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ: РОЛЬ В МОДЕЛИРОВАНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Гущина А.С., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Ставровская А.В.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Старение населения является основной демографической тенденцией современного общества. Этим фактом обусловлено обострение такой медико-социальной проблемы, как возраст-зависимые заболевания. Сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром (МС) и нейродегенеративные заболевания, среди которых следует особо выделить болезнь Альцгеймера (БА), представляют собой многофакторные комплексы патологических изменений, которые могут сочетаться и иметь, по крайней мере частично, параллельно идущие и взаимосвязанные процессы. Доля людей, страдающих от этих заболеваний, неуклонно растет: так, к 2045 году по оценке Международной диабетической федерации (IDF) ожидается 629 миллионов пациентов с СД. Общемировая заболеваемость БА на 2006 год оценивалась в 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо.

Важно добавить, что в мозге при БА происходит нарушение сигнальной регуляции инсулина – так же, как при диабете и МС.

Учитывая острейший запрос на эффективный экспериментальный инструментарий, продолжается разработка новых моделей БА, СД2 и МС на животных, которые могут оказаться наиболее полезными для трансляционных исследований [7, 8].

Целью работы было выявить изменения толерантности к глюкозе по мере старения экспериментальных крыс при нормокалорийной диете.

Материалы и методы. Работа была проведена на крысах-самцах линии Sprague Dawley (n=16), полученных из питомника лабораторных животных «Пушино» в возрасте 2,5 мес. Животные содержались в стандартных контролируемых условиях вивария при 12 ч световом цикле. Все эксперименты проводились в соответствии с международными правилами по работе с лабораторными животными, были предприняты надлежащие меры для соблюдения биоэтических норм и сокращения числа использованных животных [3]. Животные содержались в виварии института при 12-часовом чередовании суточной освещенности. Во время нахождения в карантине (14 дней) крысы получали полнорационный комбикорм для содержания лабораторных животных производства ООО «Лабораторкорм» ad lib. По окончании карантина животные получали комбикорм из расчета 5 г на 100 г веса животного в сутки [4].

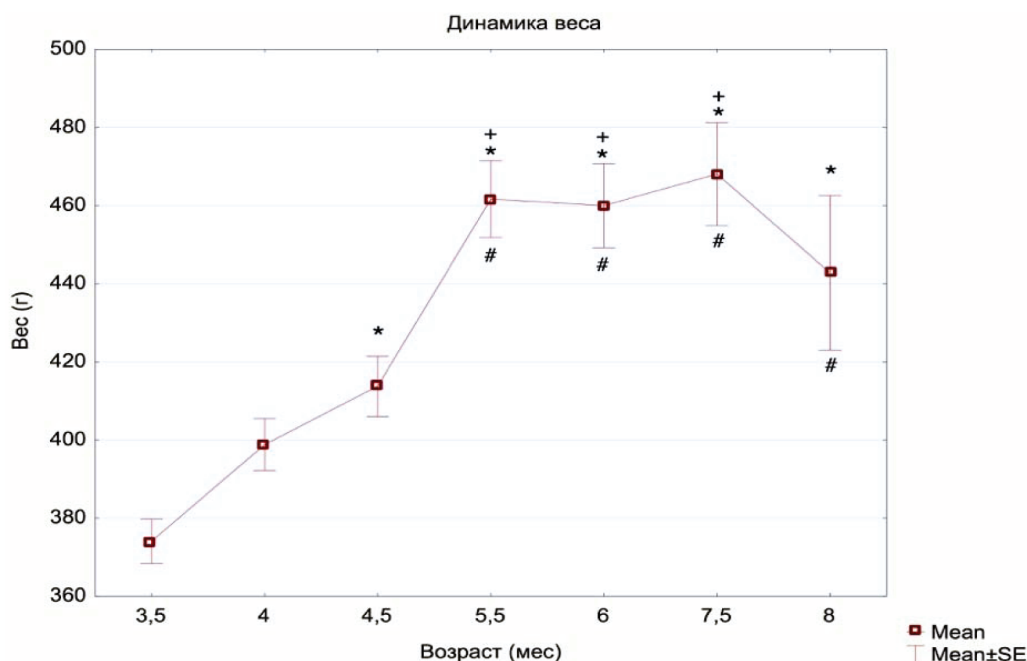


Рис. 1. Динамика изменения веса экспериментальных животных.

* – статистически значимые различия по сравнению с первой точкой,

– то же по сравнению со второй точкой;

+ – то же по сравнению с третьей точкой, при $p < 0,05$.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

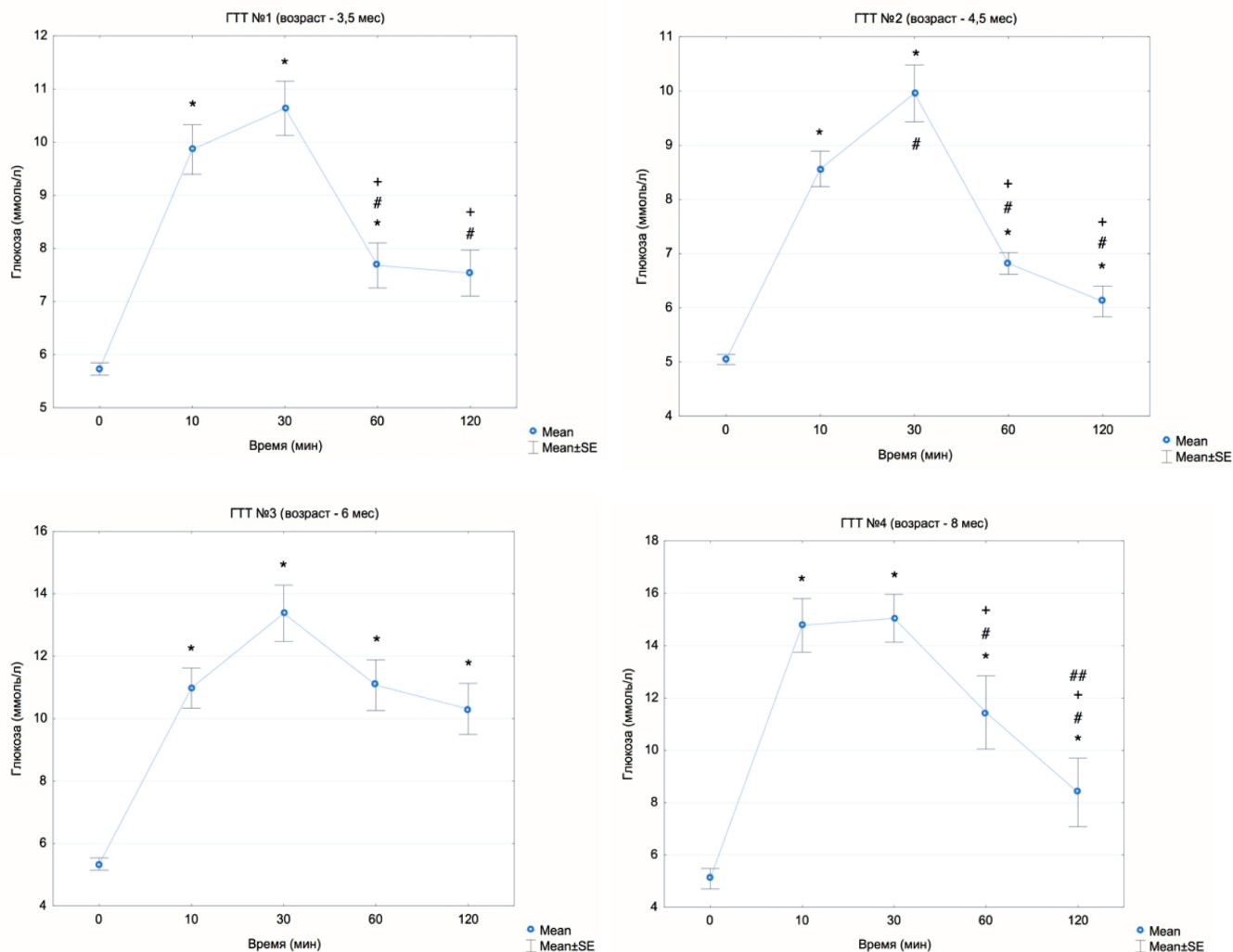


Рис. 2. Изменение уровня глюкозы в крови животных в зависимости от возраста.

По оси абсцисс: время после введения глюкозы.

* – статистически значимые различия по сравнению с точкой «0» (до введения глюкозы),

– по сравнению с точкой «10 мин»,

+ – по сравнению с точкой «30 мин»,

– по сравнению с точкой «60 мин» при $p < 0,05$.

Раствор глюкозы (Глюкоза 40 % раствор для инъекций, ЗАО «Мосагроген», Россия) вводили внутривенно в дозе 1,5 мг/кг после 8-10-часовой пищевой депривации [2]. Измерение уровня сахара в крови животных проводили с помощью портативного измерителя концентрации глюкозы в крови ПКГ-3 «Сателлит экспресс» («Компания «ЭЛТА», Россия) до введения глюкозы и спустя 10, 30, 60 и 120 минут, используя полоски «Сателлит экспресс» капиллярные электрохимические для маленькой капли крови («Компания «ЭЛТА», Россия). Полученные в результате глюкозо-толерантного теста (ГТТ) данные обрабатывали в программе Statistica 12.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и двухфакторный дисперсионный анализ с последующими внутригрупповыми апостериорными сравнениями по критерию Тьюки и Фишера. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки ($M \pm SEM$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Через 8 недель после начала эксперимента у крыс замедлился процесс набора веса. С этого момента вес практически удерживался на одном уровне до завершения эксперимента, а у части животных (30 %) наблюдалось его снижение (рис. 1).

За время эксперимента было проведено четыре ГТТ. Первый тест показал, что у экспериментальных животных уровень глюкозы в крови достигал максимального значения через 30 минут после введения и постепенно снижался, приближаясь к значениям в нулевой точке через 2 часа (рис. 2).

Похожий профиль изменения уровня глюкозы в крови был получен по результатам второго ГТТ, проведенного через 4 недели после первого, когда возраст крыс достиг 4,5 месяцев. Однако в последней тестируемой точке, 120 минут после введения глюкозы, были выявлены статистически значимые отличия от точки «0».

Таблица.

Изменение уровня глюкозы в ГТТ в зависимости от возраста крыс.

	Исходный уровень	Время после нагрузки			
		30	60	90	120
молодые 1-2 мес	5,1±0,2	7,0± 0,4	6,8± 0,06	4,8± 0,1	5,6± 0,2
зрелые 5-7 мес	4,8± 0,2	5,8± 0,2	6,2± 0,3	6,0± 0,1	5,7± 0,3
старые 20-24 мес	5,4 ±0,1	6,8 ±0,3	6,6± 0,3	7,9± 0,8	8,0± 0,7

Еще через 6 недель был проведен ГТТ-3, в результате которого был получен профиль, отличный от двух предыдущих. Интересно, что в ходе экспериментоа было установлено следующее:

1) имели место статистически значимые различия во всех промежуточных и конечной точке по сравнению с точкой «0»;

2) не было выявлено различий между точками после введения глюкозы.

Заключительный тест, ГТТ-4, был проведен, когда животные достигли возраста 8 месяцев. Различия в уровнях глюкозы до и через 120 минут после нагрузки сохранялись, но отличительной чертой этого профиля было отсутствие пикового значений через 30 минут после углеводной нагрузки.

Обсуждение. Как уже упоминалось, комплексы патологических изменений, наблюдаемые при СД2, МС и БА, могут сочетаться и быть, по крайней мере частично, взаимосвязаны. Вот почему животным с экспериментальными моделями таких заболеваний обязательно проводят интраперитонеальный тест толерантности к глюкозе [5, 6]. Однако, очень часто одни и те же воздействия (физиологические, фармакологические, патологические) у животных различных возрастных групп вызывают не только количественно, но и качественно разные реакции. Так, в нашей работе при сравнении результатов всех ГТТ было обнаружено, что уровень глюкозы в нулевой точке достоверно не изменялся с увеличением возраста животных и составлял около 5 ммоль/л. При этом максимальное содержание глюкозы в крови с увеличением возраста росло. Так, у крыс в 3,5 и 4,5 месяца через 30 минут после введения ее максимальный уровень в крови превышал начальный приблизительно в 2 раза, в 6 месяцев – в 2,5, в 8 месяцев – в 3 раза.

Для сравнения можно привести результаты ГТТ, полученные у крыс другой линии при других условиях содержания (таблица) [1].

Очевидно, что вопрос возрастных периодов лабораторных животных чрезвычайно важен. Расширение способов моделирования заболеваний на животных и увеличивающиеся объемы исследований требуют более совершенных подходов к выполнению экспериментов. Полученные в нашей работе различия в усвоении глюкозы крысами разного возраста указывают на необходимость учитывать возрастные особенности животных при проведении исследовательской работы. Как указывалось выше, это особенно важно при моделировании БА в связи с большой ролью в ее патогенезе нарушений системного и церебрального углеводного обмена. В противном случае достоверность выводов проведенной работы будет поставлена под сомнение; кроме того, не будет возможности сопоставлять факты, полученные в разных лабораториях.

Благодарность: работа поддержана субсидией в рамках Программы Президиума РАН.

Литература

1. Бутакова, С. С. Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста и пола / С.С. Бутакова, А. Д. Ноздрачёв // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 2. – С. 213-220.
2. Горячева, М.А. Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы) / Горячева М.А., Макарова М.Н. // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – №3. – С. 155-159.
3. Каркищенко, Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В.Грачева // М.: Профиль. – 2010. – 358 с.
4. Макарова, В.Г. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Справочник / под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. // СПб.: Изд-во «ЛЕМА». – 2013.- 116 с.
5. Спасов, А.А. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 12–18.
6. Ставровская, А.В. Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем / Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С., Иллариошкин С.Н. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т.12, №5. – С. 79-86.
7. Nau, J. Animal models of human diseases // In: Conn PM (ed) An overview. (in:) Sourcebook of Models for Biomedical Research, Humana Press, Totowa. – 2008. – Chapt. 1. – P. 15–20.
8. Hoyer, S. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? / Hoyer S, Lee S.K., Luffler T., Schliebs R. // Ann N Y Acad Sci. – 2000. – №920. – P. 256–258.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-48-49>

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Долгова И.Н.¹, Белокопытова М.Н.², Карпов С.М.¹

¹Ставропольский ГМУ, ²ГКБ №3, Ставрополь

Сахарный диабет 2 типа (СД2) высоко распространен в мире и в Российской Федерации. В последние годы возрастает число лиц пожилого и старческого возраста и вместе с тем, число больных СД2, среди них до 25 % пациентов имеют КН различной степени выраженности, приобретающие все большую актуальность в связи с возрастающими требованиями к эффективной интеллектуальной деятельности в современном обществе [1]. Основные неврологические осложнения СД 2 связаны с поражением периферической и центральной нервной системы [2, 3]. Ранняя диагностика неврологических нарушений необходима для назначения комплекса терапевтических воздействий, прогнозирования течения заболевания, для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и хронических цереброваскулярных нарушений. [4, 5].

Цель исследования: изучить клиническую картину цереброваскулярных нарушений у больных с СД2.

Материал и методы. Проведено обследование 60 больных с СД 2 типа на базе эндокринологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ № 3» г. Ставрополя. Средний возраст больных составил $59,8 \pm 1,29$ лет. Из них было 28 мужчин (46,6 %) и 32 женщины (53,4 %). Длительность заболевания СД2 составила $6,8 \pm 0,92$ лет. Для оценки степени выраженности цереброваскулярных, тревожных и КН использовали нейропсихологическое тестирование: Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), шкалу Монтгомери-Асберг. Всем пациентам проводилось стандартное обследование: компьютерная томография головного мозга (КТ) для исключения очагового поражения головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), а так же биохимическое обследование, оценку неврологического статуса. Хроническая ишемия головного мозга I стадии выявлена у 62 % больных. Хроническая ишемия II стадии выявлена у 38 % больных. Статистическую обработку осуществили с помощью компьютерной программы *statistica*.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных пациентов были выявлены субъективные жалобы: цефалгический синдром у 9 (15 %) пациентов, у 11 (18,3 %) человек выявлен синдром вестибулопатии, у 40 (66,7 %) человек выявлялась общемозговая симптоматика, сочетающая хроническую цефалгию с вестибулярными нарушениями. У 16 (26,6 %) человек в анамнезе отмечались ОНМК (лакунарный ишемический инсульт). 23 (38,3 %) человека страдали диабетической полинейропатией конечностей, у 4-х (6,7 %) пациентов ранее выявлена дорсопатия с болевыми синдромами на поясничном уровне. У 28 (46,7 %) пациентов, по данным шкалы MoCA отмечены легкие КН $-24 \pm 1,1$ балла, у 13 (21,6 %) больных диагностированы умеренные КН $-16 \pm 1,8$ баллов. У 19 (31,7 %) человек КН не выявлено $-27,5 \pm 1,7$ баллов. У пациентов без когнитивного дефицита тестирование занимало не более 8 минут. Больные с легкими КН выполняли задание за 9-11 минут. Более 12 минут потребовалось пациентам с умеренными КН для прохождения теста. По результатам шкалы Монтгомери-Асберг у 32 (53,3 %) пациентов отсутствовали объективные признаки снижения фона настроения, что соответствовало $6,7 \pm 4,4$ баллам. Пациенты данной группы охотно вступали в беседу, не акцентируя внимание на имеющихся жалобах. У 17 (28,3 %) человек выявлен легкий уровень депрессии, в данной группе отмечено нарушение концентрации внимания, затруднение начать повседневную деятельность, уровень баллов соответствовал $20,6 \pm 5,3$. С умеренным уровнем депрессии было 7 (11,7 %) пациентов, что соответствовало $27,8 \pm 5,8$ баллов. Больные выглядели подавленным и несчастным большую часть времени, отмечали постоянное чувство внутреннего напряжения, утрату интереса к окружающему миру, жаловались на укороченный сон, снижение аппетита. У 4-х (6,7 %) пациентов выявлен большой депрессивный эпизод, что соответствовало $32,8 \pm 4,5$ баллов. У них отмечалась эмоциональная и вегетативная лабильность, беседа неоднократно прерывалась из-за сниженной способности к сосредоточению и вниманию. Отмечена выраженная утомляемость даже при незначительном усилии. Пациенты этой группы не отрицали суицидальных мыслей, у одного из больных отмечены последствия самоповреждения. По данным инструментальных методов исследования выявлены следующие изменения: по КТ головного мозга у 46 (76,7 %) пациентов имеют место атрофические изменения серого вещества головного мозга, у 8 (13,3 %) человек отмечен лейкоареоз белого вещества головного мозга. У 16 (26,7 %) больных в подкорковой зоне головного мозга визуализированы постшемические кисты различного диаметра. При исследовании брахиоцефальных артерий у 53 (88,3 %) пациентов отмечена гемодинамически незначимая извитость внутренних сонных артерий. У 57 (95,0 %) больных стенозирующий атеросклероз ВСА не превышал 60 %. Выраженная деформация хода позвоночных артерий в результате экстравазальной компрессии, превышающая 50 % выявлена у 20 (33,3 %) больных. В этой группе пациентов отмечались вестибулярные нарушения значительно чаще.

Заключение. Анализируя данные обследования больных с цереброваскулярными нарушениями страдающих СД2 выявлено, что на фоне общемозговой симптоматики значительно чаще встречаются легкие КН, выявленные в 46,7 % случаев и низкий уровень тревожно-депрессивных нарушений, выявленный в 28,3 % случаев. Данные клинические нарушения сформировались на фоне легких атрофических изменений вещества головного

мозга и нестенозирующих стенозов БЦА. Результаты исследования указывают на необходимость диспансерного наблюдения пациентов с СД2 для профилактики хронических ишемических нарушений головного мозга и предупреждения ОНМК, деменции.

Литература

1. Чуканова Е.И. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможность терапии./ Чуканова Е.И., Чуканова А.С.// Журнал: неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Из-во: ИМА-Пресс (Москва), 2017г, с. 102-107.
2. Долгова И.Н. Неврологические осложнения у больных с хронической ишемией мозга./ Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р.// Материалы конгресса с международным участием. Давиденковские чтения. Спб. – 2017. – с. 94-95.
3. Долгова И.Н. Ранние нейрофизиологические признаки хронической ишемии мозга./ Долгова И.Н., Карпов С.М., Минаева О.А., Колесникова Е.В., Калашянц Н.З.// Здоровье и образование в 21 веке. 2017. – вып. 19. – № 6. – с. 42-44
4. Долгова И.Н. Основные причины цефалгического синдрома при хронической ишемии мозга./ Долгова И.Н., Хыбыртова М.Р., Карпов С.М., Симхес Ю.В. // Росс.журнал боли. – 2018. – №2(56). – с.78.
5. Шевченко П.П. Вазомоторная цефалгия./ Ляликов Д.В., Долгова И.Н.// Росс.журнал боли. – 2018. – №2(56). – с.79.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-50-56>

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ КАК НЕОТЛОЖНОЕ СОСТОЯНИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Емелин А.Ю.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Статья изменена и дополнена сведениями за 2018-2019 гг.

Определение. Синдром Гийена-Барре (СГБ) – острое быстро прогрессирующее иммуно–опосредованное заболевание периферической нервной системы. В настоящее время термин объединяет несколько вариантов и подтипов с различными клиническими, патологическими и электрофизиологическими признаками, что затрудняет разработку единого алгоритма диагностики и лечения [1, 24]. В МКБ-10 заболевание кодируется G61.0.

Эпидемиология. Заболевание встречается по обобщенным данным в 1-2 случаев на 100 000 населения в год, несколько чаще у мужчин и имеет тенденцию к увеличению в более старших возрастных группах [24]. На основании эпидемиологических исследований в нескольких регионах, заболеваемость в Российской Федерации оценивается в 1,8 случаев на 100 000 населения [4]. Актуальность проблемы обусловлена тяжестью заболевания: около 25-30 % пациентов требуют проведения ИВЛ, около 20 % остаются инвалидами, 3-10 % умирают.

Этиология и патогенез. СГБ развивается, как правило, спустя 1-3 недели, после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции (как правило, респираторной или гастроинтестинальной), которая выступает пусковым звеном аутоиммунных механизмов, приводящих к демиелинизации и аксональному повреждению. Наиболее часто заболевание ассоциируется с *Campylobacter jejuni*, вирусом Эпштейн-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловирусом, вирусами гриппа А и В, кори, краснухи, иммунодефицита, недавно открытым вирусом Зика.

Предполагается, что антигенная схожесть фрагментов оболочки инфекционного агента с отдельными структурными элементами периферических нервов (оболочка, аксон) обуславливает активацию клеточного и гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к специфическим ганглиозидам и гликолипидам и формированием циркулирующих иммунных комплексов, атакующих периферические нервы и корешки (феномен «молекулярной мимикрии»). Установлено, что *Campylobacter jejuni* вырабатывает липосахариды и другие ядерные антигены, подобные ганглиозидам, обнаруженным в периферических нервах. Образование специфическим аутоантител к этим субстанциям приводит к перекрестному повреждению миелиновой оболочки или аксонов периферических нервов.

Генетических или других факторов, которые бы влияли на особенности аутоиммунного ответа, у отдельных индивидуумов в настоящее время не установлено. В ряде случаев заболевание развивается после оперативных вмешательств, вакцинации (грипп А, бешенство), приеме некоторых лекарственных средств, интоксикациях, укусов насекомых, воздействия экстремальных факторов. Иногда причину установить не удается.

Клиническая картина. Основным клиническим проявлением заболевания является быстро прогрессирующий периферический парез с преимущественной локализацией в дистальных отделах нижних конечностей и «восходящим» типом течения, однако дебют часто представлен парестезиями и незначительным снижением чувствительности. Мышечная слабость в конечностях, как правило, симметричная, однако возможно небольшое её преобладание на одной стороне; быстро снижаются или исчезают глубокие рефлексы. По мере развития заболевания патологический процесс распространяется на верхние конечности, мышцы туловища, мимическую и бульбарную группы мышц, реже вовлекаются гладкомышечные мышцы. При поражении диафрагмального нерва, межреберных нервов появляется одышка, в тяжелых случаях развивается дыхательная недостаточность. В некоторых случаях симптоматика дебютирует с поражения черепных нервов, развивается двухстороннее поражение мимической мускулатуры, может наблюдаться преимущественно проксимальный характер поражения.

В ряде исследований показано, что развитие глубокого тетрапареза, появление слабости туловищной, лицевой и бульбарной мускулатуры в первую неделю заболевания могут являться предикторами возникновения дыхательных нарушений и необходимости в проведении ИВЛ, а также выраженных бульбарных нарушений, требующих постановки назогастрального зонда [5].

У большинства пациентов двигательные нарушения сочетаются с нарушениями поверхностной болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, корешковыми болями, симптомами натяжения. Чувствительные нарушения, как правило, развиваются по «восходящему типу» с дистальных отделов – к проксимальным.

Наряду с двигательными и чувствительными нарушениями часто выявляются признаки вегетативной недостаточности в виде гипергидроза, гиперсаливации, лабильности артериального давления и пульса, аритмий, дискинезий желудочно–кишечного тракта, вплоть до динамической кишечной непроходимости. Нарушения тазовых функций для СГБ не характерны и могут наблюдаться у длительно лежащих больных, чаще в виде задержки мочеиспускания.

Течение заболевания в подавляющем числе случаев имеет монофазный характер, стадия прогрессирования, длящаяся от 12 часов до 28 дней, сменяется стабилизацией состояния с последующим постепенным регрессом неврологической симптоматики в течение недель и месяцев. В половине случаев максимальная выраженность

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

симптомов развивается в течение 2–х недель, у 90 % пациентов – в течение 4–х недель. Около 10 % пациентов имеют вторую волну ухудшения в течение 8 недель после начала терапии. В среднем у 5 % пациентов в последующем диагностируют хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию с острым началом. Летальность в остром периоде СГБ составляет около 3-5 %. Основными причинами являются вторичные инфекционно-воспалительные заболевания, тяжелые вегетативные нарушения, а также тромбоз легочной артерии [2,5].

Классификация. В настоящее время наряду с классическим вариантом заболевания описаны несколько форм, различающихся по локализации и особенностям течения патологического процесса, клиническим проявлениям (таблица 1).

Таблица 1.

Основные варианты СГБ.

Варианты СГБ	Патологический процесс	Особенности клинической картины	Диагностика
Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) (65-90 %)	Миелиновая оболочка нервов	Прогрессирующий восходящий периферический паралич мышц конечностей, дыхательной мускулатуры, расстройства чувствительности, болевой синдром и парестезии	Белково-клеточная диссоциация ЭНМГ
Острая моторная аксональная невропатия (ОМАН) (5-10 %)	Двигательные волокна аксонов нервов	Прогрессирующий восходящий периферический паралич мышц конечностей, дыхательной мускулатуры, отсутствие сухожильных рефлексов, в ряде случаев в остром периоде – гиперрефлексия.	Белково-клеточная диссоциация ЭНМГ Антитела к ганглиозидам GM1, GD1a
Острая моторно-сенсорная невропатия (ОМСАН) (5-8 %)	Двигательные и чувствительные волокна аксонов нервов	Боли, парестезии, снижение всех видов чувствительности в дистальных, позже и в проксимальных отделах. Менее выраженные двигательные и вегетативные расстройства.	Белково-клеточная диссоциация ЭНМГ
Синдром Миллера Фишера (2-3 %)	Миелин и аксоны глазодвигательных нервов, периферических нервов	Офтальмоплегия, мозжечковая атаксия, арефлексия. Могут возникать умеренно выраженная слабость в конечностях, нарушения глубокой чувствительности.	Белково-клеточная диссоциация Антитела к ганглиозиду GQ1b

ОВДП чаще встречается в европейских странах, острая моторная аксональная невропатия – в странах Азии и в Японии. По данным ФГБНУ НЦН, в течение последних 10-15 лет в России достоверно увеличилась доля аксональных форм (ОМАН и ОМСАН), которые отличаются более тяжёлым течением, замедленным регрессом и более выраженными остаточными явлениями [2, 5]. Другие формы СГБ (фаринго-цервико-брахиальная, острая пандизавтономия, стволовой энцефалит Бикерстафа, парапаретическая, сенсорная) диагностируются редко [24].

Фаринго-цервико-брахиальный вариант СГБ характеризуется развитием птоза, слабости мимических мышц, мышц глотки, мышц-сгибателей шеи, верхних конечностей.

Острая пандизавтономия проявляется частым поражением сердечно-сосудистой системы (постуральная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, нарушения ритма сердца), сухостью глаза, нечеткость зрения, нарушением потоотделения, нарушением функции желудочно-кишечного тракта, нарушениями мочеиспускания, возможным развитием гипонатриемии, судорожного синдрома.

Для стволового энцефалита Бикерстафа характерны острое развитие офтальмоплегии и атаксии, сопровождающееся угнетением сознания. В остром периоде могут наблюдаться гиперрефлексия, патологические симптомы.

Парапаретический вариант представлен селективным поражением нижних конечностей, арефлексией, часто сочетается с болью в спине, что имитирует картину повреждения спинного мозга.

Возможны также случаи «перекрестных» форм в структуре СГБ.

СГБ также классифицируют по тяжести состояния в зависимости от степени выраженности двигательного дефицита, вовлечения краниальных нервов и дыхательной мускулатуры (таблица 2.)

Таблица 2.

Классификация СГБ по степени тяжести.

Легкая	Отсутствие или минимальная выраженность двигательных нарушений, не вызывающих существенных затруднений при ходьбе и ограничение самообслуживания.
Средняя	Отмечается нарушение ходьбы, ограничивающее больного в передвижении, требующее посторонней помощи или опоры.
Тяжелая	Пациент прикован к постели и требует постоянного ухода, часто наблюдается вовлечение черепных нервов и бульбарные нарушения разной выраженности.
Крайне тяжелая	Требуется проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Выраженность двигательного дефицита также оценивается по Североамериканской шкале (Hughes R., 2010) (таблица 3).

Таблица 3.

Шкала тяжести двигательного дефицита.

Стадия	Характеристика
0	Отсутствие двигательных нарушений
1	Минимальные двигательные нарушения, не влияющие на работоспособность
2	Умеренные двигательные нарушения, возможно пройти 10 метров и более без поддержки или опоры, значительно ограничена мелкая моторика рук
3	Умеренные двигательные нарушения, требуется поддержка или опора для передвижения
4	Выраженные двигательные нарушения, вплоть до тетраплегии, невозможность ходьбы
5	Необходимость в ИВЛ

Диагностика. Диагностический и лечебный алгоритм основаны на «Клинических рекомендациях: Синдром Гийена-Барре у взрослых», утвержденных Всероссийским обществом неврологов в 2016 году.

Обследование пациентов с подозрением на СГБ требует комплексного подхода, включающего наряду с клиническими данными, результаты лабораторного и нейрофизиологического обследования (таблица 4).

Таблица 4.

Диагностика синдрома Гийена-Барре.

Обязательные методы диагностики	Дополнительные методы диагностики
<ul style="list-style-type: none"> - Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электролиты, анти-ВИЧ, HBsAG, анти-НСV, РФ, СРБ, скрининг болезней соединительной ткани, анализ крови на гормоны щитовидной железы, парапротеинемии; - ЭНМГ; - Люмбальная пункция с анализом ликвора; - ЭКГ; - Рентгенография органов грудной клетки. 	<ul style="list-style-type: none"> - Исследование крови на аутоантитела к ганглиозидам GM1, GD1a, а также GQ1b при наличии глазодвигательных нарушений; - Серологическое исследование крови на антитела к <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Epstein-Barr virus</i>, <i>cytomegalovirus</i>, боррелиям.
<p>При проведении дифференциальной диагностики:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Анализ крови на антитела к рецепторам ацетилхолина, скелетным мышцам; - Анализ мочи на порфибилиноген; - Анализ крови и мочи на алкоголь, наркотические, лекарственные вещества; - ЭМГ; - Кожно-мышечная биопсия; - КТ средостения и органов грудной клетки; - МРТ головного и спинного мозга. 	

Электронейромиография (ЭНМГ) используется для объективизации поражения периферической нервной системы, определения локализации, степени выраженности и характера патологических изменений. Протокол и объем ЭНМГ-исследования у больных с СГБ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре Всероссийского общества неврологов [1, 2].

Для подтверждения первично демиелинизирующего поражения необходимо наличие, по крайней мере, одного из нижеперечисленных признаков не менее чем в 2 нервах или двух признаков в одном нерве, если все другие нервы невозбудимы и амплитуда М-ответа в дистальной точке на 10 % и более нижней границы нормы:

1. Скорость распространения возбуждения (СРВ) менее 90 % от нижней границы нормы, или менее 85 % при амплитуде М-ответа в дистальной точке менее 50 % от нижней границы нормы;
2. Дистальная латентность М-ответа превышает верхнюю границу нормы более чем на 10 %, или более чем на 20 % в случае, если амплитуда М-ответа в дистальной точке ниже нижней границы нормы;
3. Наличие дисперсии или блока проведения возбуждения;
4. Латентность F-волны превышает верхнюю границу нормы более чем на 20 %.

Первично аксональное поражение характеризуется отсутствием признаков демиелинизации (исключая один любой признак в 1 нерве, если амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 10 % ниже нижней границы нормы), и по крайней мере в двух нервах, амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 80 % ниже нижней границы нормы.

В случаях первичной тяжелой аксонопатии, выраженной дистальной демиелинизации с блоком проведения и вторичной валлеровской дегенерацией выявляются признаки невозбудимости нерва: М-ответ при стимуляции не удается зарегистрировать ни в одном из исследованных нервов или есть ответ только в одном нерве с амплитудой в дистальной точке более чем на 10 % ниже нижней границы нормы.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Следует отметить, что белок может не повышаться в ликворе, особенно в течение первой недели заболевания и нормальные показатели белка не могут рассматриваться как критерий исключения СГБ. Типичный ЭНМГ-паттерн также регистрируется, как правило, спустя 1-2 недели от развития клинических симптомов.

Критерии диагностики. Диагноз синдрома Гийена-Барре устанавливается на основании международных критериев, принятых ВОЗ в 1993 году, с учетом современных данных (таблица 5 [1, 2, 24].

Таблица 5.

Критерии диагностики СГБ.

Обязательные признаки	
1. Прогрессирующая мышечная слабость в ногах и/или руках (иногда только в ногах на начальных стадиях); 2. Арефлексия или снижение глубоких рефлексов пораженных конечностях.	
Признаки, поддерживающие диагноз	
1. Симптомы прогрессируют в течение не более 4 недель (чаще 2 недель); 2. Относительная симметричность поражения; 3. Легкие нарушения чувствительности (не применимо для острой моторной аксональной полиневропатии) 4. Вовлечение черепных нервов (наиболее часто – двухстороннее поражение лицевого нерва); 5. Вегетативные нарушения 6. Болевой синдром 7. Повышение белка в ликворе при нормальном цитозе – белково-клеточная диссоциация (наблюдаются со второй недели заболевания). 8. Электронейромиографические признаки демиелинизации и/или аксонального повреждения периферических нервов.	
Признаки, вызывающие сомнения в диагнозе	
1. Более чем 50 мононуклеарных или полиморфноядерных лейкоцитов в ликворе; 2. Тяжелые дыхательные нарушения при незначительной слабости в конечностях или её отсутствии в начале заболевания; 3. Выраженные чувствительные нарушения при незначительной слабости в конечностях или её отсутствии в начале заболевания; 4. Нарушения функции тазовых органов в начале заболевания; 5. Лихорадка в начале заболевания; 6. Проводниковый спинальный уровень чувствительных нарушений; 7. Выраженная сохраняющаяся асимметрия двигательных нарушений; 8. Стойкие нарушения тазовых функций; 9. Медленное прогрессирование слабости без дыхательных нарушений.	

Эти критерии применимы в первую очередь для ОВДП, ОМАН и ОМСАН. Диагностика более редких форм заболевания основывается на особенностях клинической картины и дополнительных лабораторно-инструментальных данных.

Дифференциальная диагностика. Проводится с целым рядом заболеваний центральной и периферической нервной системы, мышечной патологией, травмами и интоксикациями, сопровождающимися развитием двигательных и чувствительных нарушений (таблица 6).

Таблица 6.

Дифференциальный диагноз СГБ.

Поражение ЦНС	Энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, острый поперечный миелит, ВИЧ-ассоциированный миелит, оптикомиелит, острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, острое нарушение спинального кровообращения, компрессия спинного мозга (опухоль, травма), системные заболевания с поражением спинного мозга
Поражение мотонейронов	Полиомиелит, БАС, прогрессирующая спинальная атрофия
Поражение сплетений	Невралгическая амиотрофия, сахарный диабет, компрессионно-ишемические синдромы
Поражение корешков	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом, нейроборрелиоз, радикулопатия, ассоциированная с ВИЧ, цитомегаловирусом, системные заболевания с поражением ПНС.
Поражение нервов	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом, системные заболевания с поражением ПНС, ятрогенная (лекарственная), токсическая невропатия, полиневропатия критических состояний, васкулиты, дифтерия, порфирия, недостаточность тиамин, нейроборрелиоз, метаболические или электролитные нарушения.

Патология нервно-мышечной передачи	Миастения, ботулизм, интоксикация, паранеопластические синдромы
Поражение мышц	Миопатия критических состояний, митохондриальная патология, острый рабдомиолиз, полимиозит, дерматомиозит, метаболические или электролитные нарушения.
Функциональные нарушения	Истерический парез

Лечение. Лечение пациентов с синдромом Гийена–Барре проводится в условиях отделения интенсивной терапии и включает как патогенетическую терапию, так и неспецифические мероприятия, направленные на коррекцию нарушений функций жизненно-важных органов, профилактику осложнений и симптоматическую терапию (таблица 7) [1-3, 6, 11, 13].

Таблица 7.

Основные направления базисной терапии.

<ul style="list-style-type: none"> - мониторинг дыхательной функции, при необходимости ИВЛ (требуется у 25-30 % пациентов); - контроль и коррекция гемодинамических нарушений, сердечной деятельности; - коррекция нарушений кислотно-основного и водно-электролитного баланса; - профилактика и коррекция инфекционных осложнений; - профилактика тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; - коррекция нарушений глотания (зондовое питание), нутритивная поддержка; - коррекция болевого синдрома (НПВС, габапентин, карбамазепин, антидепрессанты, трамадол); - контроль за состоянием функций мочевого пузыря и ЖКТ; - профилактика пролежней, контрактур; - лечебная физкультура.
--

В настоящее время основным направлением патогенетической терапии заболевания является использование курсового внутривенного введения препаратов иммуноглобулинов G (ВИГ) или программного плазмафереза (ПФ), что отражено в клинических рекомендациях разных стран [1–3, 6, 9, 10, 15, 19].

Учитывая отсутствие данных о различиях в эффективности этих методов, выбор направления определяется с учетом противопоказаний и возможного развития нежелательных явлений, а также возможностями лечебного учреждения. Терапия должна быть проведена как можно раньше, курс плазмафереза в первые 4 недели (желательно в первые две недели), курс иммуноглобулинов – в первые две недели от начала заболевания (уровень доказательности А, класс II). По аналогии с правилом «время-мозг», применяемом при острых нарушениях мозгового кровообращения, можно использовать правило «время-нерв», так как своевременное начало терапии способно предотвратить дальнейшее повреждение невралных структур [22, 23].

Результаты первого рандомизированного клинического исследования применения иммуноглобулинов были опубликованы в 1992 году и показали равнозначную эффективность метода с плазмаферезом. В настоящее время доступны результаты ещё 4 исследований, подтвердившие эффективность и безопасность этого метода. Не обнаружено различий между применением иммуноглобулинов и плазмафереза по таким показателям, как уменьшение клинических проявлений спустя 4 недели от начала терапии, длительности проведения ИВЛ, смертности и инвалидизации [9, 19].

Курс иммунотерапии состоит из введения препаратов внутривенного человеческого иммуноглобулина, содержащего не менее 95 % иммуноглобулинов класса G в дозе 0,4 г/кг веса пациента в сутки ежедневно, в течение 5 дней (2 г/кг веса за курс) [1-3,5]. Повышение уровня сывороточного IgG после введения препарата является маркером более благоприятного исхода. Нет доказательств, что более быстрое введение курсовой дозы препарата (в течение 2-х дней по 1г/кг в сутки) имеет преимущества по сравнению со стандартной схемой.

Другим методом патогенетической терапии является высокообъемный программный плазмаферез [1-3, 6, 10, 21]. Проводится от 3 до 5 сеансов плазмафереза через день (при отсутствии осложнений и противопоказаний) с обязательным удалением не менее 35-50 мл/кг плазмы пациента за одну процедуру. За курс должно быть удалено плазмы в количестве не менее 140-160 (до 250) мл/кг веса пациента. Альтернативными методами являются мембранный (фильтрационный) метод плазмафереза с использованием плазмафильтров или каскадная плазмафильтрация [1, 2].

Отдельно следует подчеркнуть, что мета-анализ 6 исследований, включивших 587 пациентов, не показал клинических преимуществ орального и внутривенного применения кортикостероидов, как в период 4-х недель после использования, так и в отношении исходов после года наблюдения (уровень доказательности А, класс I) [1, 8, 19].

Нерешенными вопросами является целесообразность использования иммунной терапии у пациентов с легким клиническим течением заболевания; рандомизированные исследования на этой группе пациентов не проводились, однако ретроспективные наблюдения свидетельствуют о частом наличии резидуальной симптоматики, что может служить аргументом в пользу применения терапии (уровень доказательности В, класс II) [24]. Сущест-

вуют данные о более быстром начале восстановительной фазы у пациентов с легкой формой СГБ, получавших ПФ, однако по поводу применения ВИГ таких данных нет [22, 23].

Несмотря на то, что нет данных рандомизированных клинических исследований, оценивавших эффект повторных курсов иммуноглобулинов, лечение тяжелых или прогрессирующих пациентов обсуждается. Однако достоверных данных и рекомендаций, нуждаются ли пациенты с отсутствием эффекта от первого курса иммуно-терапии в повторном лечении, пока не представлено. В практической деятельности у пациентов с тяжелым течением заболевания или с повторным прогрессированием симптоматики проводится повторный курс внутривенного введения иммуноглобулинов, что по данным неконтролируемых исследований приводит к более благоприятным исходам [15, 24].

Нецелесообразно проводить плазмаферез после курса иммуноглобулинов в связи с эффектом «вымывания» [16]. Кроме того, установлено, что комбинированное использование иммуноглобулинов и плазмафереза не имеет преимуществ перед монотерапией, также, как и совместное использование иммуноглобулинов и метилпреднизолона (уровень доказательности А, класс I). Однако, в последнее время появились данные о возможном потенцировании положительного эффекта при последовательном комбинированном применении плазмафереза с последующим введением иммуноглобулинов после каждой сессии у детей [12].

В настоящее время не проведено рандомизированных исследований эффективности иммунотерапии у пациентов с синдромом Миллера–Фишера, однако, клинические наблюдения свидетельствуют о положительном влиянии внутривенного введения иммуноглобулинов на симптомы офтальмоплегии и атаксии. Предложено использовать методы иммунотерапии у пациентов с более тяжелым течением заболевания, когда в клинической картине выявляются двигательные нарушения, нарушения глотания, парез мимической мускулатуры или нарушения дыхания, а также при подтверждении наличия антител GQ1b [15, 18]. По поводу лечения энцефалита Бикерстаффа также нет убедительной доказательной базы, однако существуют отдельные результаты, свидетельствующие о целесообразности с учетом тяжести заболевания использовать комплексный подход, при этом применение ВИГ показало лучший результат [17, 22, 23].

Данных о возможностях альтернативных применяемым сегодня методам иммунотерапии недостаточно. В ряде исследований изучалась возможность использования интерферона бета-1а, мозгового нейротрофического фактора, фильтрации цереброспинальной жидкости, однако существенного эффекта не получено [20]. На животных моделях синдрома Миллера–Фишера получены данные о возможном положительном влиянии моноклонального ингибитора комплемента экулизумаба на исход заболевания, однако требуются дополнительные исследования [7].

Литература:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена–Барре. Всероссийское общество неврологов. – 2016.
2. Пирадов М. А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение: руководство для врачей / М. А. Пирадов; Н. А. Супонева. – М.: МЕДпресс–информ, 2011. – 200 с.
3. Супонева Н.А. «Внутривенная иммунотерапия в неврологии». 2-е издание, дополненное / Н.А. Супонева, М.А. Пирадов. – М.: Горячая линия телеком, 2014. – 321с.
4. Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре в городах Российской Федерации: эпидемиология, диагностические и терапевтические возможности регионарных клиник / Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – N.1. P. 19 – 25.
5. Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам / Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Спирин Н.Н., Буланова В.А., Баранова Н.С. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – N. 4. – С. 45–49.
6. Elovaara I. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases / I. Elovaara, S. Apostolski, P. Van Doorn, N. Gilhus, A. Hietaharju et al. // European J Neurol. – 2008. – Vol. 15, Is. 9. – P. 893–908.
7. Halstead S. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model / Halstead S., Zitman F., Humphreys P. et al. // Brain. – 2008. – Vol. 131(Pt 5). – P.1197–208.
8. Hughes R. Corticosteroids for Guillain–Barré syndrome / R. Hughes, R. Brassington, A. Gunn, P. van Doorn // Cochrane Database of Syst Rev. – 2016. – Is.10. – CD001446.
9. Hughes R. Intravenous immunoglobulin for Guillain–Barré syndrome / R. Hughes, A. Swan, P. van Doorn // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Rev. Is.9. – CD002063.
10. Hughes R. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain–Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. Hughes, E. Wijdicks, R. Barohn, E. Benson, D. Cornblath et al. // Neurology. – 2003. – Vol. 61, N. 6. – P.736–740.
11. Hughes R. Multidisciplinary Consensus Group Supportive care for patients with Guillain–Barré syndrome / R. Hughes, E. Wijdicks, E. Benson, D. Cornblath, A. Hahn et al. // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62, N. 8. – P.1194–1198.
12. Kesici S. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain–Barré Syndrome: Zipper Method / Kesici S., Tanyıldız M., Yetimakman F., Bayrakci B. // J Child Neurol. – 2019. – Vol. 34, N.5. – P.277–283.
13. Liu J. Pharmacological treatment for pain in Guillain–Barré syndrome / J. Liu, L. Wang, E. McNicol // Cochrane Database of Syst Rev. – 2015. – Issue 4. – CD009950.
14. Liu S. Immunotherapy of Guillain–Barré syndrome / Liu S., Dong C., Ubogu E. // Hum Vaccin Immunother. – 2018. – Vol.14, N. 11. – P. 2568–2579.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

15. Meena A. Treatment guidelines for Guillain–Barré Syndrome / A. Meena, S. Khadilkar, J. Murthy // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2011. – N. 14, Suppl.1. – S.73–81.
16. Oczko-Walker M. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency / Oczko-Walker M., Manousakis G., Wang S. et al. // *J Clin Neuromuscul Dis.* – 2010. – Vol.12, N.2. – P.55–61.
17. Odaka M. Bickerstaff’s brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome / Odaka M., Yuki N., Yamada M., et al. // *Brain.* – 2003. – Vol.126 (Pt 10). – P.2279–90.
18. Overell J. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff’s brainstem encephalitis and related disorders / J. Overell, S.–T. Hsieh, M. Odaka, N. Yuki, H. Willison // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Is.1. – CD004761.
19. Patwa H. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of Subcommittee of the American Academy of Neurology neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment / H. Patwa, V. Chaudhry, H. Katzberg, A.Rae-Grant, Y. So // *Neurology.* – 2012. – N. 78. – P. 1009-1015.
20. Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain–Barré syndrome / J. Pritchard, R. Hughes, R. Hadden, R. Brassington // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Is. 11. – CD008630.
21. Raphael J. Plasma exchange for Guillain–Barré syndrome / J. Raphael, S. Chevret, R. Hughes, D. Annane // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Is. 7. – CD001798.
22. Verboon C. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome / Verboon C., Doets A., Galassi G., Davidson A. et al. // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93, N. 1. – P. 59-76.
23. Verboon C. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome / Verboon C., van Doorn P., Jacobs B. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2017. – N. 88. – P.346–352.
24. Willison H. Guillain–Barré syndrome / H. Willison, B. Jacobs, P. van Doorn // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P.717–727.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-57-60>

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СПЕКТРА ОПТИКОМИЕЛИТА (ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОБНОВЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC, 2019)

Емелин А.Ю.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Андреев Р.В.¹, Полушин А.Ю.³,
Панов В.А.¹, Пучек В.Д.⁴, Бучин И.М.⁴

¹ВмедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, ³ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Филиал №3 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Введение. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – это окклюзия одной или более легочных артерий тромбами любого происхождения, чаще всего образующихся в крупных венах ног или малого таза. Хорошо известно, что данное заболевание не имеет патогномоничных симптомов и может проявляться весьма разнообразными симптомами: одышкой, болью в груди, тахипноэ, тахикардией, синкопами, гипотензией, остановкой сердца и дыхания. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА в первую очередь упоминаются онкологические заболевания и травмы конечностей с нарушением мобильности пациента, при этом неврологические заболевания не фигурируют в списках такого «рейтинга» [2]. Инсульт с развитием паралича/плегии рассматривается как вариант «умеренного» фактора риска ТЭЛА, однако, с учетом данных исследования Anderson F.A. Jr. и Spencer F.A., (2003), ряд осложнений инсульта или декомпенсация коморбиной патологии могут увеличить риск развития ТЭЛА (пароксизм трепетания/фибрилляции предсердий или инфекционные осложнения) [2]. На практике невролог может сталкиваться с развитием тромбоэмболических осложнений при различных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся ограничением мобильности пациента. В этой связи мы приводим клиническое наблюдение пациента с заболеванием спектра оптикомиелита, у которого течение болезни осложнилось ТЭЛА.

Клиническое наблюдение. У пациента Ч., 67 лет, в 2018 году было диагностировано заболевание спектра оптикомиелита, серопозитивная AQP 4-IgG форма (достоверный диагноз по Вингерчук, 2015), рецидивирующее течение. В связи с развитием очередного обострения пациент был госпитализирован в клинику неврологии им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. При поступлении обращал на себя внимание грубый неврологический дефицит в виде тетрапареза, амавроз на левый глаз, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, расстройств поверхностной и глубокой чувствительности по спинальному и проводниковому типу (8 баллов по шкале EDSS). С учетом ограниченной мобильности пациент получал эноксапарин натрия 40 мг/сут подкожно. В период госпитализации решением консилиума врачей было принято решение о проведении пациенту иммуномодулирующей терапии ритуксимабом (1000 мг в 1-е и 15-е сутки). Спустя 7 дней после первого введения препарата у пациента резко развилось ощущение одышки, снижение сатурации кислорода до 84 %, дискомфорт за грудиной, снижение уровня артериального давления до 80/40 мм рт. ст. – заподозрено развитие ТЭЛА высокого риска, в этой связи оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells не проводилась. По данным ЭКГ – появление AV-блокады I степени; D-димер – 8968 нг/мл. По неотложным показаниям выполнена КТ-ангиопульмонография: выявлены дефекты контрастирования за счет наличия тромботических масс справа в переднем стволе легочной артерии с распространением на ее сегментарные ветви A1, A2, A3, а также слева в сегментарных ветвях A1/2, A8, A9 (рис. 1А). Пациенту диагностирована ТЭЛА из неуточненного источника, с учетом развития гипотензии риск ранней внутригоспитальной 30-ти суточной летальности был оценен как высокий.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям пациенту была показана реперфузионная терапия, однако формальным ограничением для проведения внутривенного тромболизиса являлось абсолютное противопоказание «повреждение нервной системы». Решением консилиума врачей было принято решение, что в настоящий момент имеющееся у пациента заболевание спектра оптикомиелита необходимо рассматривать как патологический процесс в стадии ремиссии, который нельзя рассматривать как абсолютное противопоказание для проведения тромболитической терапии. Пациенту была проведена терапия препаратом альтеплаза (Актилизе®) в суммарной дозе 100 мг, продолжена терапия антикоагулянтами (эноксапарин натрия 160 мг/сут). Спустя 12 часов от начала проведения тромболизиса при контрольной КТ-ангиопульмонографии отмечалась отчетливая положительная динамика (рис. 1Б), что соответствовало клиническому улучшению (стабильность гемодинамики без вазопрессивной поддержки, сатурация 96-97 %), положительной динамике по ЭКГ, а так же результатам Эхо-КГ (определялось незначительное увеличение продольных размеров обоих предсердий, лёгочная гипертензия I степени (42 мм рт.ст.) при сохранности фракция выброса {60 %}). На 7-е сутки был осуществлен перевод пациента на оральные антикоагулянты (ривароксабан 30 мг/сут, с 21-го дня – 20 мг/сут). В течение последующих 30-ти суток рецидива тромбоэмболических осложнений не наблюдалось.

Обсуждение. Особенности данного клинического случая явились развитием ТЭЛА у пациента с аутоиммунным заболеванием на фоне проводимой иммуномодулирующей терапии и адекватной терапии антикоагулянтами.

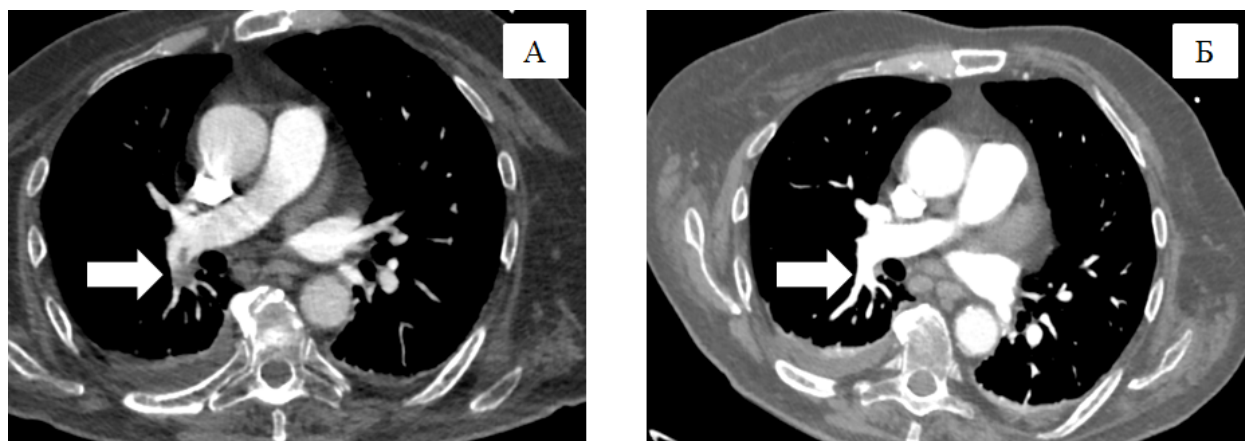


Рис. 1. Результаты мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии. А – дефект контрастирования в правой нижней легочной артерии (указан стрелкой), который с учетом клинических и лабораторных данных был расценен как наличие тромботических масс. Б – отсутствие дефекта спонтанного контрастирования после проведенной системной внутривенной тромболитической терапии (указано стрелкой). Разница во времени между исследованиями – 12 часов.

При анализе литературы нами не было найдено указаний на преобладание тромбозомболических осложнений у пациентов с заболеваниями спектра оптикомиелита, а также клинических наблюдений развития ТЭЛА на фоне терапии ритуксимабом; в официальной инструкции к препарату Ацеллбия® также отсутствует указание на тромбозомболические осложнения как побочный эффект данного препарата. Однако стоит указать, что венозные тромбозы указаны среди возможных осложнений при применении оригинального ритуксимаба (Мабтера®). Целым рядом авторов указывается, что в условиях применения моноклонального антитела CD20 ожидаемыми осложнениями являются цитопения, кардиотоксичность, а также существует возможный риск развития венозных тромбозов [3, 11]. Также имеются указания на то, при применении таргетных препаратов продуцируется огромное количество цитокинов, хемокинов и других цитотоксических медиаторов (синдром «высвобождения цитокинов»), что приводит к длительной воспалительной реакции [12]. Гипотетически данный факт может являться звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции и, в итоге, тромбообразования [13].

Обсуждение тактики ведения пациента целесообразно провести на основе анализа обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ТЭЛА, опубликованных в 2019 году [1]. Данные клинические рекомендации содержат несколько новых положений, а также ряд уточненных рекомендаций с измененным уровнем доказательности, касаемо как аспектов диагностики, так и лечения ТЭЛА.

Сохраняющаяся важность оценки клинической вероятности ТЭЛА – одно из главных утверждений обновленного документа. С этой целью предлагается использовать ранее повсеместно применявшиеся шкалы Wells и Genewa. Сохранена позиция по отсутствию необходимости проведения данной тестовой оценки у пациентов с нестабильной гемодинамикой. С организационной и практической точки зрения важным выглядит вопрос разработки клинических критериев исключения ТЭЛА, как как выполнение необоснованно избыточного количества диагностических исследований и лабораторных анализов может нести большие затраты для стационара. В отдельных исследованиях применение сочетания ряда анамнестических и клинических параметров (возраст < 50 лет; ЧСС < 100 ударов в минуту; SaO₂ > 94 %; отсутствие отека нижней конечности, кровохаркания, травмы и оперативного вмешательства в недавнем прошлом, приема оральных контрацептивов) на практике показало неплохие результаты по исключению ТЭЛА у стационарных пациентов [5]. К сожалению, по мнению экспертов, данные клинические критерии исключения ТЭЛА [6], которые предназначались бы для отделений интенсивной терапии или приемного отделения, в настоящий момент не могут быть приняты для повсеместного использования.

В диагностическом алгоритме также произошло уточнение, это касается в частности применения лабораторных исследований и Эхо-КГ. Эхо-КГ обладает в целом относительно низкой чувствительностью и специфичностью, однако в обновленных клинических рекомендациях позиционируется, что оценка правого желудочка с помощью Эхо-КГ (или других методов визуализации, а также с помощью лабораторных маркеров) должна выполняться у пациентов с низким риском летальности по шкалам PESI и sPESI (класс Па, уровень В). Между тем, прикроватное выполнение данного исследования может выходить на первый план у пациентов с нестабильной гемодинамикой (класс I, уровень С) : в этом случае отсутствие признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка по результатам Эхо-КГ фактически исключает ТЭЛА как причину нарушения стабильности гемодинамики. Более того, в последнем случае Эхо-КГ может помочь в диагностике других причин для шока – тампонада перикарда, острая клапанная дисфункция, острая локальная или глобальная дисфункция левого желудочка, диссекция аорты и гиповолемия [4].

Еще одним важным изменением в рекомендациях ESC (2019) явилась рекомендация определять уровень D-димера с установкой референсных значений с учетом возраста пациента (как альтернатива фиксированным референсным значениям) (класс IIa; уровень B). Так для пациентов старше 50 лет верхний пороговый уровень D-димера рекомендовано рассчитывать по формуле «количество лет × 10 нг/мл». Данная рекомендация экспертов основана на результатах ряде исследований. Известно, D-димер может повышаться при целом ряде патологических ситуаций, включая онкологическое заболевание, воспаление и т.д. Нет никаких сомнений, что чувствительность данного лабораторного анализа очень высокая во всех возрастных группах, однако специфичность уровня D-димера для диагностики ТЭЛА снижается с возрастом: в исследовании Righini M. et al. (2000) в группе пациентов моложе 40 лет она составила 67 %, а в группе пациентов старше 80 лет всего 10 % [10]. По всей видимости, ключевым моментом для формирования экспертами новой рекомендации по определению референсных границ D-димера стала публикация результатов исследования ADJUST-PE, в котором использование возраст-зависимой верхней границы «нормального» значения D-димера позволяло исключить ТЭЛА у 200 из 673 пациентов (29.7 %, 95 %ДИ, 26.4 %-33.3 %) в сравнении с использованием стандартной (500 нг/мл) верхней границы D-димера (43 из 673 пациентов; 6.4 %, 95 %ДИ, 4.8 %-8.5 %) [9].

Одно из основных изменений в лечебной алгоритме – изменение класса и уровня доказательности проведения системной тромболитической терапии у пациентов с промежуточным риском 30-ти суточной летальности (класс IIa изменен на класс I) который стал соответствовать таковому при реализации данного лечебной тактики у пациентов с высоким риском (класс I; уровень B). Повышение класса данной рекомендации оказалось возможно благодаря результатам исследования PEITHO [8] и проведенному системному анализу Marti C. et al. (2015) [7]. В обоих исследованиях была показана достоверная польза от применения системной тромболитической терапии у пациентов промежуточного риска в виде снижения общей летальности и декомпенсации системной гемодинамики с достоверным повышением риска внемозговых и внутримозговых кровотечений. Несмотря на увеличение риска геморрагических осложнений, рекомендация была принята экспертами, прежде всего, с учетом впечатляющих цифр снижения летальности на 50-60 % у данной группы больных [7]. Изменения коснулись и противопоказаний для системного тромболитического при ТЭЛА. Ранее имевшийся пункт «central nervous system damage» по мнению главного автора новых рекомендаций Ставраоса Константиноидиса (Майнц, Германия) было слишком общим и удалено из обновленной версии документа. В настоящее время противопоказаниями со стороны ЦНС для проведения системной тромболитической терапии остаются: геморрагический инсульт или инсульт неуточненный как ишемия или кровоизлияние, ишемический инсульт в течение предшествующих 6-ти месяцев, а также новообразование центральной нервной системы [1].

С практической точки зрения обращает на себя внимание появление возможности применения оральных антикоагулянтов (ривароксабан и эдоксабан) у пациентов с онкологической патологией (за исключением онкологии желудочно-кишечного тракта) (класс IIa, уровень C). Данная рекомендация экспертов базировалась на результатах ряда исследований, в частности SELECT-D, в котором исследовалась эффективность лечения ривароксабаном (30 мг/сут первые три недели и затем 15 мг/сут в течение 6-ти месяцев) в сравнении с дельтапарином (суточная доза не более 18000 МЕ) у пациентов онкологического профиля с развившейся ТЭЛА: 6-ти месячный кумулятивный риск тромбозомозических осложнений составил 11 % в группе дельтапарина и 4 % в группе ривароксабана, а 6-ти месячный кумулятивный риск больших кровотечений оказался 4 % в группе дельтапарина и 6 % в группе ривароксабана [14].

Заключение. ТЭЛА может являться весьма грозным осложнением у пациентов неврологического профиля, притом не только при инсультах, но и ряде других заболеваний, которые сопровождаются ограничением мобильности пациента или инфекционными осложнениями. Являясь мультидисциплинарной проблемой, реализация протокола диагностики и лечения ТЭЛА должна быть начата незамедлительно вне зависимости от профильности отделения или стационара, в котором у пациента развилось данное событие. Отечественная научная общественность и регуляторные органы в ближайшее время могли бы дать критическую оценку обновленным рекомендациям ESC (2019) и рассмотреть возможность внесения изменений в национальные стандарты и руководства.

Литература

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // European Heart Journal. – 2019. – № 00. – 1-61.
2. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. – 2003. – № 107. – 19-116.
3. Dada R. Acute jugular vein thrombosis during rituximab administration: Review of the lit // J. Oncol. Pharm. Practice. – 2014. – № – 1-5.
4. Dresden S., Mitchell P., Rahimi L. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism // Ann. Emerg. Med. – 2014. – № 63. – 1624.
5. Freund Y., Cachanado M., Aubry A. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial // JAMA. – 2018. – № 319. – 559-566.
6. Kline J.A., Mitchell A.M., Kabrhel C. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism // J. Thromb. Haemost. – 2004. – № 2. – 1247-1255.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

7. Marti C., John G., Konstantinides S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2015. – № 36. – 605-614.
8. Meyer G, Vicaut E, Danays T. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* – № 2014. – № 370. – 1402-1411.
9. Righini M, Van Es J, Den Exter P.L. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study // *JAMA.* – № 2014. – № 11(311). – 1117-1124.
10. Righini M., Goehring C, Bounameaux H. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism // *Am. J. Med.* 2000. – № 109. – 357-361.
11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment// *Cancer Treat Rev.* – 2011. – № 4(37). – 300-311.
12. Shichita T., Ito M., Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection// *Front. Cell. Neurosci.* – 2014. – № 14. – 319.
13. Yang F, Wang Z., Wei X. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – № 34. – 660-667.
14. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) // *J. Clin. Oncol.* – 2018. 3– № 6. – 2017-2023.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-61-65>

ОСТРЫЙ БУЛЬБАРНЫЙ СИНДРОМ. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ БОТУЛИЗМЕ

Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю.

3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Красногорск

Сложности фенотипической идентификации бульбарного синдрома связаны с большим количеством заболеваний нервной системы при которых на первый план выходит одинаковая клиническая картина, за исключением иногда неявных симптомов, в свою очередь являющихся определяющими в дифференциальной диагностике. Сходство клинической картины разных заболеваний, в особенности на ранних этапах развития, может приводить к диагностическим ошибкам, а учитывая высокую скорость развития ряда патологий нервной системы, таковые могут носить фатальный характер. Ботулизм, имеющий в своей основе блок ацетилхолина в холинергических синапсах, и проявляющийся в основном бульбарным и паралитическим синдромами, требует максимально ранней диагностики. Знание и умение дифференцировать нюансы бульбарных проявлений в сочетании с клиникой развития заболевания позволяют диагностировать отравление ботулиническим токсином на ранних этапах и назначить своевременную этиопатогенетическую терапию.

Бульбарный синдром представляет совокупность симптомов сочетанного поражения ядер, корешков или стволов языкоглоточного, блуждающего и подъязычного нервов как в полости черепа, так и вне его. При длительно сохраняющейся острой патологии нервной системы часто является предиктором тяжелого, угрожающего жизни состояния.

Причины бульбарного синдрома:

- Полиневропатия (Гийена-Барре, поствакцинальная, дифтерийная, паранеопластическая, порфирирная, на фоне тиреотоксикоза, боррелиоза)
- Заболевания двигательного нейрона (боковой амиотрофический склероз, спинальная амиотрофия Фазио-Лонде, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди)
- Миастения
- Процессы в стволе головного мозга, задней черепной ямке и краниоспинальной области (сосудистые, опухолевые, синдромы, менингит, энцефалит, гранулематозные заболевания, костные аномалии, аномалия Арнольда-Киари)
- Миопатии (окулофарингеальная, синдром Кернса-Сайре)
- Тиреотоксикоз
- Дистрофическая миотония
- Пароксизмальная миоплегия (первичная и вторичная – тиреотоксикоз, гиперальдостеронизм)
- Полиомиелит
- Ботулизм (*Clostridium botulinum*, и реже *Clostridium butyricum* (вырабатывает токсин типа E) и *Clostridium baratii* {вырабатывает токсин типа F})
- Отравления белладонной и ФОС

Некоторые из этих заболеваний (инфекционно-воспалительные – синдром Гийена-Барре, дифтерия, ботулизм, клещевой энцефаломиелит, полиомиелит; острые нарушения мозгового кровообращения, отравления белладонной и ФОС) способны приводить к развитию острого бульбарного синдрома.

Приводим один из таких случаев, вызвавших сложности в диагностике ботулизма на разных этапах медицинской эвакуации, связанные с объективными трудностями верификации заболевания ввиду скудности развивавшейся симптоматики, отсутствия патогномичных синдромов в дебюте заболевания.

07.07.2019 пациент Д., 1994 г.р., начал отмечать познбливание и умеренную головную боль, за медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал ТераФлю;

10.07.2019 утром развилась диплопия, головокружение, тошнота, продолжал лечиться самостоятельно;

11.07.2019 ухудшение самочувствия, появление общей слабости, обратился за медицинской помощью, госпитализирован в неврологическое отделение гарнизонного госпиталя с диагнозом: «Вегетативно-сосудистая дистония»;

12.07.2019 прогрессивное ухудшение самочувствия, появилась шаткость походки, онемение языка, переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) того же госпиталя;

13.07.2019 утром отметил поперхивание при проглатывании жидкости, затруднение при удержании головы в вертикальном положении, заторможенность, переведен в вышестоящую медицинскую организацию (в округе где находился пациент), размещен в ОАиР, с диагнозом: «Острый рассеянный энцефаломиелит. Бульбарный синдром»;

14.07-16.07.2019 нарастание неврологической симптоматики в виде усиления дисфагии, слабости в мышцах шеи, появления дисфонии, дизартрии, усиление слабости в конечностях, заподозрена острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (рис.1).

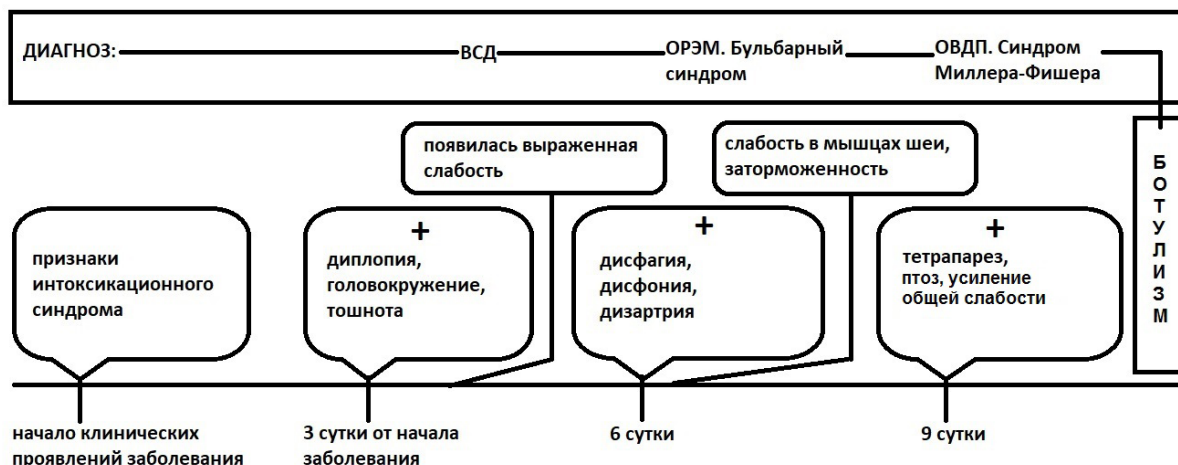


Рис. 1. Пациент Д. Этапность в развитии ботулизма и соответствующий диагностический поиск

При обследовании: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, глюкоза), ПТИ, фибриноген – в пределах референсных показателей; ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 45 в мин.; МРТ головного мозга – норма; исследование спинномозговой жидкости 13.07 и 15.07.2019 – норма

Выполнялась противовирусная, гормональная, церебропротективная, антибактериальная терапия – без эффекта.

16.07.2019, с диагнозом: «Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Синдром Миллера-Фишера», в 16.00 санитарным авиационным транспортом доставлен в ФГБУ «З Центральный военный клинический госпиталь имени А.А.Вишневого» МО РФ, размещен в отделении реанимации неврологического центра.

При поступлении, состояние пациента расценено как тяжелое, обусловленное острым бульбарным синдромом, затруднением дыхания на фоне мышечной слабости, вялым тетрапарезом. Кожные покровы бледные. Грудная клетка правильной формы, дыхание ослаблено со снижением экскурсии грудной клетки, частота дыхания в покое 18 в мин. Сердечные тоны ясные, чистые. АД 110/70 мм рт. ст. Пульс 52-58 уд. в 1 мин, с эпизодами тахикардии до 86-92 уд. в мин. Язык обложен белесоватым налетом. Гиперсаливация. Зондовое питание. Живот при пальпации вздут, без признаков мышечного дефанса. Перитонеальная симптоматика отрицательная. Перистальтика кишечника при пальпации отсутствует. Диурез достаточный. Задержка стула четыре дня. В неврологическом статусе: ориентирован во времени, месте, личности, ситуации правильно. Вял, астенизирован, быстро истощаем. Асимметричный двусторонний полуптоз, с преобладанием справа. Зрачки широкие, S<D, круглые, фотореакции значительно снижены. Конвергенция и аккомодация резко ослаблены. Легкая слабость мимической мускулатуры – 4-5 баллов по 6-балльной шкале. Мягкое небо провисает, подвижность ограничена, глоточный и небный рефлексы резко снижены. Акт глотания затруднен, поперхивание при глотании жидкости. Язык по средней линии. Дизартрия, голос резко ослаблен, дисфоничен, речь прерывистая. Сила мышц сгибателей шеи 1-2 балла, разгибателей – 3 балла, затруднен подъем головы с подушки. Мышечный тонус диффузно снижен. Периферический тетрапарез со снижением мышечной силы до 4 баллов по шкале КМИ, быстро утомляется. Сухожильные рефлексы низкие, симметричные. Нарушений чувствительности убедительно не предъявляет. Брюшные рефлексы низкие, равные. Патологических и менингеальных знаков нет. Синдром патологической утомляемости положительный (усиление выраженности птоза и дизартрии при нагрузке). Выявлена вегетативная лабильность.

Проводилась дифференциальная диагностика между синдромом Гийена-Барре (вариант Миллера-Фишера), миастенией, патологическими изменениями в области ствола головного мозга, ботулизмом.

Эпиданамнез (по состоянию на 16.07.2019 16.00): заболел остро, с признаками ОРВИ и расстройства кишечника; в окружении сослуживцев, в части подобных случаев не отмечалось; питание в столовой части, а также ел копченую рыбу с сослуживцами, у которых признаков заболевания не выявлено.

В дополнение к эпиданамнезу (19.00): получена информация еще о двух случаях заболевания у военнослужащих других частей данного гарнизона, не имевших общего источника питания с пациентом Д. Симптоматика заболевания у них носила схожие черты, но проявлялась в меньшей степени.

С учетом жалоб пациента, данных анамнеза заболевания полученных данных отсроченного эпиданамнеза, объективного осмотра и данных обследования заподозрено отравление ботулиническим токсином, проконсультирован инфекционистом, подтвержден и установлен диагноз: Ботулизм средней степени тяжести. У двух

пациентов, госпитализированных в ближайшее медицинское учреждение по месту службы, также установлено отравление ботулотоксином.

Эпиданамнез (17.07.2019 11.00) – зарегистрирован еще один случай заболевания.

Все пациенты, таким образом на утро 17.07.2019 их было четверо, имели общие признаки заболевания в разной степени выраженности, питались в столовых разных воинских частей (всего три) одного гарнизона, общим в употребляемой пище был определен консервированный зеленый горошек.

17.07.2019 выполнено введение противоботулинической сыворотки по Безредко (Тип А 10000 Ед, Тип В 5000 Ед, Тип Е 10000 Ед). Уменьшение прогрессирования заболевания (уменьшилась выраженность птоза, оживление фотореакций) и стабилизация состояния отмечена через стуки.

19.07.2019 в стабильном состоянии переведен в инфекционный центр филиала №1 ФГБУ «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ. Туда же для дальнейшего лечения поступили и остальные пациенты. В восстановительном периоде у пациента Д. отмечался более длительный период регресса неврологической симптоматики.

Обсуждение. Ботулизм относится к заболеванию, диагностика которого с одной стороны представляется простой из-за характерного набора патогномоничных симптомов, а с другой стороны представляет огромные трудности вследствие зависимости выраженности симптомов от количества ботулотоксина продуцируемого *Clostridium botulinum*. Это в свою очередь определяет необходимость быстрой диагностики и принятия ответственного решения в определении тактики лечения пациента при молниеносной форме заболевания, протекающей с поражением центральной нервной системы и отличающейся высокой летальностью (до 70 % случаев). В благоприятных (анаэробных) условиях возбудители ботулизма обладают способностью образовывать токсины, которые по силе своего действия на организм человека и животных превосходят все другие бактериальные токсины и химические яды известные науке. Летальная доза для человека составляет 0,15 – 10 мкг. Ботулинические токсины в консервированных продуктах сохраняются годами. Они устойчивы в кислой среде, не инактивируются ферментами пищеварительного тракта, а токсические свойства ботулотоксина Е под влиянием трипсина могут усиливаться в сотни раз. Кроме того, коварным обстоятельством является то, что органолептические свойства продукта, способного вызвать заболевание, не изменяются и пища, не вызывая никаких сомнений, может казаться вполне доброкачественной. Вспышки ботулизма в последние три десятилетия чаще всего обусловлены токсином типа А, затем – В и Е. После перенесенной болезни образуется типоспецифический анитоксический и антибактериальный иммунитет. Известны повторные случаи ботулизма, которые вызывались другими серотипами клостридий.

Ботулизм может возникнуть в случае, когда нейротоксин вырабатывался *C. botulinum in vivo* или, когда заранее готовый токсин поступал из внешнего источника [1].

В условиях *in vivo* образуются следующие формы этого заболевания:

- Раневой ботулизм
- Младенческий ботулизм (наиболее распространенная форма)
- Кишечный ботулизм взрослых (крайне редко)

При раневом ботулизме нейротоксин вырабатывается в инфицированной ткани.

При младенческом ботулизме и кишечном ботулизме взрослых проглатываются споры и нейротоксин вырабатывается в желудочно-кишечном тракте. Кишечный ботулизм взрослых представляет собой редкую форму заболевания, описанную в незначительном количестве случаев, как правило, возникает только у взрослых людей со сниженной резистентностью и слабыми естественными защитными механизмами кишечника [2-5], которые в норме формируются у детей после 6 месяцев и предотвращают прорастание спор и рост бактерий.

Попадание в организм уже образованного нейротоксина характеризуется коротким периодом от начала заражения, быстрым развитием клинической картины заболевания и вызывает следующие формы этого заболевания в зависимости от путей поступления:

- Пищевой ботулизм
- Ингаляционный ботулизм
- Ятрогенный ботулизм

Пищевой ботулизм (самый распространенный вариант) вызван приемом пищи, загрязненной ботулиническим токсином. Два последних варианта являются техногенными. Ингаляционный ботулизм возникает в результате аэрозолизации ботулинического токсина (может быть следствием техногенной аварии, а также в результате биотерроризма), тогда как ятрогенный ботулизм возникает чаще всего из-за введения большой дозы ботулотоксина [6].

При попадании внутрь и всасывании токсин *C. botulinum* повреждает вегетативную нервную систему, блокируя высвобождение ацетилхолина. При этом возникает резкий спазм артерий и уменьшение усвоения тканями кислорода – отмечается бледность, головная боль, головокружение, за грудиной боли. С кровью токсин попадает во все ткани и органы, блокируя выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и препятствуя прохождению импульса по ним. Ботулотоксин способен подавлять ферментативные процессы в эритроцитах, уменьшая их сродство к кислороду. Все эти механизмы приводят к развитию смешанной гипоксии (гемическая, циркуляторная, гистотоксическая и гипоксическая), которая нарушает витальные функции.

Ботулинический экзотоксин, обладая высокой тропностью к холинэргическим структурам двигательных нейронов продолговатого и спинного мозга, подавляет высвобождение ацетилхолина, либо связывает его в

пресинаптической щели, блокируя прохождение нервных импульсов в нервно-мышечных синапсах приводит к развитию обратимых (в случаях выздоровления) парезов и параличей [7]. Восстановление происходит только тогда, когда вновь прорастают нервные окончания и образуются новые синаптические контакты, процесс, который может занять месяцы. При этом поражаются прежде всего мышцы с высокой функциональной активностью – глазодвигательные, язычно-глоточно-гортанные, что клинически проявляется нарушениями зрения, глотания, фонации, речи. Развивающиеся нарушения характеризуются как «синдром 4D» (“four D’s”): *diplopia* – диплопия, *dysarthria* – дизартрия, *dysphagia* – дисфагия, *dysphonia* – дисфония. В разных источниках, вместо дисфонии иногда указывается сухость во рту (*dry mouth*) и тогда классический симптомокомплекс “4D” несколько видоизменяется: *diplopia* – диплопия, *dysarthria* – дизартрия, *dysphagia* – дисфагия, *dry mouth* – сухость во рту) в сочетании с сильной общей мышечной слабостью [8]. В тяжелых случаях ботулизма присоединяется острая дыхательная недостаточность, что определяет его тяжесть и прогноз. У человека, по-видимому, не происходит существенных изменений в холинергических синапсах в центральной нервной системе. Поэтому при ботулизме первым облигатно выявляется миастеноподобный синдром: повышенная утомляемость, мышечная слабость («ноги ватные»), головокружение.

Инкубационный период заболевания сильно варьируется и составляет от 2 часов до 9-12 дней. Как правило, при наиболее тяжелых формах заболевания отмечается короткий инкубационный период, что очевидно связано с большим количеством попадаемого в организм ботулотоксина. Длительный инкубационный период в меньшей степени характерен для пищевого ботулизма, обычно это формы раневого или кишечного ботулизма, когда необходимо время для трансформации спор бактерий, попавших в организм пострадавшего, в вегетативные формы, вырабатывающие ботулотоксин уже непосредственно в организме пациента. Возможно данная форма, кишечного ботулизма, и развилась у нашего пациента Д., что и привело к длительному постепенному развитию симптоматики, начиная с 07.07.2019, когда возникли первые признаки интоксикации, до выраженных развернутых проявлений 16.07.2019. Однако, учитывая редкость развития такой формы, необходимость точного микробиологического подтверждения это может быть только предположением.

В зависимости от первых симптомов заболевания условно выделяют два варианта начального периода: гастроэнтеритический и глазной. При первом варианте развивается картина гастроэнтерита, с учащенным стулом до 4-5 раз в сутки, без лихорадки и интоксикации. Этот период длится как правило не более суток, и уже к концу первых – началу вторых суток может развиваться неврологическая симптоматика, начиная с так называемых «глазных» симптомов.

При глазном варианте заболевание начинается сразу с неврологических нарушений (комплекс “4D”). Развивается двоение или зрение становится нечетким, на фоне общей мышечной слабости, головной боли и головокружения. При осмотре обращают на себя внимание широкие зрачки, слабо реагирующие на свет, косоглазие (чаще сходящееся), снижение глоточного рефлекса, слабость мышц языка, также могут отмечаться явления слабости мимической мускулатуры (чаще птоз). В данном случае необходимо проведение дифференциальной диагностики с ОНМК в области ствола мозга, при котором тоже наблюдаются обильная рвота и классический симптомокомплекс «4D». При ботулизме, в отличие от ОНМК, ядра черепных нервов поражаются симметрично, отсутствуют чувствительные нарушения, пирамидные знаки, мышечный тонус и рефлексы снижаются, сознание не угнетается, часто есть данные эпидемиологического анамнеза о групповом заболевании.

Наиболее сложной представляется дифференциальная диагностика с острой воспалительной полирадикулоневропатией Миллера-Фишера, при которой отмечается типичный для ботулизма симптомокомплекс офтальмоплегии, слабости мимической мускулатуры, снижения глубоких рефлексов и атаксии. Отличительными симптомами ботулизма могут являться мириады в сочетании с нечеткостью зрения, относительно симметричная слабость мимической мускулатуры, сухость во рту и парез кишечника. Кроме того, при ботулизме развитие «глазных» симптомов и мышечная слабость происходит параллельно, тогда как при синдроме Миллера-Фишера отмечается нисходящий характер развития симптоматики, а также повышение белка в спинно-мозговой жидкости, болезненность при пальпации нервных стволов. Отсутствие сухости во рту у пациента Д., изначально ошибочно воспринятое как гиперсаливация, являлось на самом деле следствием нарушения глотания и скопления, пусть даже скудно, вырабатывавшейся слюны.

У некоторых пациентов иногда развиваются симптомы, обычно не связанные с ботулизмом, включая парестезию, асимметричную дистальную слабость, асимметричный птоз, слегка повышенные значения белка в спинномозговой жидкости и положительные реакции на ингибиторы холинэстеразы [9].

Определенной трудностью в диагностике заболевания является отсутствие лабораторно-инструментального подтверждения в первые сутки заболевания. Связано это с необходимостью обнаружения клостридии или токсина в исследуемом материале. Бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс больного, промывных вод желудка и кишечника, содержимое ран (при раневом ботулизме), а также подозреваемой пищи не всегда информативно. Более точным является исследование, проводимое на белых мышах, после внутрибрюшинного введения им жидкости, полученной после центрифугирования сыворотки крови больного в смеси с противоботулинической сывороткой типов А, В, Е. Исследование проходит четыре дня. За это время мыши, не защищенные тем типом антитоксина, которым вызвано заболевание у пациента, погибают. Остаются живыми мыши, которым вводили сыворотку, соответствующую типу токсина, циркулирующего в крови больного.

Выводы. Ботулизм по сегодняшний день остается заболеванием, изученным не в полной мере. Отсутствие ранней эффективной диагностики приводит к необходимости постановки диагноза по клиническим критериям и эпидемиологическому анамнезу. Развитие острого бульбарного синдрома, с наличием пусть даже и редуцированного симптомокомплекса характерного для ботулизма, должно всегда вызывать настороженность по поводу отравления ботулиническим токсином.

Такая редкая форма, как кишечный ботулизм взрослых, диагностируется вероятно не во всех случаях. Иногда постановка диагноза возможна только клинически и на основании эпидемиологического анализа. Тем важнее представляется необходимость бактериологического исследования кишечника, особенно при подозрении на ботулизм, в случаях затяжного развития симптоматики. Данная форма требует дальнейшего изучения.

Анализируя доступные источники публикаций по ботулизму за период 1981-2019 гг. и сталкиваясь с некоторыми различиями в наполнении 4D симптомокомплекса, мы пришли к выводу, что целесообразнее объединить имеющиеся частые нарушения при интоксикации ботулотоксином в синдром 5D (*diplopia, dysarthria, dysphagia, dysphonia, dry mouth*).

Литература

1. Larry M. Bush, Charles E. Schmidt, Maria T. Vazquez-Pertejo. Botulism. Last full review/revision July 2018
URL:<http://www.msmanuals.com/home/infections/bacterial-infections-anaerobic-bacteria/botulism>
2. Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamijo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of *Clostridium botulinum* type Ab. *Jpn J Infect Dis.* 2003 Apr;56(2):73-4.
3. Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Jun;26(6):385-94.
4. Sheppard YD, Middleton D, Whitfield Y, Tyndel F, Haider S, Spiegelman J, Swartz RH, Nelder MP, Baker SL, Landry L, Maceachern R, Deamond S, Ross L, Peters G, Baird M, Rose D, Sanders G, Austin JW. Intestinal toxemia botulism in 3 adults, Ontario, Canada, 2006-2008. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jan;18(1):1-6. doi: 10.3201/eid1801.110533
5. Guru PK, Becker TL, Stephens A, Cannistraro RJ, Eidelman BH, Hata DJ, Brumble L. Adult Intestinal Botulism: A Rare Presentation in an Immunocompromised Patient With Short Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018 Aug 3;2(3):291-296. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.005
6. Ikeguchi K. [Practice of botulism]. *Brain Nerve.* 2011 Jul;63(7):763-73. Review. Japanese
7. Brook I. Botulism: the challenge of diagnosis and treatment. *Rev Neurol Dis.* 2006 Fall;3(4):182-9. Review. PubMed PMID: 17224901.
8. Adams DZ, King A, Kaide C. Cranial Neuropathies and Neuromuscular Weakness: A Case of Mistaken Identity. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2017 Jul14;1(3):238-241. doi: 10.5811/cpcem.2017.4.33728
9. Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, Lombard GL, Dowell VR Jr, Gangarosa EJ. Clinical features of types A and B food-borne botulism. *Ann Intern Med.* 1981 Oct;95(4):442-5

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-66-69>

КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ

Искра Д.А.¹, Коваленко А.П.¹, Кошкарев М.А.², Фрунза Д.Н.¹, Коваленко П.А.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²Филиал № 5 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого, Сергиев Посад,

³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва

Спастика – это один из наиболее частых симптомов поражения верхнего двигательного нейрона, имеющий значительную (более, чем 12 млн человек) популяционную распространенность. Этот симптом определяется у 20-40 % выживших после инсульта. [1]. Спастика, являясь сама по себе серьезной проблемой, сопровождается рядом осложнений, что еще больше ограничивает возможности пациентов и резко снижает перспективы восстановления.

Поиск путей и разработка различных подходов к лечению спастичности происходит перманентно на протяжении последних 150 лет. Внедрение в клиническую практику ботулинотерапии явилось прорывом в лечении спастичности. Вместе с тем, основные положения методологии таргетного (прицельного) введения БотТ до настоящего времени не отработаны [2].

Таким образом, разработка вариантов терапии спастичности остаются актуальными. В связи с этим достаточно перспективно изучение эффективности применения комбинированных методов лечения, в том числе фармакотерапии с использованием миорелаксантов центрального действия и БотТ.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность комбинации миорелаксантов центрального (баклофен) и периферического (ботулотоксин типа А) действия при лечении постинсультной спастичности.

Материалы и методы. В исследование были включены 96 пациентов обоих полов в возрасте от 31 до 68 лет, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу давностью от 1 месяца до трёх лет (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии, обследованные были проинформированы о целях исследования и подписали информированное согласие).

Все больные были разделены на две группы, репрезентативные по полу, возрасту, тяжести заболевания и степени спастичности. В 1-ой группе (56 пациентов) лечение осуществлялось исключительно инкоботулотоксином (Ксеомином). Во 2-ой группе (40 больных) для лечения спастичности использовалась комбинация препаратов Ксеомина и баклофен (Баклосан). Осмотр пациентов проводился четырехкратно: перед введением Ксеомина, через 25±3 дня; через 90±10 дней и через 120±10 дней после введения Ксеомина. Препарат вводился в спастичные мышцы верхней и нижней конечностей в максимальной для них дозировке [3] после диагностики с применением приёмов мануального тестирования. Общая дозировка достигала 800 Ед, что согласовалось с данными полученными в результате исследования эффективности и безопасности применения инкоботулотоксина (Ксеомин) TOWER [4]. Точность введения контролировалась ультразвуковой навигацией. Баклосан применялся перорально в таблетках по 10 мг три раза в день, начиная со 2-ого осмотра, при общей продолжительности курса 95±10 дней.

Для оценки спастичности использовались: шкала силы мышечного сокращения и объема произвольных движений (MRCS) модифицированные шкалы Эшворта (MAS) и Тардье (MTS), шкалы Бартел и Рэнкин, индекс мобильности Ривермид (RMI), тест комфортной ходьбы (КХ), Лидская шкала влияния спастичности руки на деятельность (LASIS), а также визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [5]. Также всем пациентам второй группы выполнялась электронейромиография (ЭНМГ): М-ответ, Н-рефлекс, F-волна и определение соотношений Н/М и F/М и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС): время центрального проведения. Расчёт и статистическая обработка баллов по MAS достигалась обозначением значения «+1», как 1,5.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показывал, что достоверная положительная клиническая динамика ($p < 0,05$) при применении БотТ наблюдалась во всех мышцах в обеих исследуемых группах. Ко 2-ому осмотру улучшение движений определялось в плечевом, локтевом, коленном, лучезапястном, коленном и голеностопном суставах. Этот эффект продолжал развиваться и к 3-ему осмотру, достигая своей максимальной выраженности. Во время 4-ого осмотра определялось некоторое ухудшение по анализируемым показателям, которые при этом не изменялись статистически значимо по сравнению с 3-им осмотром, но достоверно отличались от исходного уровня (табл. 1, 2).

Отдельного внимания заслуживает динамика показателей индексов Тардье (ИТ): ИТ_{v1} и ИТ_{v3}. В обеих группах достоверные изменения ИТ_{v1} определялись только к 3-ему осмотру. Выраженность этих изменений сохранялась примерно на том же уровне и при проведении 4-ого осмотра. Показатели ИТ_{v3} оказались более волатильными. Их изменения были достоверны уже при 2-ом осмотре, улучшение статистически значимо продолжало нарастать к 3-ему, и так же достоверно ($p < 0,05$) снижаться при 4-ом осмотре. Это позволяет сделать вывод о том, что эффект БотТ проявлялся прежде всего в уменьшении реактивности мышцы, в то время как ее растяжимость нарастает существенно медленнее, но, достигнув наиболее значимого эффекта, сохраняет его гораздо дольше.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Оценка состояния и функции мышц (шкалы MAS и Тардье) у пациентов со спастичностью в руке

Показатели	1 группа, n=56			2 группа, n=40		
	Плечевой сустав	Локтевой сустав	Луче-запястный сустав	Плечевой сустав	Локтевой сустав	Луче-запястный сустав
1. 1 осмотр, исходный уровень:						
- MAS	2,8±0,08	2,1±0,8	2,7±0,2	2,7±0,13	2,2±0,09	2,7±0,2
- ИТ _{V1}	0,02±0,001	0,02±0,004	0,02±0,001	0,02±0,002	0,02±0,001	0,02±0,001
- ИТ _{V3}	0,025±0,005	0,031±0,007	0,03±0,002	0,026±0,001	0,03±0,002	0,029±0,001
2. 2 осмотр, 25±3 дня:						
- MAS	2,1±0,13	1,5±0,12	2,0±0,1	2,1±0,15	1,8±0,12	2,1±0,1
- ИТ _{V1}	0,02±0,001	0,02±0,005	0,018±0,001	0,02±0,002	0,02±0,006	0,02±0,001
- ИТ _{V3}	0,02±0,001	0,024±0,002	0,026±0,002	0,02±0,004	0,023±0,001	0,026±0,002
3. 3 осмотр, 90±10 дней:						
- MAS	2,0±0,8	1,5±0,07	2,1±0,1	2,0±0,8	1,8±0,07	2,0±0,1
- ИТ _{V1}	0,016±0,03	0,017±0,001	0,019±0,001	0,015±0,03	0,016±0,003	0,018±0,003
- ИТ _{V3}	0,019±0,03*	0,022±0,004 °	0,024±0,004	0,019±0,03*	0,02±0,003 °	0,023±0,002
4. 4 осмотр, 120±10 дней:						
- MAS	2,1±0,2	1,8±0,15	2,0±0,3	2,0±0,8	1,8±0,2	2,0±0,1
- ИТ _{V1}	0,017±0,001	0,018±0,005	0,019±0,001	0,015±0,03	0,017±0,001	0,018±0,003
- ИТ _{V3}	0,021±0,005*	0,025±0,003°	0,026±0,002	0,018±0,03*	0,018±0,002 °	0,023±0,002

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Таблица 2.

Оценка состояния и функции мышц (шкалы MAS и Тардье) у пациентов со спастичностью в ноге

Показатели	1 группа, n=56		2 группа, n=40	
	коленный	голеностопный	Коленный	голеностопный
1. 1 осмотр, исходный уровень:				
- MAS	1,58±0,08	1,83±0,8	1,5±0,13	1,81±0,09
- ИТ _{V1}	0,017±0,01	0,03±0,001	0,017±0,01	0,03±0,001
- ИТ _{V3}	0,03±0,01	0,03±0,001	0,029±0,01	0,03±0,001
2. 2 осмотр, 25±3 дня:				
- MAS	1,43±0,11	1,53±0,12	1,4±0,11	1,43±0,12
- ИТ _{V1}	0,017±0,001	0,02±0,005	0,016±0,001	0,02±0,005
- ИТ _{V3}	0,024±0,001	0,024±0,002	0,024±0,002	0,025±0,002
3. 3 осмотр, 90±10 дней:				
- MAS	1,42±0,8	1,41±0,07	1,6±0,8	1,36±0,07
- ИТ _{V1}	0,014±0,001	0,01±0,001	0,015±0,003	0,01±0,001
- ИТ _{V3}	0,025±0,0032*	0,026±0,001	0,024±0,003*	0,025±0,001
4. 4 осмотр, 120±10 дней:				
- MAS	1,42±0,8	1,42±0,07	1,6±0,8	1,36±0,07
- ИТ _{V1}	0,015±0,003	0,02±0,001	0,015±0,003	0,015±0,005
- ИТ _{V3}	0,026±0,001*	0,028±0,001°	0,024±0,005*	0,025±0,002 °

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита

Во 2-ой группе изменения ИТ_{V3} были более выражены ($p < 0,001$), чем ИТ_{V1} ($p < 0,05$). Они коррелировали (+0,5) с изменениями показателей Н/М соотношения и демонстрировали выраженность влияния Баклосана на избыточность афферентации, а также восстановление интенсивности пре- и постсинаптического торможения. Кроме того, несмотря на то, что у всех пациентов к последнему осмотру определялась тенденция к ухудшению анализируемых показателей шкалы MAS и Тардье, во 2-ой группе эти изменения не достигали категории достоверности ($p > 0,05$). Это свидетельствовало об увеличении продолжительности миорелаксирующего эффекта при комбинированном использовании Ксеомина и Баклосана.

Таблица 3.

Динамика показателей реабилитационных шкал

Показатели	1 группа, n=56				2 группа, n=40			
	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр	4 осмотр	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр	4 осмотр
Бартел, балл	63,9±0,5	64,3±1,5	74,0±2,7	71±3,1	64,1±0,5	64,8±0,5	74,1±0,7	72,0±0,7
Рэнкин, балл	2,9±0,06	2,7±0,1	2,3±0,1	2,4±0,2°	2,9±0,1	2,8±0,3	2,3±0,1	2,3±0,3°
RMI, балл	8,1±0,2	8,7±0,1	11,3±0,1*	9,9±0,7 °	8,2±0,2	8,6±0,1	11,0±0,1*	10,9±0,1°
LASIS, балл								
- пациент	3,08±0,3	3,03±0,11	2,6±0,12	2,8±0,07	3,15±0,3	3,0±0,122,	2,6±0,07	2,6±0,07
- помощник	2,5±0,4	2,2±0,3	1,9±0,22	2,1±0,17	2,5±0,1	2,0±0,6	1,9±0,17	2,0±0,1
KX 10м, м/с	0,43±0,01	0,53±0,01	0,56±0,01*	0,54±0,7 °	0,44±0,01	0,53±0,01	0,51±0,03*	0,55±0,01°
VAS, балл	0	4,9±0,6	7,9±0,2	7,5±0,5	0	4,9±0,3	8,0±0,7	7,9±0,7

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Таблица 4.

Динамика нейрофизиологических показателей при терапии миорелаксантами центрального и периферического действия

Показатели	1 осмотр	2 осмотр	3 осмотр
<i>Adductor pollicis brevis</i> Среднее амплитудное соотношение F/M, % здоровая сторона	2,16±0,17	2,27±0,16*	2,4±0,21*
<i>Adductor pollicis brevis</i> Среднее амплитудное соотношение F/M, % больная сторона	6,26±0,84*	6,48±1,33	6,62±1,51*
<i>Adductor hallucis</i> Среднее амплитудное соотношение F/M, % здоровая сторона	2,56±0,25	2,96±0,38*	3,63±0,78*
<i>Adductor hallucis</i> Среднее амплитудное соотношение F/M, %, больная сторона	4,97±0,89*	5,27±1,12	5,48±1,02*
<i>Gastrocnemius</i> Соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % здоровая сторона	13,92±1,88°	10,75±1,76*	6,37±0,84*°
<i>Gastrocnemius</i> Соотношение максимальных амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, % больная сторона	27,92±5,1°	26,4±3,21*	16,79±2,16*°
ТМС (время центрального проведения), мс здоровая сторона	8,05±0,38°	7,96±0,31*	9,84±0,38*°
ТМС (время центрального проведения), мс больная сторона	12,29±1,67°	11,17±1,56	9,9±1,42°

Примечание «* °» – показатели достоверности различий $p < 0,05$, между соответствующими группами в рамках одного визита.

Динамика изменений показателей шкал активности и участия в целом соответствовала таковой, отмеченной при анализе показателей шкалы MAS и Тардье. Улучшение по показателю реабилитационных шкал достигало своего максимума к 3-ему осмотру, что отражало продолжение восстановления двигательных навыков, праксиса, начало выработки реабилитационных стратегий и компенсаций. Использование комбинированной терапии влияло на эту динамику в меньшей степени. К 4-ому осмотру достоверность межгрупповых различий по анализируемым показателям реабилитационных шкал была ниже таковой по шкале MAS и Тардье.

Показатели КХ 10м достоверно ($p=0,05$) ухудшились от 2-ого к 3-ему осмотру и были хуже, чем в 1-ой группе. Однако к 4-ому осмотру эти показатели достоверно ($p < 0,05$) улучшались, в том числе по сравнению с 1-ой группой. Такие же тенденции наблюдались при анализе динамики показателей RMI, но не LASIS, Бартелл и Рэнкин (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют об определенном негативном влиянии комбинированной терапии на скорость ходьбы и передвижение, что видимо связано с неконтролируемым нарушением мышечного баланса на фоне общего миорелаксирующего действия. Впрочем, эти влияния не столь заметны пациенту, что подтверждается динамикой показателей ВАШ одинаково растущих в обеих группах вплоть до 3-его осмотра и остающихся достоверно высокими по сравнению с исходным уровнем и результатами 2-ого обследования.

Исследование показателей ЭНМГ и ТМС были проведены на пациентах 2-ой группы. При 1-ом осмотре оценивались исходные данные, при 2-ом – влияние БоНТ на нервно-мышечную передачу, а при 3-ем – динамика нейрофизиологических показателей под влиянием комплексного применения Ксеомина и Баклосана (табл. 4).

Анализ результатов представленных в таблице 4 показывает, что на протяжении всех наблюдений растёт коэффициент F/M соотношения за счет увеличения амплитуды F-волны. Достоверная ($p < 0,05$) динамика изменений на здоровой стороне прослеживается только между 2-ым и 3-им осмотром, в то время, как на стороне пареза 1-ым и 3-им, а также между 2-ым и 3-им осмотрами. При этом амплитуды F-волны была изначально выше на стороне пареза, что свидетельствует о спинальной активации б-больших мотонейронов. Амплитудные показатели F-волны отражают количество нейронов возбуждённых при антидромном воздействии. Следовательно, можно предположить, что выключение активности б-малых мотонейронов в результате последовательного действия Ксеомина, а затем Баклосана высвобождает активность б-больших мотонейронов, которая реализуется в их готовности к фазическому сокращению. Таким образом, воздействие БоНТ и его потенциация центральным миорелаксантом не только снижает спастичность, но и создаёт предпосылки к уменьшению пареза и восстановлению движения.

Обратные тенденции преобладают в динамике соотношения Н-рефлекса и М-ответа. Было выявлено последовательное достоверное снижение значений этого коэффициента. Это объясняется не только непосредственным действием препаратов, но и следовым снижением активности б-малых мотонейронов. Отрицательный коэффициент корреляции (-0,79) между показателями F-волны и Н-рефлекса на протяжении всех трёх осмотров подтверждает это предположение.

Время центрального проведения на стороне пареза последовательно увеличивалось ко 2-ому обследованию, достигая достоверных отличий к 3-ему осмотру. Этот показатель ТМС отражает активность корковых нейронов и скорости проведения импульса по эфферентным моторным проводникам. Обнаруженные изменения корреспондировали с динамикой F-волны и косвенно свидетельствовали о центральных механизмах действия Ксеомина: активизации б-больших мотонейронов, на фоне блокирования активности б-малых мотонейронов.

В целом эффект от введения Ксеомина сохранялся 96 ± 10 дней. Применение комбинированной терапии с использованием Баклосана удлиняло действие БоНТ примерно на 2 недели до 110 ± 10 дней.

Выводы. Таким образом, при использовании в лечении постинсультной спастичности комбинации миорелаксантов центрального и периферического действия они потенцируют действие друг друга, а эффекты БоНТ пролонгируются. Полученные результаты свидетельствуют не только о более высокой эффективности комбинированного лечения, но и о существенном снижении его стоимости за счет сокращения расходов на ботулинотерапию (число необходимых сессий на полный курс снижается с 7 до 5,5). Использование в рамках исследования инкоботулоксина в общей дозировке до 800 Ед показало его эффективность и безопасность для лечения спастичности верхней и нижней конечностей.

Литература

1. Maynard F, Karunas R., Waring W. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1990;71(8):566–569.
2. Коваленко А.П., Мисиков В.К. Ботулинический токсин в лечении спастичности нижней конечности при повреждениях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):28-34. [Kovalenko A.P., Misikov V.K., Botulinum toxin treatment of patients with brain damage caused lower limb spasticity. //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2018;118(9):28-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809128>
3. Йост Вольфганг. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение. — М.: Квинтэссенция, 2011. Youst Vol'fgang. Illyustrirovannij atlas in'ektsionnogo ispol'zovaniya botulinicheskogo toksina. Dozirovka. Lokalizatsia. Primenenie. — М. Kvintessentsiya, 2011.
4. Wissel J, Bensmail D, Ferreira J et al. Safety and Efficacy of IncobotulinumtoxinA Doses up to 800 U in Limb Spasticity: the TOWER study. Neurology 2017; 88(14):1321-1328
5. Коваленко А.П., Камаева О.В., Мисиков В.К. Полещук Ю.Р., Кошкарёв М.А. Шкалы и тесты для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов со спастичностью нижней конечности. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2018;118(5): 120-128. [Kovalenko A.P., Kamaeva O.V., Misikov V.K., Poleshchuk Y.R., Koshkarev M.A. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the lower limbs //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova, 2018;118(5): 120-128. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jneuro201811851120>

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-70-72>

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Карселадзе Н.Д., Евдокимов Ф.А., Старокожева А.Я.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из распространенных причин обращения пациентов за медицинской помощью. Часто в основе этих нарушений находятся заболевания терапевтического профиля, приводящие к сужению сосудов и нарушению кровоснабжения головного мозга. КН могут быть следствием дислипидемии, сахарного диабета, ожирения (1, 2, 3). Однако, наиболее частой причиной КН является артериальная гипертензия (АГ). При АГ развиваются нарушения микро- и макроциркуляции, что приводит к поражению органов-мишеней: сердца, почек, головного мозга, органов зрения. Со стороны головного мозга одними из наиболее ранних проявлений являются КН (4, 5). Во многих исследованиях, в т.ч. Фремингемском, подтверждается зависимость выраженности когнитивного дефицита от степени гипертензии и длительности заболевания (6, 7). КН у больных АГ возможно выявить с помощью скрининговых шкал. Оценочные шкалы просты в применении и интерпретации, занимают немного времени и имеют количественную оценку результатов, что позволяет оценить динамику КН и эффективность проводимой терапии.

Нами было проведено изучение взаимосвязи нарушений микроциркуляции с КН у больных АГ. В исследовании приняли участие 62 пациента с АГ (мужчины – 17 %, женщины – 83 %). Длительность АГ составила от 2 до 4 лет. Критериями включения: добровольное информированное согласие пациента, возраст от 35 до 55 лет, АГ 1-2 степени, отсутствие стабильной антигипертензивной терапии последние 3 месяца перед исследованием, наличие КН (13 и менее баллов по субтесту Векслера №5 и/или 68 и менее баллов по субтесту Векслера №7). Критерии исключения: наличие деменции по данным шкалы MMSE, наличие тревоги и/или депрессии по результатам шкалы HADS, симптоматическая АГ, АГ 3 степени, перенесенные инсульты, транзиторная ишемическая атака, ИБС, ХСН II-IV по NYHA, сахарный диабет 1 и 2 типа, курение, злоупотребление алкоголем; заболевания, с развитием печеночно-почечной недостаточности, коллагеновые заболевания. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом. Пациенты были распределены на 2 группы: группа 1 – 37 пациентов с АГ 1 степени, группа 2 – 25 пациентов с АГ 2 степени, 3 группа (группа контроля) – 29 практически здоровых людей. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска, длительности АГ.

Исследование микроциркуляции проводилось на компьютерном капилляроскопе. Капиллярный кровоток исследовался в эпонихии 4-го пальца левой руки. Запись капиллярного кровотока проводится при увеличении до 400 раз (8). Пациентам была проведена консультация невролога, оценка когнитивных функций проводилась субтестами Векслера №5, №7, тест MMSE (Mini Mental State Examination) краткая шкала оценки психического статуса, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Результаты исследования обработаны с использованием комплексной системы анализа данных (пакета прикладных программ для научно-технических расчётов) STATISTICA 8.0.

Средний бал по результатам теста MMSE у пациентов в 1 группе был 27,4 балла, у пациентов 2 группы 26,7 балла, в контрольной группе – 29,2 балла, что свидетельствует о наличии КН в 1 и 2 группах. Достоверной разницы между 1 и 2 группами пациентов выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении данных теста MMSE пациентов с АГ и контрольной группы отмечались достоверно более низкие показатели у пациентов 1, 2 групп ($p < 0,05$). Согласно результатам шкалы HADS данных за тревогу и депрессию в группах получено не было. Данные результаты свидетельствуют о том, что даже при отсутствии депрессии и тревоги, как возможных причин приходящих КН, у пациентов с АГ выявляются КН.

Оценка качества жизни пациентов по результатам Гетерборгского теста: в 1 группе средний балл составил 27 баллов, во 2 группе 32, выявленные различия в оценке качества жизни были достоверно значимыми ($p < 0,05$). По результатам SF-36 в 1 группе результаты были в пределах нормы и составили 104,8, во 2 группе пациентов результаты были достоверно ниже – 90,3 ($p < 0,05$). При сравнении с контрольной группой, в которой средний балл составил 111,5, результаты пациентов с АГ различались достоверно значимо ($p < 0,05$). При оценке «физического» и «психического» компонента здоровья выявлены следующие результаты. В 1 группе «физический компонент» теста составлял 54,6 баллов, во второй группе 49,6 баллов ($p < 0,05$). При сравнении с контрольной группой, где результат был 55,9 баллов, различия были достоверны ($p < 0,05$) только со 2 группой пациентов. В 1 группе «психический компонент» здоровья составлял 49,6 баллов, во 2 группе – 39,0 ($p < 0,05$). При сравнении с контрольной группой результат достоверен ($p < 0,05$) в обоих случаях. Результаты ВАШ «память» в 1 группе составил 70 мм, во 2 группе результат составлял 66 мм. При сравнении с 1 группой результаты различались достоверно ($p < 0,05$). По результатам ВАШ «внимание» полученные результаты в 1 группе и 2 группе 68 и 66 соответственно, различия были достоверны ($p < 0,05$).



Рис. 1. Капиллярограмма здорового пациента. Капилляры I типа



Рис. 2. Капиллярограмма пациента АГ 2 степени, капилляры II и III типа

Результаты субтеста Векслера № 5 достоверно не отличались между группами пациентов ($p > 0,05$), 11 баллов в 1 группе, 10 баллов во 2 группе. При сравнении с контрольной группой (результат 14 баллов) разница была достоверной для 1 и 2 групп ($p < 0,05$). Результаты субтеста Векслера № 7: в 1 группе пациентов – 42 балла, во 2 группе пациентов – 41 балла, выявленные различия статистически незначимы ($p > 0,05$). При сравнении с контрольной группой (75 баллов) разница была достоверной ($p < 0,05$).

В группах было проведено сравнение микроциркуляции по данным компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа (рис. 1).

При проведении капилляроскопии в группе пациентов АГ было выявлено уменьшение количество капилляров I типа и увеличение капилляров II типа. При сравнении с контрольной группой различия были достоверны ($p < 0,05$). Во второй группе были выявлены капилляры III типа, которых в норме не должно быть (рис. 2).

При оценке периваскулярной зоны размеры капилляра в группе пациентов АГ были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При оценке диаметра артериального отдела капилляра в группе пациентов АГ так же отмечались достоверно более высокие параметры в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Диаметр венозного отдела капилляра в группах АГ был достоверно больше при сравнении с результатом контрольной группы ($p < 0,05$). При оценке диаметра переходного отдела капилляра 1 и 2 группы так же было выявлено достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$).

Проведен корреляционный анализ полученных данных. Получена сильная отрицательная корреляционная связь между диаметрами артериального ($r = -2,44$), переходного отделов ($r = -2,03$) и результатом субтеста Векслера. Выявлена средняя отрицательная корреляционная связь между размером периваскулярной зоны ($r = 0,32$) и результатом субтеста Векслера. Выявлена сильная корреляционная связь между диаметром переходного отдела и СИ САД ($r = 1$).

Заключение. У пациентов с АГ 1-2 степени выявлены когнитивные нарушения, тесно взаимосвязанные с нарушениями микроциркуляции. Изменения микроциркуляции по данным капилляроскопии были более выраженные у пациентов АГ 2 степени. Выявлено, что изменение артериального и переходного отделов ассоциируется со снижением памяти и внимания в группе пациентов АГ, как по результатам субтеста Векслера №5, так и субтеста Векслера №7 при оценке когнитивных функций.

Результаты проведенного исследования демонстрируют целесообразность диагностики КН с помощью скрининг-тестирования у пациентов АГ. Данные тесты могут применяться в качестве скринирующего метода с целью ранней диагностики КН у больных АГ.

Литература

1. Солошенкова, О.О. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1./ Солошенкова О.О., Чукаева И.И., Орлова Н.В. //Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 12-17.
2. Чукаева, И.И. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2-го типа./ Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А. и др.//Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86. № 1. - С. 27-30.
3. Чукаева, И.И. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертонией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена./ Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В. и др.// Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8. № 1. - С. 48-51.
4. Верткин, А.Л. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения/ Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Кнорринг Г.Ю.// Амбулаторный прием. – 2017. – 2 (8). – С.57-61.
5. Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях./ Гусев Е.И., Боголепова А.Н. // 3-е изд., доп. – М. : МЕДпресс-информ, – 2014. – 176 с.
6. Faconti, L. Ventricular and Vascular Stiffening in Aging and Hypertension/ Faconti L. et all. // Current Hypertension Reviews. – 2015. – V.11. – P. 100 – 109.
7. Остроумова, Т.М. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины./ Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – 9 (4). – С.70-76.
8. Gurfinkel, U.I. Peculiarity of micro circulation, endothelium function and pulse wave spread velocity in patient with early stages of arterial hypertension./ Gurfinkel U.I., Makeeva O.V., Ostrozhinskiy V.A.// Funkcionalnaya diagnostika. – 2010. – № 2. – P.18-24.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-73-74>

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОБУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НАВЫКАМ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Коломейцев М.Г., Старков А.С.

МПГУ, ВЦМК «ЗАЩИТА», Москва

Актуальность. На протяжении ряда лет значительное влияние на показатели смертности и инвалидизации населения оказывает такая патология, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2, 3, 4, 5, 8]. Доля ОНМК в структуре общей смертности в России составляет 21,4 %, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России возросли за последние 10 лет более чем на 30 %. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6 %, а в течение года умирают приблизительно 50 % больных, т.е. каждый второй заболевший, инвалидами становятся 70-80 % выживших после инсульта [2, 4, 6].

На фоне высоких показателей смертности и инвалидизации наблюдается омоложение инсульта – заболеваемость значительно увеличивается, начиная с 30-летнего возраста [9], затрагивая основную массу трудоспособного населения.

Одной из причин высокой летальности и тяжёлой инвалидности у перенёсших инсульт считается малое количество экстренно госпитализированных больных – показатель не превышает 15-30 % [3], по другим данным – составляет – 40-50 % [8].

Данная картина позволяет говорить, что ОНМК стало уже давно основной социально-медицинской проблемой неврологии, требующей комплексного подхода в сохранении здоровья населения.

Цель работы – изучить уровень знаний населения об ОНМК и его изменение в процессе проведения санитарно-просветительской работы.

Методика работы. В анкетировании участвовали студенты педвуза (n=335) в возрасте от 17 до 24 лет, из них 20,9 % юношей (средний возраст 18,3±0,97 лет) и 79,1 % девушек (средний возраст 18,3±0,85 лет). Из общей выборки опытную группу составили 230 респондентов, из них 21,7 % юношей и 78,3 % девушек. Изучение информированности проводилось по следующим вопросам: 1) представление об инсульте, 2) проявления (признаки) ОНМК, 3) представление об оказании первой помощи при признаках ОНМК. В контрольной группе не проводилось изучение изменения уровня знаний, т.к. считаем, если какие-либо изменения в уровне информированности и происходили, статистически значимыми они не являются.

Результаты и их обсуждение. 59,1 % респондентов считают инсультом острое нарушение мозгового кровообращения в сосудах головного мозга, приводящее к нарушению его деятельности и отмиранию клеток мозга, 34,3 % считают инсультом кровоизлияние в головной мозг, остальные 6,6 % имеют неверные представления.

К наиболее знакомым проявлениям инсульта отнесли: нарушения речи – 80,9 %; асимметрию лица и опущение носогубной складки – 75,2 %; потерю чувствительности/онемение конечностей – 66,6 %; нарушение зрения – 33,1 %. К другим возможным проявлениям инсультов относили: резкие внезапные головные боли – 48,1 %; потерю сознания – 40,6 %; кому – 17,0 %; тошноту и рвоту – 14,3 %; состояние клинической смерти – 4,5 %.

Несомненно, знания основных проявлений инсультов необходимы для оказания первой помощи. Так, 88,1 % достоверно указали, что больному необходимо придать удобное положение (уложить/усадить), обеспечив приток воздуха, вызвать скорую помощь и срочно доставить в больницу. Наряду с этим, также отмечали, что: необходимо на голову намотать холодное полотенце или приложить лед для снижения АД и головной боли – 41,2 %; отказаться от курения и употребления алкоголя – 19,4 %; по совокупности ответов 26,3 % считают необходимым дать различные медикаменты (аспирин, анальгин, валерьянку и пр.).

Полученные результаты свидетельствуют о высоких знаниях по основным вопросам, касающихся признаков ОНМК и способов оказания первой помощи, хотя наряду с этим имеется и ряд существенных пробелов, которые мы попытались откорректировать. В процессе проведения обучающих занятий обсуждались возможные факторы риска и проявления ОНМК, а также действия по оказанию первой помощи.

Процесс обучения начинали с терминологии и классификации ОНМК. До начала занятий 57,4 % респондентов под инсультом понимали острое нарушение кровообращения в сосудах головного мозга, приводящее к нарушению его деятельности и отмиранию клеток мозга, после обучения – 78,3 % (p<0,001). Количество респондентов, считавших инсульт исключительно как кровоизлияние снизилось с 35,7 % до 20,0 % (p<0,001). Снизилось и количество имевших неверные представления с 7,0 % до 2,6 % (p<0,05).

Анализируя полученные результаты, мы приходим к заключению, что классификация основных форм острой цереброваскулярной патологии, представленная в медицинской литературе [7] и МКБ-10, необходимая для постановки клинического диагноза, для не специалистов (не медиков) не является необходимой. Для понимания сути происходящих явлений при ОНМК предлагаем при проведении информирования населения ограничиться лишь двумя основными состояниями: преходящее нарушение мозгового кровообращения по типу «транзиторная

ишемическая атака» и инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт (говоря о различных механизмах его происхождения). Для не специалистов наиболее значимым моментом является раннее выявление признаков ОНМК и грамотные действия по оказанию первой помощи.

В процессе обучения изменения уровня знаний респондентов по основным признакам ОНМК выглядят следующим образом: асимметрия лица и опущение носогубной складки с одной из сторон лица (71,3 %→90,0 %, $p<0,001$); потеря чувствительности/онемение конечностей в различном сочетании (64,4 %→79,1 %, $p<0,001$); нарушение зрения на 1 и 2 глаза (30, %→79,6 %, $p<0,001$); нарушения речи (77,4 %→94,4 %, $p<0,001$); внезапные резкие головные боли вплоть до потери сознания и отсутствия реагирования на внешние раздражители (44,4 %→70,0 %, $p<0,001$).

Анализ полученных данных показал, что благодаря санитарно-просветительской работе происходит увеличение информированности респондентов об основных признаках ОНМК. Изменение уровня знаний по большинству сопутствующих состояний при ОНМК (потеря сознания, тошнота, рвота и др.) были статистически достоверными. Однако, считаем, что при подаче материала на занятиях нет необходимости делать акцент на сопутствующих проявлениях на фоне ОНМК, поскольку они могут быть проявлениями абсолютно иных заболеваний и будут вводить в заблуждение при оказании первой помощи. Поэтому для не специалистов (не медиков) предлагаем ограничиться выявлением 5-ти основных, перечисленных выше, признаков развивающегося ОНМК.

Самым значимым моментом в оказании первой помощи респонденты до обучения и после указывали, что больному необходимо придать удобное положение, обеспечив приток воздуха, вызвать скорую помощь и срочно доставить в больницу – 93,0 %→97,0 % ($p=0,054$). Наиболее важными изменениям в процессе информирования считаем тенденцию к уменьшению количества неправильных ответов в выборе методов оказания первой помощи. Количество респондентов, считающих возможным использовать медикаменты (аспирина, анальгина, валерьянки и пр.) снизилось с 25,7 % до 17,8 % ($p<0,05$). Нет необходимости наматывать на голову полотенце или прикладывать лед для снижения АД и головной боли – 49,6 %→26,5 % ($p<0,001$). Отказа от курения и употребления алкоголя как метода оказания первой помощи стойко придерживаются 21,7 %, что, по сути, является мерой профилактики, но никак не способом первой помощи.

Анализ полученных данных показывает, что наиболее правильным алгоритмом действий по оказанию первой помощи при первых признаках ОНМК будет: обеспечение удобного (физиологического) положения больного (здесь следует руководствоваться тем аспектом, если больной в сознании, его необходимо уложить с приподнятым изголовьем примерно на 30° (профилактика отека мозга), если больной находится без сознания – придать ему устойчивое боковое фиксированное положение, обеспечив тем самым проходимость дыхательных путей и доступ кислорода) и вызов скорой медицинской помощи. Такой алгоритм действий соответствует Приказу МЗСР № 477н от 04.05.2012 («о первой помощи...») и рекомендациям специалистов скорой медицинской помощи [7].

Важным аспектом в процессе обучения считаем донесение информации до населения о запрете использования любых медикаментов до прибытия бригад скорой медицинской помощи и постановки клинического диагноза.

Литература

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Успехи и проблемы российской кардиохирургии // *Здравоохранение*. – 2012. – № 3. – С. 24–33.
2. Инсульт: Руководство для врачей / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 400 с.
3. Неврология: национальное руководство + CD / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1040 с.
4. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 688 с.
5. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения: атлас исследований. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 152 с.
6. Прокаева Т.А., Жигаев Г.Ф., Прокаев Е.М., Рябов М.П., Николаев А.С. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговом инсульте (обзор литературы) // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2015, – №2(102), – С. 122-125.
7. Скорая медицинская помощь: национальное руководство / под ред. С.Ф. Багненко, М.Ш. Хубутия, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 265-271.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – М., 2009. – Т. 3. – С. 4–11.
9. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A (November 1, 1997) «Epidemiology of Stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996 : Incidence and 30-Day Case-Fatality Rate». *Stroke* 28 (11): 2180–2184.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-75-77>

ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Коломенцев С.В.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Вознюк И.А.^{1,3}, Кашаева Э.Р.³, Голохвастов С.Ю.¹,
Ильина О.А.¹, Какоулина Е.И.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

³НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Ежегодно в мире около 250 миллионов человек подвергаются внесердечным хирургическим операциям (Weiser T.G. et al., 2008). Около половины оперируемых пациентов относятся к группе старшего возраста, что увеличивает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Летальные исходы вследствие сердечно-сосудистых причин в ходе крупных внесердечных операций составляют 0,5-1,5%, а любые кардиальные осложнения – 2-3,5% (Poldermans D. et al., 2009). По сравнению с острым инфарктом миокарда, внутригоспитальный ишемический инсульт является менее изученным осложнением при внесердечных оперативных вмешательствах, но так же, как и инфаркт миокарда, может обесценивать благоприятные исходы оперативных вмешательств и значительно увеличивает процент летальности и инвалидизации. В отношении внутригоспитального инсульта у пациентов хирургического профиля в литературе большее распространение имеет термин «периоперационный инсульт». К периоперационному инсульту относят острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, развившееся во время или спустя 30 дней после оперативного вмешательства (Mashour G.A. et al., 2014).

Большинство литературных данных, касающихся инсультов в хирургическом стационаре, относятся к кардиохирургии, где частота развития инсульта составляет 2-10% в зависимости от типа операции (Цыган Н.В. с соавт., 2015). В отношении внесердечных и ненейрохирургических хирургических вмешательств, имеются данные о частоте периоперационных инсультов 0,08-0,7% в общей хирургии, 0,2-0,9% при выполнении ортопедических операций, 0,6-0,9% при хирургии легких и 0,8-3,0% при операциях на периферических артериях. При этом летальность достигает 18-26%. В недавнем анализе исходов внесердечных хирургических вмешательств у 523059 пациентов указывается более низкая частота периоперационных инсультов (0,1%). Однако развитие внутригоспитального ишемического инсульта было связано с 700%-ым увеличением периоперационной смертности и увеличением абсолютного риска неблагоприятного исхода на 20% (Рекомендации ESC/ESA 2014). По результатам наших исследований на долю неблагоприятного исхода при внутригоспитальном ишемическом инсульте (в общей когорте пациентов) приходится до 36,9% случаев (Коломенцев С.В. с соавт., 2019). По данным различных исследователей большинство периоперационных инсультов развивается во время послеоперационного периода (Ятрогенный инсульт: руководство для врачей, 2019).

Основой принятия решения о выборе тактики лечения периоперационного ишемического инсульта (эндоваскулярном вмешательстве, системном тромболитическом или консервативной терапии) является известное время его развития, нахождение пациента в рамках 4,5-часового «терапевтического» и/или 6-ти часового «хирургического» окна (при внутригоспитальном ишемическом инсульте в переднем циркуляторном бассейне) либо (в случае неизвестного точного времени дебюта инсульта) соответствие нейровизуализационной картины ишемического повреждения критериям отбора к реперфузионному лечению в соответствии с современным протоколом (Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол, 2019).

Основные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта в целом не отличаются от таковых в общей популяции. Возраст старше 70 лет, женский пол, атеросклероз каротидных артерий, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, курение и хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, почечная недостаточность (при уровне креатинина выше 176 мкмоль/л) являются известными и наиболее значимыми факторами риска периоперационного инсульта (Ятрогенный инсульт: руководство для врачей, 2019). В то время, как высокий индекс массы тела напротив ассоциируется со снижением риска инсульта (Рекомендации ESC/ESA 2014).

По данным Lee T.H. et al. (2009) скорректированный индекс (рис.) кардиальных рисков у пациентов некардиохирургического профиля может быть предиктором некардиальных, в т.ч. неврологических, осложнений, включая ишемический инсульт, однако их использование в качестве предикторов инсультов при общехирургических вмешательствах требует уточнения.

Большинство анестезиологических мероприятий уменьшают симпатическую активность, что приводит к уменьшению венозного возврата благодаря снижению тонуса венозных сосудов, вазодилатации и, в конечном итоге, к снижению артериального давления. Согласно рекомендациям ESC/ESA (2014 г.), не существует универсального «целевого уровня артериального давления» для определения интраоперационной гипотензии, однако процент снижения среднего артериального давления более 20% от исходного или эпизоды среднего артериального давления менее 60 мм рт. ст. общей продолжительностью более 30 мин ассоциированы со статистически

1. Оперативное вмешательство «высокого риска»
2. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе
3. Застойная сердечная недостаточность
4. Цереброваскулярная патология в анамнезе
5. Предоперационная терапия инсулином
6. Предоперационный уровень креатинина выше 176 ммоль/л

Наличие двух факторов или более говорит об имеющихся рисках у пациентов, подвергающихся обширным некардиохирургическим вмешательствам. Уровень периоперационного риска осложнений составляет 7% при наличии двух факторов и выше 11% при наличии более двух факторов риска.

Рис. Скорректированный индекс кардиальных рисков (цит. по Lee T.H. et al., 2009).

достоверным увеличением риска послеоперационных осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть. Продолжительность глубокого наркоза (значения биспектрального индекса менее 45) более 30 мин также приводила к увеличению частоты послеоперационных осложнений (Рекомендации ESC/ESA 2014).

Периоперационный период характеризуется активизацией адренергических систем, усилением протромботической активности, активацией тромбоцитов и редукцией фибринолитической активности (Hinterhuber G. et al., 2006). Наравне с длительной гипотензией приводит к снижению церебральной перфузии могут приводить периоперационная потеря крови, гиповолемия и дегидратация. Эти состояния особенно опасны в условиях несостоятельности коллатерального кровотока, нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, существующего окклюзирующего поражения артерий головы. Также гемодинамические нарушения на фоне локального атеротромбоза, наличие исходного поражения мелких внутричерепных артерий могут увеличивать риск тромбоэмболических нарушений за микроэмболии (Sedlaczek O. et al., 2005).

Манипуляции на шее и переразгибание шейного отдела позвоночника во время операции могут приводить к разрывам атеросклеротических бляшек в каротидных и вертебральных артериях или развитию артериальных диссекций. Также потенциальными вариантами эмболии являются жировая, воздушная или хрящевая. Важно помнить, что периоперационный инсульт может локализоваться не только в головном мозге. Ортопедические и спинальные вмешательства иногда осложняются спинальными инсультами, причиной которых могут служить так же, как и при мозговом инсульте, продолжительная гипотензия или эмболизация жировым детритом (Langmayr J.J. et al., 1996; Kim J.S. et al., 2003).

Таким образом, периоперационный ишемический инсульт, наряду с инфарктом миокарда, является одним из наиболее грозных нехирургических осложнений у пациентов после оперативных вмешательств. Периоперационный ишемический инсульт, как частный вариант внутригоспитального инсульта, наиболее часто развивается в послеоперационном периоде в большинстве случаев в результате тромбоэмболических осложнений и сопровождается высокой частотой неблагоприятных исходов. Информированность об особенностях факторов риска и патогенетических механизмах периоперационного ишемического инсульта позволит врачам всех специальностей оценивать индивидуальные риски пациентов и более эффективно профилактировать его развитие у пациентов хирургического профиля.

Литература

1. Коломенцев, С.В. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с внутригоспитальным ишемическим инсультом / С.В. Коломенцев, И.А. Вознюк, Т.В. Харитоновна [и др.] // Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 422.
2. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014 // Росс. кардиолог. журн. – 2015. – №015. – Т. 124, №8. – С. 7-66.
3. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. – М., 2019. – 80 с.
4. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган, Р.В. Андреев, А.С. Пелешок [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2015. – №2. – С. 198-203.
5. Ятрогенный инсульт: руководство для врачей / под ред. А. Цискаридзе, А. Линдгрена, А.И. Кукушки; пер. с англ. Е.А. Кольцовой; под ред. Л.В. Стаховской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 432 с.
6. Hinterhuber, G. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia / G. Hinterhuber, K. Buhler, H. Kittler [et al.] // Dermatol. Surg. – 2006. – Vol. 32, N5. – P. 632-639.
7. Kim, J.S. Perioperative stroke in the brain and spinal cord following an induced hypotension / J.S. Kim, S.B. Ko, H.E. Shin et al. // Yonsei Med. J. – 2003. – Vol. 44, N1. – P. 143-145.
8. Langmayr, J.J. Quadriplegia after lumbar disc surgery: A case report / J.J. Langmayr, M. Ortier, A. Obwegesser [et al.] // Spine. – 1996. – Vol. 21, N16. – P. 1932-1935.
9. Lee, T.H. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T.H. Lee, E.R. Marcantonio, C.M. Mangione [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, N10. – P. 1043-1049.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

10. Mashour, G.A. Perioperative Care of Patients at High Risk for Stroke during or after Non-Cardiac, Non-Neurologic Surgery: Consensus Statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care / G.A. Mashour, L.E. Moore, A.V. Lele et al. // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 26, N4. – P. 273-285.
11. Poldermans, D. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) / D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N22. – P. 2769-2812.
12. Sedlaczek, O. Impaired washout-embolism and ischemic stroke: Further examples and proof of concept / O. Sedlaczek, L. Caplan, M. Hennerici // *Cerebrovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 19, N6. – P. 396-401.
13. Weiser, T.G. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data / T.G. Weiser, S.E. Regenbogen, K.D. Thompson // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 139-144.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-78-80>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Колотева А.В., Кравцова С.В., Одинцова Г.В.

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. По данным ВОЗ, в мире около 60 миллионов человек страдают эпилепсией. Эпилепсия является одним из самых распространенных и одним из самых стигматизированных неврологических заболеваний [1].

Основной задачей лечения эпилепсии, как медикаментозного, так и хирургического, является контроль над приступами. Даже при доступности препаратов и оптимальной схеме фармакотерапии около 30 % пациентов не отвечают на лечение [2], что приводит к существенным неблагоприятным социальным и экономическим последствиям как для самих пациентов, так и для их семей. Согласно исследованиям, шанс достичь полного контроля над приступами при продолжении медикаментозной терапии составляет не более 8 % [3]. Хирургическое лечение у фармакорезистентных пациентов может обеспечить ремиссию эпилептических приступов при условии точной идентификации эпилептогенной зоны и полного ее удаления без клинически значимых неврологических последствий [4]. У фармакорезистентных пациентов прекращение приступов после хирургического лечения значительно улучшает качество жизни – профессиональную и социально бытовую адаптацию больных [1]. В настоящее время фармакорезистентная эпилепсия является показанием для прехирургического обследования и возможного хирургического вмешательства. [5]

Однако, по результатам исследований отмечается позднее направление пациентов на обследование для возможного нейрохирургического лечения, что связано с недостаточной осведомленностью неврологов-эпилептологов в регионах о нейрохирургических центрах России, осуществляющих хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии [6]. Исследованию особенностей фармакорезистентной эпилепсии во временном аспекте уделяется недостаточно внимания в научной литературе.

Цель исследования. Изучить особенности фармакорезистентной эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни пациентов с эпилепсией, прооперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2012 по 2017 годы. Критериями включения в исследование были верифицированный диагноз эпилепсии длительностью более 3 лет с верифицированной фармакорезистентностью, возраст старше 18 лет и проведенное в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова оперативное вмешательство. Критерий исключения: структурная туморозная эпилепсия.

Проведено когортное исследование клинико-демографических показателей среди пациентов нейрохирургического профиля с верифицированным диагнозом фармакорезистентной эпилепсии. Оценивались демографические характеристики в когорте и клинические характеристики эпилепсии: возраст дебюта, длительность течения эпилепсии, частота и тяжесть приступов, частота развития эпилептического статуса в анамнезе заболевания, локализация эпилептоформной активности. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.24 (разработчик – IBM Corporation).

Результаты. Среди пациентов с эпилепсией, прооперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2012 по 2017 год, были отобраны пациенты обоего пола, соответствовавшие критериям включения в исследование. Итоговая выборка включила в себя 91 историю болезни. 25,6 % пациентов (23 человека) проживали в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, остальные 74,4 % пациентов (68 человек) приехали на лечение из других регионов России и стран СНГ. Преобладали мужчины – 59,3 %, женщины составили 40,7 %. Возрастной диапазон в выборке составил от 19 до 65 лет, средний возраст обращения за нейрохирургической помощью составил 32±8 лет. Все пациенты страдали фокальной неконтролируемой фармакорезистентной эпилепсией – 100 %.

По возрасту дебюта заболевания отмечалось преобладание начала заболевания в детском и подростковом возрасте: дебют в детском возрасте – 39,6 % (36 человек), в подростковом периоде – 31,9 % (29 человек), 3 группа – дебют во взрослом возрасте (старше 18 лет) – 28,5 % (26 человек).

Средняя длительность эпилепсии в итоговой выборке – 19 лет. По продолжительности заболевания до поступления на нейрохирургическое лечение пациенты распределились следующим образом: 3-5 лет – 7 % (6 человек), 6-10 лет – 16 % (15 человек), 11-20 лет – 36 % (33 человека), более 20 лет фармакорезистентной эпилепсии с тяжелым течением – 41 % (37 пациентов).

При анализе течения эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля выявлено, что фокальные приступы наблюдались в 100 % случаев. Тенденция к доминированию билатеральных приступов (по старой классификации вторичногенерализованных) отмечена в 58 %, причем фокальные приступы без генерализации преобладали у пациентов с длительностью заболевания до 6 лет, при большей длительности эпилепсии доминировали фокальные приступы со вторичной генерализацией (рис.2).



Рис. 1. Распределение пациентов по длительности эпилепсии.

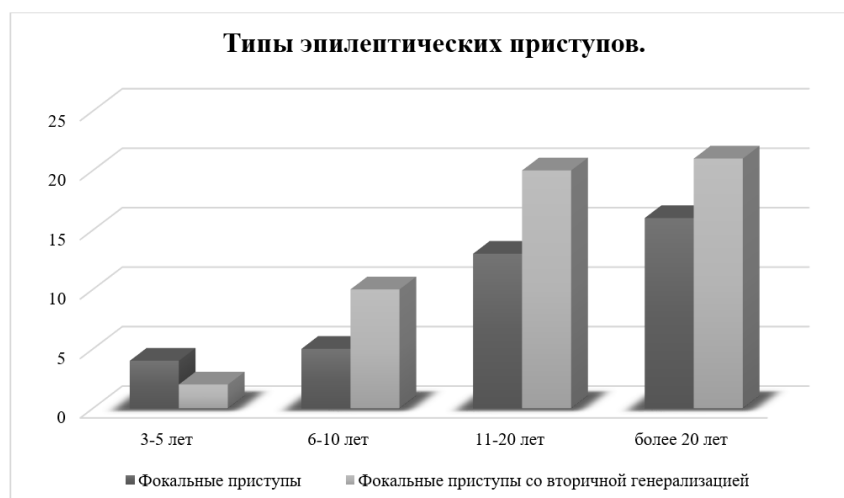


Рис. 2. Типы эпилептических приступов у пациентов отобранной группы.

* в случае, если у пациента отмечены и фокальные приступы, и фокальные приступы со вторичной генерализацией, оценка приступов проводилась по приступам больше влиявшим на качество жизни (приступы со вторичной генерализацией).

Склонность к серийному течению была у 37,4 % (34 человек). Эпилептический статус в анамнезе выявлен так же у 37,4 % (34 человек).

По результатам нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, ВЭМ, инвазивного мониторинга) в 44 % случаев очаг эпилептической активности был латерализован, в 13,2 % случаев очаг латерализован, но отмечено вовлечение в патологическую активность стволовых структур и в 42,8 % случаев (39 человек) эпилептоформная активность была выявлена билатерально. Именно у пациентов с длительностью заболевания 10 лет и более была отмечена тенденция к билатеральной патологической активности.

Обсуждение. Проведено ретроспективное когортное исследование для выявления особенностей клинического течения эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Анализ полученных данных показал, что для данной категории пациентов характерен длительный анамнез заболевания и позднее обращение за нейрохирургической помощью.

При оценке тяжести приступов выявлено, что с увеличением продолжительности эпилепсии утяжеляется течение приступов и их частота. Также выявлена тенденция к билатеральному распространению патологической эпилептоформной активности при длительности заболевания 10 и более лет.

Таким образом, для пациентов с эпилепсией нейрохирургического профиля характерно тяжелое длительное прогрессивное течение заболевания и низкая эффективность медикаментозного лечения. Позднее обращение

к хирургическому лечению остается актуальной проблемой по мнению многих исследователей как российских, так и зарубежных [2, 5]. Недостаточно информированы врачи-неврологи о проведенных клинических исследованиях по эффективности хирургического лечения по сравнению с информированностью о исследованиях эффективности антиэпилептических препаратов [3]. Тяжесть, частота и склонность к серийному течению приступов значительно влияют на качество жизни пациента и являются факторами частой травматизации и социальной дезадаптации пациента [7, 8].

Заключение. Длительность эпилепсии до поступления в нейрохирургический стационар является управляемым показателем и этот факт требует поиска решения проблемы более быстрого направления пациентов с фармакорезистентной эпилепсией для прехирургического обследования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта 18-013-00222.

Литература:

1. Гусев Е.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, В.В. Хаузер// Современная эпилептология. Материалы Международной конференции. Санкт-Петербург, 23–25 мая 2011 г. – 2011 – С.77–92.
2. Warf B. Surgery for epilepsy: the need for global acceptance and access. / B. Warf// Lancet Neurology – 2016 Aug – Т.15 №9 – С.898-899
3. Wiebe S. Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. / S. Wiebe, W. Blume, J. Girvin, M. Eliasziw // New England Journal of Medicine. – 2001 – Т.345 №5 – С.311-318
4. Spencer D.D. Invasive EEG in presurgical evaluation of epilepsy./ D.D. Spencer, D.K. Nguyen, A. Sivaraju // In: Shorvon S., Perucca E., Engel J. Jr., eds. The treatment of epilepsy. – 2015
5. Крылов В.В. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии / В.В. Крылов., А.Б. Гехт, И.С. Трифонов, А.В. Лебедев, И.Л. Каймовский, М.В. Синкин, Е.В. Григорьева, М.Н. Гришкина, Л.В. Шишкина, О.О. Кочеткова// Журн. неврологии и психиатрии. – 2016 – Т.9 №2 – С.13-18.
6. Арешкина И.Г. Анализ осведомленности врачей о хирургическом лечении фармакорезистентной эпилепсии / И.Г. Арешкина, Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.А. Народова // Журн. Доктор.Ру. – 2019 – №1 (156) – С. 6–9.
7. Одинцова Г.В. Неудовлетворительные исходы хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии: анализ причин и пути оптимизации лечения. / Г.В. Одинцова, М.В. Александров, А.Ю. Улитин, В.Г. Нездоровина, А.А. Чухловин, А.В. Колотева // Журн. Трансляционная медицина. – 2018 – Т.5, №4 – С. 60-68.
8. Одинцова Г.В. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля / Г.В. Одинцова, М.В. Александров, А.Ю. Улитин, А.В. Колотева // Журн. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018 – Т.10, №3 – С. 44-51.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-81-83>

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЕНСОРНЫХ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Брутян А.Г.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Заболевания, связанные с нарушением сознания: кома, вегетативное состояние и другие являются одной из важных областей использования методики исследования вызванных потенциалов (ВП) мозга. Бессознательное, ареактивное состояние пациента затрудняет определение сохранности сенсорных систем, возможности восстановления когнитивных функций, прогноза выраженности неврологического дефицита. Причиной отсутствия реактивности могут служить как необратимые структурные повреждения мозга, так и снижение уровня сознания, вызванное метаболическими или психогенными нарушениями. ВП являются нейрофизиологическим, инструментальным методом, позволяющим объективно, в том числе количественно оценить сохранность афферентации и тем самым дает представление о способности пациента к восприятию зрительных и болевых стимулов, речевых команд и возможности отвечать на них.

К преимуществам метода относят также возможность топической диагностики поражения нервной системы с выявлением нарушения афферентации на различных уровнях, оценку сохранности стволовых структур, сенсорной коры, состояния активирующих систем. Исследование когнитивных ВП дает возможность выявить сохранность высших корковых функций. Параметры ВП могут быть использованы для определения прогноза у пациентов, находящихся в состоянии комы и вегетативного состояния [3, 4].

Цель. Оценить значение метода ВП в исследовании сенсорных и когнитивных функций, а также их прогностическую значимость у больных, находящихся в ареактивном состоянии.

Материалы и методы. Методом ВП обследовано 126 пациентов, находившихся в том или ином состоянии измененного сознания: из них 10 человек в состоянии сопора, 45 пациентов в состоянии комы, 47 – в вегетативном состоянии (ВС), 11 – в состоянии с минимальным уровнем сознания, 11 человек с синдромом Locked-in. Большинству пациентов выполнено исследование мультимодальных ВП (МВП), включавших в себя зрительные ВП на светодиодную вспышку (ЗВП), соматосенсорные (ССВП); акустические стволовые (АСВП) и когнитивные ВП (Р300). Исследование ВП проводилось по стандартным методикам, описанным в литературе [1, 2].

Результаты. В оценке результатов зрительных ВП на первый план выходит наличие корковых ответов, регистрирующихся в затылочных отведениях, свидетельствующее о сохранности проведения афферентации по зрительным нервам и собственно первичной зрительной коры. Наличие корковых ответов говорит о возможности восприятия пациентом зрительных стимулов и имеет позитивное прогностическое значение. ЗВП сохранены у пациентов с психогенными и метаболическими нарушениями, у больных с Locked-in синдромом, в большинстве случаев отсутствуют у пациентов в ВС (таблица 1). Симметричное отсутствие корковых ответов характерно для постаноксической энцефалопатии. Межполушарная асимметрия ЗВП встречается чаще при травматическом поражении глаза или зрительного нерва. Межполушарные асимметрии выявляются при наличии очаговых изменений в одном из полушарий и являются прогностическим критерием развития гемианопсии.

При исследовании соматосенсорных ВП также в первую очередь оценивается сохранность корковых ответов в проекции постцентральной извилины. Корковые ответы не изменяются при отсутствии структурных повреждений в мозге. Отсутствие ответов является прогностически неблагоприятным признаком. У пациентов в персистирующем вегетативном состоянии (ПВС) корковые ССВП с обеих сторон отсутствуют в 74 % случаев (таблица 1).

Исследование АСВП в оценке функции слухового анализатора позволяет исключить поражение улитки и слуховых нервов, выявить возможные нарушения проведения на уровне ствола. Полное отсутствие ответов предполагает наличие сенсорного дефицита, связанного с поражением на периферическом уровне и не позволяет оценить сохранность проведения слуховой афферентации в центральной нервной системе. В этом случае исследование АСВП помогает более адекватно оценить отсутствие реакции пациента на звуковые стимулы.

Когнитивные вызванные потенциалы (методика Р300) проводятся в условиях восприятия чередующихся в случайной последовательности слуховых стимулов двух отличающихся тональностей, один из которых встречается реже и является значимым. В норме на значимый стимул регистрируется когнитивный комплекс, генерация которого связана с восприятием стимулов, их дифференцировкой, удержанием в памяти образа стимула и принятием решения о выполнении действий, связанных со стимулом. Учитывая, что исследование Р300 у больных в ареактивном состоянии выполняется в условиях пассивного восприятия, имеются некоторые ограничения в проведении и интерпретации результатов данного исследования. Достоверным можно считать наличие когнитивного комплекса только при воспроизведении ответа в повторных сериях усреднений. У больных находящихся в коме и ПВС когнитивный комплекс как правило отсутствует. У пациентов с более высоким уровнем сознания пик Р3 может регистрироваться с увеличенной латентностью и сниженной амплитудой (таблица 1, 2). Помимо когнитивного комплекса при методике Р300 регистрируется V волна – сенсорный ответ, отражающий сохранность слуховой афферентации.

Таблица 1.

Частота изменения параметров МВП в группе больных с ПВС

Степень нарушения параметров ВП	Модальность ВП			
	ЗВП	АСВП	ССВП	Р300
Сохранность	12 %	64 %	11 %	7 %
Частичная сохранность с нарушенными параметрами	16 %	36 %	16 %	7 %
Отсутствие ответов	72 %	0	74 %	86 %

Таблица 2.

Изменения мультимодальных ВП при различных нарушениях сознания.

Уровень сознания	Диагностические критерии ВП
Locked-in syndrome (синдром изоляции)	Сохранность корковых ЗВП, ССВП. Нарушение АСВП и стволовых компонент ССВП.
Кататония	Сохранность параметров ЗВП, АСВП и ССВП. Нарушение Р300 с пролонгацией латентности и снижением амплитуды пика Р3.
МСС – состояние с минимальным уровнем сознания	Частичная сохранность корковых компонент ЗВП и ССВП, наличие разряда последствия в ЗВП на вспышку. АСВП сохранены. Возможна частичная сохранность когнитивного комплекса Р300 с увеличением его латентности и снижением амплитуды.
ПВС – персистирующее вегетативное состояние.	Отсутствие корковых компонент ЗВП и ССВП. АСВП сохранены. Компоненты Р300, как правило, отчетливо не идентифицируются.
Кома	ЗВП, ССВП отсутствие или нарушение параметров корковых ЗВП и ССВП, частичная сохранность стволовых АСВП.
Смерть мозга	Отсутствие как корковых, так и стволовых компонентов МВП. Возможна сохранность периферических и спинальных компонент.

В таблице 2 отражены наиболее характерное сочетание изменения параметров ВП при проведении мультимодального исследования.

Благоприятными признаками, для восстановления сознания по данным МВП является наличие корковых компонентов зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов, а также когнитивного комплекса, хотя бы в редуцированной форме. Отсутствие таковых, соответственно, является неблагоприятным признаком. Следует отметить, что благоприятные признаки по мнению многих авторов менее надежны с точки зрения прогноза, чем неблагоприятные [5].

В качестве примера приведем обследование МВП у больной *Ф. 31 года*. Из анамнеза известно, что у больной во время проведения биопсии печени отмечена остановка сердца, проводились реанимационные мероприятия. Показанием для обследования явилось длительное пребывание больной в состоянии postanоксической комы, возможное формирование ВС. При исследовании зрительных ВП (рис. 1) как при стимуляции левого, так и правого глаза регистрируются ретинографические компоненты с латентностью около 50 мс. Обращает внимание отсутствие корковых ответов в затылочной коре и признаков неспецифической активации в центральных отделах (область предполагаемой регистрации ответов на рисунке указана овалом).

При стимуляции срединных нервов на ССВП с обеих сторон отсутствуют корковые компоненты, сохранены пики спинально-стволового уровня и периферические ответы от плечевых сплетений. По данным АСВП регистрируются все основные компоненты, что говорит о сохранности проведения слуховой афферентации по слуховым нервам и на стволовом уровне. Однако отсутствие сенсорной составляющей, то есть корковых ответов на длиннотентных слуховых ВП, регистрирующихся на незначимый стимул по методике Р300, свидетельствует о нарушении восприятия слуховых стимулов. Регистрируется сомнительный ответ на значимый стимул, который с учетом отсутствия сенсорной составляющей, более вероятно является глазодвигательным артефактом. Полученные результаты говорят о наличии грубого сенсорного дефицита во всех исследованных модальностях с диффузным поражением коры, включающим в том числе корковое представительство зрительного, соматосенсорного и слухового анализаторов. Полученные нейрофизиологические данные коррелируют с отсутствием реактивности пациентки на внешние раздражители и характерны для больных находящих в персистирующем вегетативном состоянии.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

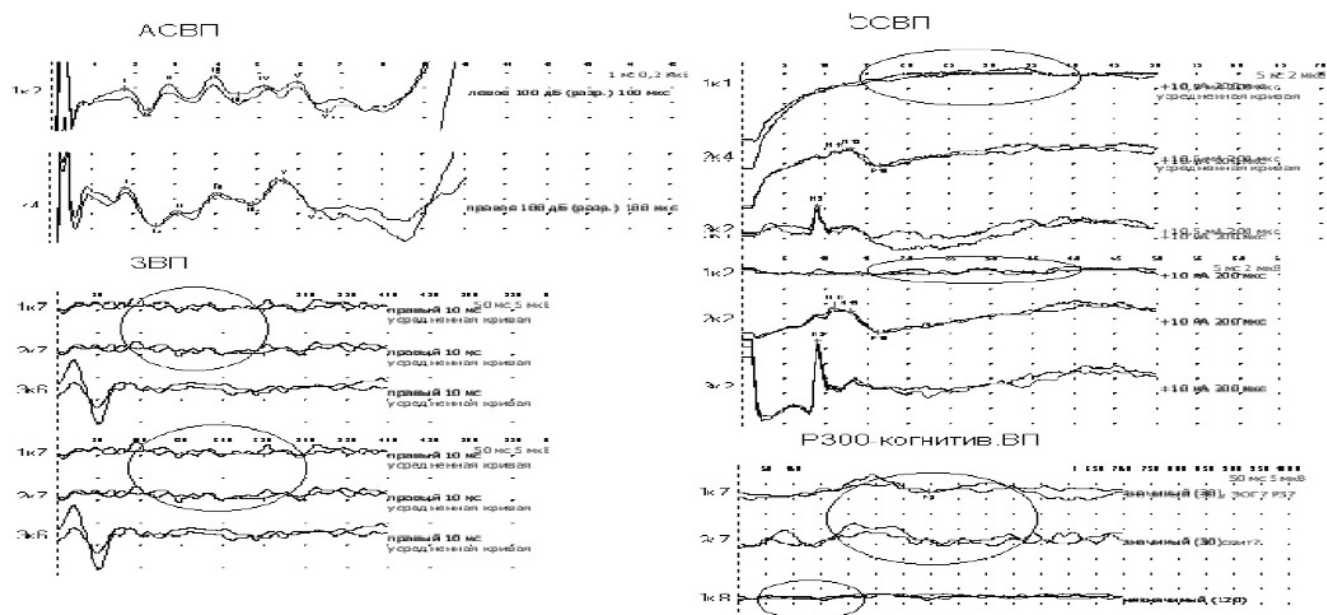


Рис. 1. Пример ВП разных модальностей у больной Ф. 31 года, находящейся в персистирующем вегетативном состоянии.

Заключение. Метод мультимодальных ВП вносит важный вклад в анализ патофизиологии нарушения сознания. Методика имеет высокую информативность, чувствительность и специфичность. МВП позволяют не только оценить степень сенсорного дефицита и тем самым дополнить клиническую картину и более адекватно интерпретировать некоторые клинические симптомы, показана также прогностическая значимость параметров ВП.

Литература.

1. Гнездицкий В.В, Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново: «ПресСто», 2011., 532с.
2. Гнездицкий В.В. Пирадов М.А. Нейрофизиология комы и нарушения сознания. Иваново. «ПресСто», 2015: 528с
3. Попова Л.М., Мусатова М.В., Коршунова Т.С., Гулевская Т.С., Сахарова А.В. Мозговой кровоток, метаболизм и морфология мозга в постреанимационном периоде после остановки сердца. // Анестезиология и реаниматология, 1980, с. 42-47.
4. Юдельсон Я.Б., Юрьева Ю.В. Вегетативное состояние. Смоленск, СМГА, 2002, 90с
5. Guerit J.M , de Tourchaninoff M., Soveges L., Mahieu P. The prognostic value of three –modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. Neurophysiol. Clin., 1993, 23:209-226.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-84-85>

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Чететкин А.О., Танащян М.М.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Цереброваскулярные заболевания продолжают занимать одно из первых мест среди причин смертности и инвалидизации населения [4]. Уменьшение бремени от этой группы заболеваний невозможно без совершенствования методов первичной профилактики, которые базируются, прежде всего, на концепции факторов риска (ФР). Одним из таких ФР, который редко упоминается в профилактических рекомендациях, но при этом имеет значительную распространенность и прогностическую значимость в отношении риска развития инсульта, являются гипертонические кризы (ГК). Традиционно, наибольшее внимание исследователей направлено на их роль ГК в качестве непосредственного фактора развития острой церебральной патологии. В тоже время общий риск развития инсульта в течение года у лиц, перенесших тяжелый гипертонический криз, составляет 4,9 % (4,12 % ишемический; 0,81 % геморрагический) [6], что сопоставимо с риском после транзиторной ишемической атаки. При 10-летнем проспективном наблюдении за мужчинами, страдающими артериальной гипертонией (возраст начала наблюдения $50 \pm 3,5$), развитие инсультов ассоциировалось с наличием церебральных гипертонических кризов в анамнезе в 50 % случаев, при смешанных кризах – в 31 %, кризы отсутствовали только у 22 % [2]. По данным регистров инсульта, за 1-2 года до инсульта, ГК были у 50-65 % лиц, перенесших впоследствии острое нарушение мозгового кровообращения [1].

Распространенность ГК изучена мало, что обусловлено отсутствием общепринятой воспроизводимой методики их диагностики и регистрации.

По данным анализа работы бригад скорой медицинской помощи, заболеваемость ГК в крупных городах РФ составляет от 300 до 600 случаев на 100 тыс. населения в год [3]. В США частота госпитализаций в связи с ГК составляет 100-110 на 100 тыс. населения в год [5]. Ряд авторов считает, что в течение жизни гипертонический криз переносят 1-2 % лиц с артериальной гипертонией [7, 8]. ГК далеко не всегда требуют госпитализации и зачастую купируются на дому. Таким образом, их распространенность может быть значительно недооценена.

Цель: определить основные эпидемиологические характеристики гипертонических кризов в открытой популяции лиц трудоспособного возраста и изучить возможные ассоциации кризового течения артериальной гипертонии с начальными клинико-инструментальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. С целью разработки подходов к более полному определению эпидемиологических характеристик ГК в лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ НЦН была разработана методика выявления ГК в анамнезе в условиях скрининга открытой популяции. С 1985 г. в нескольких эпидемиологических исследованиях успешно использовалось следующее определение: ГК – случаи дополнительного повышения АД с ухудшением состояния больного, потребовавшие постельного режима и обращения в скорую медицинскую помощь. Исключаются эпизоды с повышением АД, без клинической симптоматики; выявленные случайно при измерении АД; с умеренным ухудшением состояния пациента, позволившим ему самостоятельно обратиться за медицинской помощью в ЛПУ; случаи самостоятельного купирования приступа с помощью дополнительного приема таблетированных форм антигипертензивных препаратов.

Данные об эпидемиологических характеристиках ГК были получены в рамках скринингов открытой популяции: 726 человек 35-64 лет (383 мужчины и 343 женщины, средний возраст $49,5 \pm 9,3$) и 415 человек в возрасте 40-59 лет (145 мужчин и 270 женщин, 49 ± 5 лет). Кроме распространенности ГК также определялись их индивидуальная частота (единичные – реже 1 раза в год, редкие – 1-2 р/г, частые ≥ 3 р/г), тяжесть (по критериям ФГБНУ НЦН) и ассоциации с характеристиками АГ (степенью, регулярностью терапии).

Клинико-инструментальные особенности кризового течения АГ изучались в когортном исследовании 109 пациентов (48 мужчин и 61 женщина, $57,4 \pm 5,8$ лет) с неосложненным течением.

Результаты. В изучаемой популяции АГ была выявлена в 45 % (95 %ДИ, 41-51), среди мужчин – в 48 % (40,2-55,9), среди женщин – 45 % (38,4-51,6). Преобладали 1 и 2 степени АГ. Средняя давность выявления (длительность наличия) АГ у лиц с ГК была выше ($12,9 \pm 6,9$ лет) по сравнению с группой АГ без ГК ($6,8 \pm 1,6$ лет, $p=0,0003$). Возраст выявления АГ с кризовым течением – ниже, $44,3 \pm 11,0$ лет и $50,3 \pm 9,0$ соответственно, $p=0,003$. Общая распространенность ГК в анамнезе составила 11,8 % (9-15,2), при этом среди мужчин – 8,8 % (5,4-14) и среди женщин – 13,8 % (10-18,7). Расчет распространенности ГК не в популяции в целом, а только среди лиц с АГ позволяет судить о частоте кризового течения АГ, которая составила 25-30 %. Анализ частоты ГК в подгруппах по среднему уровню АД показал наибольшую распространенность кризового течения (37 %) на фоне высокого нормального АД (130-139/85-89). Не было выявлено различий по основным параметрам суточного мониторинга АД. Однако «овердиперы» САД были выявлены только среди пациентов с гипертоническими кризами. Средний возраст развития первого ГК составил $51,7 \pm 8,8$ лет и не различался у мужчин и у женщин. В 65 % случаев ГК в течение жизни были повторными: в 68 % реже 1 раза в год, в 18 % – 1-2 раза в год и в 14 % – более частыми. По степени тяжести

преобладали легкие ГК (54 %), при которых состояние нормализовалось в течение суток. Средней степени тяжести ГК выявлены в 31 % наблюдений (нормализация состояния в течение нескольких дней). Тяжелые, некупированные в домашних условиях и потребовавшие госпитализации выявлялись в 15,4 %.

Анализ возможных ассоциаций наличия кризового течения АГ с характером АГТ не выявил статистически значимых закономерностей, хотя наличие ГК, вероятно, способствовало проведению более длительной АГТ. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) была диагностирована в 18 % наблюдений в группе АГ с ГК и статистически значимо реже на фоне АГ без ГК – 5,8 %, $p < 0,001$. В тоже время ДЭ II стадии значительно чаще встречалась у лиц на фоне кризового течения АГ (29 %) по сравнению со стабильной АГ (5,7 %). Для ДЭ I стадии подобной зависимости выявлено не было (4,8 % и 4 %, соответственно). По данным нейропсихологического тестирования не было разницы в частоте и степени выраженности нарушений памяти или внимания, которые встречались в 45 % и 51 % наблюдений при кризовом течении АГ и в 42 % и 58 % при АГ без ГК. Депрессивные расстройства встречались примерно с одинаковой частотой независимо от наличия ГК в анамнезе 20–22 %. Тревожность чаще выявлялась у лиц с ГК (37 %) однако различия с группой АГ без ГК (27 %) были статистически незначимы. В тоже время снижение качества жизни при кризовом течении АГ выявлено в 92 % наблюдений, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем при отсутствии ГК (70 %). АГ и с ГК ассоциировалась с более выраженными проявлениями синдрома вегетативной дистонии – среднее число баллов по вопроснику СВД составило $45,8 \pm 19,5$ и $36,6 \pm 20,1$, соответственно ($p = 0,02$). Изучались субклинические изменения в органах-мишенях АГ, которые являются с одной стороны факторами риска цереброваскулярной патологии, а с другой – непосредственным проявлением ангиопатии и поражения вещества головного мозга. Статистически значимые изменения были выявлены только в виде более частого уплотнения стенок аорты по данным эхокардиографии и более частых деформации сонных артерий.

Обсуждение. Распространенность ГК по данным анамнеза с использованием методики ФГБНУ НЦН составила около 12 % или 12000 на 100 тыс. населения. Этот показатель нельзя напрямую сравнивать с данными литературы приведенными выше, т.к. большинство исследователей регистрировало только тяжелые ГК, потребовавшие госпитализации. Однако, если для сравнения взять только тяжелые ГК, выявленные примерно у каждого 6-го обследованного, то полученные данные (2 % или 2000 на 100 тыс. населения) совпадут с оценками зарубежных авторов [7, 8]. В тоже время оценки распространенности ГК по данным работы служб неотложной помощи [3] представляются заниженными в 10 и более раз, даже без учета ГК средней и легкой тяжести. Наличие ГК только у 25-30 % лиц с АГ позволяет предположить, что у них имеются определенные особенности, из которых были выявлены: более раннее начало и более продолжительное наличие АГ. Связи со степенью повышения АД выявлено не было, однако, были выявлены признаки склонности к лабильному течению – наличие паттерна «овердипперов» по систолическому АД, а также наибольшая частота ГК у лиц с «высоким нормальным» АД. В целом анализ клинико-инструментальных изменений со стороны центральной нервной системы не выявил заметного влияния ГК на состояние когнитивных функций и вещества головного мозга. В тоже время среди лиц с ГК было выявлено более значительное снижение качества жизни и увеличение частоты субъективных расстройств

Несмотря на то, что при изучении самых распространенных форм ГК (редких, легкой и средней тяжести) не было выявлено ассоциаций со стойкими морфологическими изменениями органов мишеней, признаки функциональных расстройств при этом встречались статистически значимо чаще.

Заключение. Представляется целесообразным более активное выявление ГК в анамнезе, т.к. это позволяет выделить лиц с повышенным риском развития цереброваскулярной патологии, а также тех, кому требуется большее внимание в процессе подбора антигипертензивной терапии и достижения стойкого контроля уровня АД.

Литература

1. Варакин, Ю.Я. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии / Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* — 2014. — Т.8, № 2. — С. 16-21.
2. Варакин, Ю.Я. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции / Ю.Я. Варакин, Г.В. Горностаева, Л.С. Манвелов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2012. — Т.6, № 1. — С. 6-13.
3. Гапонова, Н.И. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005-2009 гг. / Н.И. Гапонова, Н.Ф. Плавунов, В.Л. Бараташвили // *Кардиология*. — 2011. — Т.51, № 2. — С. 40-44.
4. Feigin, V.L. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi et al. // *Lancet Neurol*. — 2016. — Vol.15, №9. — P. 913-24.
5. Janke, A.T. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013 / A.T. Janke, C.D. McNaughton, A.M. Brody et al // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol.5, №12. — P.102-105.
6. Lerario, M.P. Risk of Stroke After the International Classification of Diseases-Ninth Revision Discharge Code Diagnosis of Hypertensive Encephalopathy / M.P. Lerario, A.E. Merkler, G. Gialdini // *Stroke*. — 2016. — Vol.47, №2. — P. 372-375.
7. Manning, L. Control of blood pressure in hypertensive neurological emergencies / L. Manning, T.G. Robinson, C.S. Anderson // *Curr Hypertens Rep*. — 2014. — Vol.16, №6. — P. 436.
8. Papadopoulos, D.P. Hypertension crisis / D.P. Papadopoulos, I. Mourouzis, C. Thomopoulos // *Blood Press*. — 2010. — Vol.19, №6. — P. 328-36.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-86-88>

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И ГИПЕРТЕНЗИЯ ПОКОЯ ПРИ СИНУКЛЕИНОПАТИЯХ

Литвиненко И.В., Дынин П.С.

ВмедА им. С.М. Кирова им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

К сердечно-сосудистым нарушениям нейрогенной природы при синуклеинопатиях (СП) относятся ортостатическая гипотензия (ОГ) и гипертензия покоя (ГП). Второе из них проявляет себя преимущественно в ночное время – ночная гипертензия покоя (НГП). Критериями ОГ при болезни Паркинсона (БП) и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) являются падение систолического АД на 20 мм рт. ст. и более и/или падение диастолического АД на 10 мм рт. ст. и более при переходе из положения тела лежа в положение тела стоя в течение трех минут после нахождения пациента в положении стоя. Для мультисистемной атрофии (МСА) критерии ОГ строже: падение систолического давления на 30 мм рт. ст. и более, а диастолического на 15 мм рт. ст. и более в положении стоя. ОГ может возникать сидя и стоя. Логично, что проявления её уменьшаются или полностью исчезают в положении лежа. ГП и НГП представляют собой повышение АД в покое (положение лежа) Такие нарушения проявляются на более поздних этапах заболевания и чаще беспокоят пациентов в ночное время.

Несистематический и плохо контролируемый прием лекарств, влияющих на АД, повышенное употребление алкоголя и сахара – факторы развития ОГ. Также необходимо учитывать возможные сопутствующие заболевания, проявлениями которых является изменение АД.

Нейрогенная ОГ характеризуется отсутствием изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении стоя. Патогенетически при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви происходит изменение нагрузки на барорецепторы в положении стоя за счет периферического накопления α -синуклеина и уменьшения влияния норадреналина на сосудистую стенку.

В отличие от БП и ДТЛ, при МСА происходят преимущественно выраженные дегенеративные изменения в головном мозге, в частности области голубого пятна и дисбалансу работы норадреналин-вазопрессинового механизма.

При переходе обратно в лежачее или сидячее положение симптомы ОГ, как правило, исчезают в силу того, что церебральный кровоток восстанавливается до уровня выше нижней границы церебральной ауторегуляции. Важно, что пластичность физиологических процессов головного мозга позволяет выработать адаптивную способность ауторегуляторных механизмов головного мозга. За счет этого, пациенты с нейрогенной ОГ в большинстве случаев способны переносить выраженные колебания АД оставаться в сознании. Такая степень перепадов АД, как при хронической ОГ, у здоровых субъектов в подавляющем большинстве случаев приводит к синкопальному состоянию.

В отличие от синкопальных состояний вазовагальной природы нейрогенно обусловленная потеря сознания происходит без других вегетативных проявлений, таких как повышенная потливость, тошнота или дискомфорт в животе и, как было указано ранее, не сопровождаются увеличением ЧСС. При возвращении в положение лежа на спине быстро происходит полное восстановление сознания. Иногда пациенты могут и не воспринимать объективно случившийся эпизод утраты сознания. Тяжесть проявлений ОГ может варьировать в различные дни и даже часы. Временем наибольшего «риска», как правило, являются утренние часы, так как симптомы ОГ усугубляются снижением внутрисосудистого объема в ночное время. Частое употребление избыточного количества высокоуглеводной пищи и последующее увеличение выработки инсулина способствует расширению сосудистой стенки и развитию постпрандиальной гипотензии – падению АД в течение 2 часов после еды.

Основными жалобами при ОГ чаще всего являются нечеткость зрения, наличие «плавающих включений», головокружение, шаткость при ходьбе, ощущение общей слабости, иногда эйфоричности, вплоть до нарушения восприятия собственного тела. Диагностически значимым является нарастание слабости, «потемнение» перед глазами, шаткость при ходьбе которые возникают после принятия положения стоя (иногда – сидя) после изменения положения тела. Менее частыми и специфичными симптомами являются ощущение постоянной усталости, снижение концентрации внимания и памяти, разлитая головная боль, одышка, ощущение постоянного мышечного напряжения, боли в затылочной и шейно-воротниковой областях («симптом вешалки»), эпизодов боли за грудиной, онемения верхних или нижних конечностей, кратковременные нарушения слухового восприятия.

Трудность диагностики вегетативной недостаточности сердечно-сосудистой системы при СП часто бывает сопряжена с отсутствием диагностированной СП и, соответственно, с незнанием специалиста о нейрогенной природе нарушений. Часто таким пациентам назначается антигипертензивная терапия препаратами, влияющими на ночную коррекцию АД, в частности блокаторами «медленных» кальциевых каналов, особенность действия которых может потенцировать развитие ОГ в данном случае. Дальнейшая коррекция терапии без учета возможной синуклеин-ассоциированной вегетативной недостаточности, как причины развития нестабильности АД, может усугублять выраженность проявлений симптомокомплекса. Также последующее возможное формирование резистентности к терапии может приводить к развитию трудноконтролируемых эпизодов

повышения и понижения АД в экстремальном интервале. В таких случаях нейрогенная ОГ может являться причиной падений и синкоп, а ночная гипертензия покоя может приводить к выраженным патоморфологическим и патофизиологическим полиорганным изменениям и, как следствие, хронической недостаточности того или иного органа (чаще сердца). В этой связи при подозрении на наличие бессимптомной нейрогенной ОГ и нейрогенно ассоциированной гипертензией видится целесообразным как минимум исследование уровня норадреналина плазмы крови и проведение ортоклиностагической пробы. Необходимо учитывать также, что симптомы сердечно-сосудистой недостаточности при СП, обусловленные патологическим накоплением α -синуклеина, могут быть неспецифичными и проявляться лишь усталостью, снижением концентрации внимания, эпизодами общей слабости, головной боли. В ряде случаев, особенно на развернутых стадиях заболевания и прогрессировании моторного дефицита, симптомы могут нервно быть отнесены к феномену «выключения» на фоне противопаркинсонической терапии, что подчеркивает важность широкого спектра диагностического поиска эквивалента того или иного симптома.

В большинстве случаев ГП и НГП протекают бессимптомно или характеризуется неспецифическими жалобами (головная боль, общая слабость). Наиболее благоприятным патологическим компонентом НГП является увеличение натрийуреза, что способствует развитию никтурии, нарушению сна, истощению внутрисосудистого объема в течение ночи и увеличению проявлений ОГ в утренние часы. Бессистемный прием антигипертензивных препаратов усиливает НГП. В свою очередь последствиями НГП могут быть кардио- и невровазкулярные заболевания.

Основным проявлением ГП является выраженное повышение АД в положении лежа, преимущественно в ночное время суток – НГП. В соответствии с описанными наблюдениями, ГП и НГП развиваются приблизительно в половине случаев наличия ОГ. Согласно критериям 2018 г. у пациентов с доказанным наличием нейрогенной ОГ, нейрогенная ГП определяется как уровень систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., измеренного после как минимум после 5 минут отдыха в положении лежа на спине.

Препараты и способы лечения нейрогенной ОГ могут приводить к дебюту или усугублению проявлений нейрогенной ГП. Таким образом амплитуда изменения АД в дневное и ночное время увеличивается при неконтролируемом использовании антигипер- и антигипотензивных средств. Однако нейрогенная ГП способна развиваться вне связи с приемом препаратов, что подтверждает мультифакториальность развития данного нарушения, включая барорефлекторную недостаточность, нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и денервационные изменения на уровне вазоадренорецепторов из-за нарушения симпатической передачи.

С учетом особенностей влияния различных продуктов питания на уровень АД, одним из важнейших аспектов немедикаментозной коррекции является **диета** со снижением употребления кофеина и алкоголя, бутылочные соки, газированные напитки, продуктов богатых углеводами с высоким гликемическим индексом. Влияние на ОГ осуществляется за счет увеличения потребления жидкости до 2-2,5 л воды в день. При отсутствии противопоказаний возможно рекомендовать увеличение употребления соли (+1-2 чайные ложки в день) или употребление таблетированной соли. Наряду с коррекцией приема и состава пищи целесообразно обратить пристальное внимание пациента на режим дня и физической активности. Нежелательным является посещение бани, сауны. При посещении бассейна необходимо соблюдать осторожность при выходе из бассейна из-за острого и хронического изменения тонуса сосудов. Важнейшим является соблюдение осторожности после приема пищи (в течение двух часов) в связи с возможным риском развития постпрандиальной гипотензии. Физические упражнения следует выполнять в сидячем или лежащем положении. Это позволяет избежать «порочного круга» ОГ. Увеличение физической активности необходимо производить под контролем специалистов (невролога, кардиолога, врача ЛФК). Примерами упражнений, выполняемых в горизонтальном или сидячем положении могут быть имитация езды на велосипеде, гребли на лодке и т.п. Профилактикой развития нейрогенной ГП может быть строгое ограничение пребывания в горизонтальном положении в дневное время.

Возможно использование компрессионного трикотажа и абдоминальных бандажей. При выраженных ортостатических проявлениях рекомендовано ношение чулок с высокой талией с уровнем венозной компрессии 10-15 мм рт.ст. При нарушениях движения в нижних конечностях возможно использование абдоминального бандажа с уровнем венозной компрессии до 40 мм рт.ст.

Также для профилактики ночной ГП наклон головного конца кровати целесообразно производить до угла 30 градусов. Интересной является возможность использования провокационных факторов ОГ для снижения ночного натрийуреза и профилактики ночной нейрогенной гипертензии покоя: употребление на ночь закусок, содержащих углеводы, небольшого количества алкоголя (при отсутствии противопоказаний).

Немаловажным является информирование пациента о рисках в ночное время (ночная нейрогенная гипертензия покоя, подъем с кровати в ночное время, использование препаратов для лечения сопутствующих заболеваний и др.).

Медикаментозное лечение. Основными целями медикаментозного лечения нейрогенной ОГ являются увеличение периферического сосудистого сопротивления с помощью препаратов с вазопрессорной активностью (возможно использовать мидодрин или доксидопу) и расширение внутрисосудистого объема (используется синтетический минералокортикоид флудрокортизон). Описан положительный эффект пиридостигмина, эритропозина, атмоксетина.

Тактика лечения нейрогенной ОГ должна быть индивидуальной. На сегодняшний день нет данных о большей эффективности при начальном выборе одного или другого препарата. Возможна монотерапия или совместное применение препаратов. Строго нежелателен прием препаратов с вазопрессорным эффектом перед сном. Коррекция немедикаментозных методов лечения должна производиться в зависимости от реакции пациента на препараты.

Медикаментозное лечение нейрогенной ГП предполагает использование антигипертензивных препаратов, таких как каптоприл, небиволол, клонидин, гидралазин, лозартан в вечернее время под контролем АД. На ночь возможно использование нитроглицеринового пластыря.

Таким образом, проблема диагностики и лечения нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений является комплексной, требует дальнейшего исследования и оптимизации алгоритмов оценки диагностических, лечебных мероприятий при наличии данного симптомокомплекса.

Литература

1. Jellinger K.A., Wenning G.K. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J. Neural Transm.* 2016 Jun;123(6): P. 555-572. doi: 10.1007/s00702-016-1545-2.
2. Low P.A., Tomalia V.A. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *Journal of clinical neurology*, 2015, 11(3), P. 220–226. doi:10.3988/jcn.2015.11.3.220.
3. Palma J-A., Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Mov Disord Clin Pract.* 2017 May-Jun;4(3): P. 298-308. doi: 10.1002/mdc3.12478.
4. Palma J-A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and other synucleinopathies: introduction to the series. *Mov Disord.* 2018; 33: P. 347–348. doi: 10.1002/mds.27347.
5. Ma L.Y., Liu G.L., Wang D.X. et al. Alpha-Synuclein in Peripheral Tissues in Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2019 Feb 20;10(2): P. 812-823. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00383.
6. Espay A.J., LeWitt P.A., Hauser R.A. et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *The Lancet Neurology.* *Lancet Neurol.* 2016 Aug;15(9): P. 954-966. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30079-5.
7. Palma J.-A., Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33(3):372–390. doi:10.1002/mds.27344.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-89-95>

ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ И ДРУГИЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Литвиненко И.В.¹, Красаков И.В.^{1,2}, Сахаровская А.А.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России,

³ГБ № 40, Санкт-Петербург

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2].

Хроническое медленно прогрессирующее течение процесса при этом заболевании может меняться с развитием острой декомпенсации БП – внезапного нарастания симптомов паркинсонизма, сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 часов, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии [3]. Данное расстройство развивается у 0,3-1 % больных БП ежегодно, а в 10 % случаев приводит к летальному исходу.

Основными проявлениями острой декомпенсации БП являются:

- акинетический криз (АК);
- акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром (АГС);
- злокачественный нейролептический синдром (ЗНС);
- тяжелые инвалидизирующие дискинезии с гипертермией;
- психоз;
- серотониновый синдром (СС).

Неотложные состояния при БП, в зависимости от состояния и степени вовлеченности дофаминергической системы, условно можно разделить на две группы:

1. Неотложные состояния, возникающие в результате дофаминергического дисбаланса:

А – развивающиеся в период «OFF» или гипофункции дофаминергической системы: синдром паркинсонизм – гиперпирексия или акинетический криз;

Б – развивающиеся в период «ON» или избыточной активности дофаминергической системы: психоз, тяжелая дискинезия с гиперпирексией и т.п.;

2. Неотложные состояния, не связанные напрямую с состоянием дофаминергической системы (серотониновый синдром, электролитные нарушения и т.п.)

Акинетический криз и акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром

Акинетический криз – резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, спутанности сознания, анартрии, нарушения глотания и вегетативными расстройствами (тахикардия, артериальная гипотензия, недержание мочи, потоотделение). Для акинетико-гипертермического синдрома характерны симптомы акинетического криза, а также гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса.

К основным причинам развития АК и АГС относятся:

- изменение дофаминергической терапии;
- блокада дофаминергических рецепторов;
- интеркуррентные состояния;
- нарушение работы системы глубокой электростимуляции (при наличии таковой у пациента).

Точная частота развития АК и АГС не известна. Наиболее цитируемой работой, в которой обсуждается частота встречаемости данных расстройств, является статья M.Serrano-Duenas [4]. Согласно его данным, у 3,6 % (11 пациентов из 305) регулярно наблюдаемых им пациентов с БП в течение 9 лет развилось данное расстройство. Среди всех осмотренных за 9 лет пациентов с БП данный процент составил 0,04 %. Во всех случаях причиной развития АГС являлась самостоятельная отмена препаратов леводопы без согласования с лечащим врачом. С другой стороны, в исследовании ELLDOPA [5], в которое были включены пациенты с ранней стадией заболевания, в результате двухнедельной отмены леводопы ни у одного из 361 пациента не развился АГС. Данный факт указывает на значение выраженности дегенерации нигростриатного пути, отражающего стадию заболевания в развитии акинетического криза.

Патофизиология акинетического криза окончательно неясна, однако очевидно, что в основе его развития лежит не только отмена препарата. Особенностью АК является низкая эффективность возобновленной терапии леводопой, при этом срок начала ответа может достигать 11 дней. Таким образом, во время акинетического криза, по-видимому, развивается временная блокировка ответа на привычную для пациента терапию. В 2014 г. была опубликована работа [6], в которой при помощи СПЕКТ с лигандом [123I] FP-CIT, проведенной до, в период и после

акинетического криза, было показано, что в острый период происходит значимое снижение накопления лиганда в пресинаптических терминалях стриатума и его дальнейшее медленное восстановление.

Впервые АГС был описан в 80-е годы XX в. у пациентов во время прекращения дофаминергической терапии в рамках проведения «лекарственных каникул». В настоящее время, в связи с пониманием всей опасности «лекарственных каникул», наиболее частой причиной развития АК и АГС называют изменение схемы ранее назначенной терапии (резкое снижение дозы, непропорциональная замена дофаминергического препарата). Прием препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, таких как типичные нейролептики, метоклопромид, циннаризин, резерпин и др., также может приводить к развитию декомпенсации БП. Более того, существуют сообщения о развитии АК на фоне приема препаратов из группы атипичных нейролептиков. Нельзя забывать и о возможности влияния интеркуррентных заболеваний на течение БП. АГС может развиваться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в связи со снижением всасывания дофаминергических препаратов и развития состояния, эквивалентного отмене терапии. К таким состояниям относятся опухоли, резекция кишечника, выраженные гастроэнтериты, непроходимость. Некоторые сопутствующие заболевания, несмотря на отсутствие прямого влияния на всасывание препаратов, также способны приводить к АК/АГС (инфекции, дегидратация, электролитные расстройства). Основными электролитными расстройствами, способными привести к развитию острой декомпенсации, являются гипо- и даже гипернатриемия, а неадекватная коррекция данных состояний способна вызвать понтинный или экстрапонтинный миелолиз, усугубив течение АГС. Описаны случаи развития декомпенсации, связанные с менструальным циклом – вероятно за счет отрицательного влияния высокого уровня прогестерона на дофаминергическую систему. В связи с активным внедрением глубокой электростимуляции головного мозга, нельзя забывать о возможности развития декомпенсации у пациентов, перенесших данное оперативное лечение. Акинетический криз может развиваться в случае прекращения стимуляции, некорректного программирования стимулятора, разрядки батареи, и даже непреднамеренного отключения стимуляции самим пациентом. При этом описаны случаи развития АГС в результате снижения дозы дофаминергической терапии даже на фоне эффективной глубокой электростимуляции.

Акинетический криз и акинетико-гипертермический синдром – неотложные состояния, требующие срочной госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. При развитии данной патологии в кратчайшие сроки должна быть проведена диагностика возможных интеркуррентных заболеваний (в первую очередь инфекционных), проведен комплекс лабораторных обследований (в первую очередь для исключения водно-электролитного и кислотно-щелочного расстройства). Акинетический криз требует тесного взаимодействия реаниматолога и невролога.

Клиническая картина АГС характеризуется следующими симптомами:

- сроки развития от 18 часов до 7 суток (с момента изменения/прекращения дофаминергической терапии или развития состояния, которое могло спровоцировать декомпенсацию);
 - выраженная ригидность/акинезия;
 - вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, лабильность АД, нарушение мочеиспускания, цианоз, потоотделение);
 - через 72-96 часов (в некоторых случаях одновременно с дебютом акинезии) развивается гипертермия (до 41 °С);
 - нарушение сознания (от возбуждения до оглушения и комы);
 - возможно развитие генерализованных тонико-клонических судорог, миоклонии;
 - изменение лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышение уровня креатинкиназы (260-50000 Ед/л);
- Основными осложнениями АК и АГС являются:
- тромбоз глубоких вен;
 - эмболия легочной артерии;
 - аспирационная пневмония;
 - почечная недостаточность.

Мероприятия, проведение которых необходимо при поступлении больного с акинетическим кризом:

- интубация, проведение ИВЛ (при выраженной дыхательной недостаточности);
- постановка назогастрального зонда, мочевого катетера;
- антибиотикотерапия (в случае выявления инфекционного процесса);
- назначение антипиретиков;
- адекватная инфузионная терапия (коррекция электролитных расстройств);
- гемодиализ (при выявлении почечной недостаточности);
- гепаринотерапия, компрессионный трикотаж (профилактика тромбоза глубоких вен голени и эмболии легочной артерии);
- позиционирование в кровати (профилактика пролежней).

Основой терапии акинетического криза является восстановление приема дофаминергической терапии в случае ее отмены. Особенности ответа на возобновленную терапию требуют учета следующих аспектов:

- раннее возобновление дофаминергической терапии;
- увеличение исходной дозы дофаминергических препаратов;
- продолжение терапии вне зависимости от наличия ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 11 суток);

- невозможность ограничения терапии акинетического криза только дофаминергическими препаратами.

Важным дополнением к терапии является введение раствора амантадина сульфата как препарата, способного снизить активность глутаматной системы, возможно лежащей в основе АГС. Следует придерживаться следующей схемы назначения препарата:

- 500 мл р-ра 2-3 раза в день в течение 10-14 дней;

- после завершения курса инфузионной терапии обязателен перевод на пероральную форму в таблетках (300-600 мг/сут).

Также в качестве дополнительной терапии рассматриваются апоморфин, дантролен и метилпреднизолон. К сожалению, первые два препарата не зарегистрированы в нашей стране. Метилпреднизолон назначается в дозе 1000 мг/сут в течение 3-5 дней. Терапия метилпреднизолоном существенно улучшает исходы и сокращает сроки акинетического криза. Окончательный механизм действия метилпреднизолона при акинетическом кризе неясен. В экспериментальной модели на крысах было показано наличие глюкокортикоидных рецепторов на дофаминергических нейронах в вентральной области покрышки, за счет стимуляции которых возможно и развивается эффект метилпреднизолона. Имеется сообщение о применении ротиготина в виде трансдермальной терапевтической системы при акинетическом кризе [7].

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром – это ятрогенная, потенциально фатальная патология, которая может развиваться на фоне приема любых препаратов, блокирующих дофаминергическую передачу. Чаще всего данный синдром развивается в ответ на прием типичных нейролептиков, однако описаны случаи развития ЗНС и при терапии атипичными нейролептиками. Патогенез ЗНС связан с блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе, иммунологическими нарушениями и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, которые приводят к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов. В патогенезе ЗНС важную роль играет симпатoadренальная и серотониновая гиперактивность.

Частота встречаемости ЗНС составляет 0,1-1 % среди больных, получающих нейролептики. В данную группу попадают и пациенты с БП, течение которой осложнилось психотическими расстройствами. Чаще всего ЗНС развивается в первые дни после начала приема препарата, либо резкого увеличения его дозы. ЗНС может проявиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у молодых мужчин. Факторами риска при ЗНС являются интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса (в первую очередь дегидратация), также, как и при АГС.

Клиническая картина ЗНС во многом схожа с АГС: характерно быстрое прогрессирование симптоматики с пиком в течение 72 часов, длительностью 7-14 дней. В случае ЗНС возможно купирование симптоматики без дополнительной терапии.

В 1985 г. Levenson J.L. впервые предложил критерии диагностики данной патологии [8], позже, в 1994 г., новые критерии были предложены в рамках DSM-IV (таблица 1).

Для ЗНС характерны изменения лабораторных показателей:

- повышение креатинкиназы (>90 %);

- полиморфонуклеарный лейкоцитоз (75 %);

- снижение уровня железа (95 %);

- протеинурия;

- снижение уровня K^+ , Mg^{2+} ;

- повышение уровня щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ.

Основа терапии ЗНС – отмена нейролептика и проведение всех мероприятий, проводимых при АГС.

Таблица 1.

	Levenson J.L., 1985	DSM-IV, 1994
Главные симптомы:	- лихорадка - мышечная ригидность - повышение креатинкиназы	- тяжелая мышечная ригидность - лихорадка
Сопутствующие симптомы:	- тахикардия - лабильность АД - тахипноэ - нарушение сознания - повышенное потоотделение - лейкоцитоз <i>Диагноз подтверждается при наличии 3 главных симптомов или 2 главных и 4 сопутствующих</i>	- повышенное потоотделение - дисфагия - тремор - недержание мочи - нарушение сознания/мутизм - тахикардия - лабильность АД - лейкоцитоз - повышение креатинкиназы

Инвалидизирующие дискинезии с гипертермией

Инвалидизирующие дискинезии с гипертермией или синдром дискинезия-гиперпирексия – редкий синдром, характеризующийся тяжелой формой дискинезий, приводящей к развитию рабдомиолиза, гипертермии, истощению мышечных волокон. Дискинезия-гиперпирексия имеет много схожих клинических черт с акинетико-гипертермическим синдромом, где главным доминирующим симптомом выступает дискинезия, а не ригидность. В отличие от АГС, при дискинезии-гиперпирексия в основе терапии лежит постепенное и осторожное уменьшение дозы дофаминергических препаратов.

Психоз при болезни Паркинсона

Психоз является самым инвалидизирующим осложнением из всех психических расстройств, встречающихся при болезни Паркинсона. По данным литературы, распространенность психозов при БП варьирует в широких пределах: от 20 до 60 % [9, 10]. По данным С. Goetz et al. [11], в течение 10 лет у 93 % пациентов развивается галлюциноз, при этом процент встречаемости нарастает: у 33 % пациентов данные расстройства диагностируются в дебюте заболевания, еще у 25 % – в течение полугода, у 44 % – полутора лет, у 63 % – за 4 года, у 55 % – за 6 лет и у 63 % – за 10 лет. Таким образом, вероятность развития галлюцинаций увеличивается ежегодно в 1,23 раза. Даже при однократном выявлении у пациента галлюцинаций, вероятность их повторного развития возрастает в 5,6 раз. Согласно крупному Сиднейскому мультицентровому исследованию [12], за 15-летний период наблюдения у 50 % пациентов БП были выявлены зрительные галлюцинации, а среднее время их манифестации составило 10,7 лет. Лекарственно-индуцированный психоз при БП встречается в 8-20 % случаев.

Следует различать следующие состояния, встречаемые при БП:

- галлюцинации – это восприятия, появляющиеся без наличия действительного объекта, имеющие характер объективной реальности, чувственно яркие, проецирующиеся вовне, вытесняющие действительные впечатления и возникающие произвольно;
- иллюзии – ложное, ошибочное восприятие реальных предметов или явлений, при котором восприятие реального объекта сливается с воображаемым образом;
- бред – искаженное восприятие больным человеком окружающего мира с формированием патологических ложных суждений/идей, не поддающихся коррекции и рациональному опровержению извне;
- галлюциноз – состояние, характеризующееся обильными галлюцинациями, как правило, одного вида, не сопровождающееся помрачением сознания;
- психоз – наличие галлюцинаций, психомоторного возбуждения с отсутствием критики.

Бред требует скорейшей коррекции. Наиболее частым является бред преследования и бред ревности. Пациенты могут испытывать страх быть отравленными, покалеченными близкими родственниками или ухаживающим персоналом, считать, что в отношении них строятся заговоры, упрекать супругов в неверности. К особым видам относятся синдром Капгра и Фреголи. При синдроме Капгра пациент считает, что супруг/супруга являются самозванцем или «подмененным двойником». Синдром Фреголи заключается в убеждении больного в том, что окружающие его люди на самом деле являются знакомым ему человеком, который меняет внешность и гримируется, чтобы остаться неузнанным, при этом пациент считает, что этот человек его преследует.

Причины психоза при БП:

- наличие выраженных нарушений когнитивных функций;
- психоз, обусловленный интеркуррентным заболеванием (чаще с делирием):
 - 1) инфекционное заболевание
 - 2) метаболическая энцефалопатия
 - 3) цереброваскулярное расстройство
 - 4) катаракта
 - 5) опухоль головного мозга;
- послеоперационный психоз;
- психоз в результате нахождения в стационаре;
- транзиторный психоз на фоне глубокой электростимуляции головного мозга;
- лекарственно-индуцированный психоз.

Следует помнить о тесной взаимосвязи психотических и когнитивных расстройств при БП. Несмотря на противоположность нейрохимических нарушений, приводящих к манифестации шизофрении и паркинсонизма, существует определенная общность патогенеза развития психотических нарушений при этих заболеваниях. Показано, что факторами риска появления психотических нарушений у больных паркинсонизмом являются возраст больных, наличие когнитивных нарушений и общая тяжесть заболевания. Основным нейрохимическим дефектом синдрома деменции является гипофункция ацетилхолинергической и глутаматергической систем. Парадокс заключается в том, что хроническая тоническая гиперстимуляция NMDA-рецепторов в условиях прогрессирования нейродегенеративного заболевания приводит к медитаторному синаптическому «шуму» и снижению нейромедиаторной активности глутаматергической системы. Длительная блокада или снижение функционального состояния глутаматных NMDA-рецепторов может приводить к активации дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе и появлению психозов [13]. Поэтому могут быть использо-

ваны только препараты, снижающие тоническую гиперактивность глутаматергической системы, но способные быстро покидать NMDA-рецепторы, не нарушая нейротрансмиссию. К таким препаратам относится мемантин (оригинальный препарат акатинол).

Психотические расстройства при БП также тесно связаны и с расстройствами сна, особенно с дневной сонливостью и расстройством фазы быстрого сна. Данную связь может объяснять общность патогенеза этих нарушений, а именно, вовлечение ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной симптоматики. Показана прямая корреляция между степенью выраженности нарушений сна, выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций в группе больных БП с деменцией [14].

Тактика коррекции психоза при болезни Паркинсона:

1) определение причины, провоцирующей психоз (инфекционное заболевание и т.д.), ее коррекция по возможности.

2) коррекция противопаркинсонической терапии:

- последовательная отмена препаратов, потенцирующих психотические расстройства в следующем порядке: холинолитики — агонисты дофаминовых рецепторов — амантадины — ингибиторы КОМТ — ингибиторы МАО;

- в случае если отмена вышеперечисленных препаратов не привела к должному эффекту, возможно снижение дозы препаратов леводопы. *Отмена терапии препаратами леводопы недопустима!*

3) Коррекция терапии другими (непротивопаркинсоническими) препаратами, обладающими психотропным и холинолитическим эффектом — трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, оксипутина и детрузитола и пр.

4) Назначение антипсихотиков:

- препараты 1 очереди — Клозапин 6,25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение в течение 4-7 дней до 50 мг; Кветиапин 12,5-25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение дозы до 50 мг два раза в день;

- не рекомендовано использование Оланзапина, Рисперидона, Зипрасидона, Арипипразола. Хороший эффект показал Пимавансерин (селективный обратный агонист 5HT_{2A}-рецептор), который, однако не зарегистрирован в России;

5) назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил).

Серотониновый синдром

Развитие серотонинового синдрома чаще всего вызвано комбинацией антидепрессантов (трициклических и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). В основе СС лежит избыточная стимуляция серотониновых 5-HT₁ и 5-HT₂ рецепторов и блокадой дофаминовых нейронов черной субстанции повышенным уровнем серотонина, что делает оправданным, по мнению некоторых авторов, употребление термина «серотониновая токсичность» взамен СС.

Клиническая картина серотонинового синдрома развивается в течение от одного часа до одних суток после начала терапии или повышения дозы препаратов и представляет собой сочетание симптоматики [15]:

- двигательные расстройства (миоклонус, гиперрефлексия, больше выраженная в нижних конечностях; ригидность; двигательное беспокойство; тремор; атаксия; патологические знаки);

- вегетативные расстройства (профузное потоотделение, субфебрильная температура, тахикардия, повышение артериального давления, расширение зрачков, тошнота, гиперемия лица);

- психические нарушения (спутанность сознания, дезориентация, возбуждение, тревога, зрительные и слуховые галлюцинации);

- редко: судорожный синдром, нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, дизартрия, парестезии и высокие цифры гипертермии.

В некоторых случаях клиническая картина серотонинового синдрома может быть ошибочно расценена как злокачественный нейролептический синдром и наоборот, что требует внимательной оценки вклада в патологический процесс компонентов терапии.

Принципы терапии серотонинового синдрома:

- немедленная отмена антидепрессантов, ингибиторов МАО;

- назначение антипиретиков;

- инфузионная терапия с целью проведения детоксикации;

- терапия (по требованию): клоназепам, лоразепам, холинолитики, антисеротониновые препараты (ципрогептадин, метилсергид, пропранолол).

Отдельного внимания заслуживает вопрос диагностики и коррекции изменения уровня артериального давления при БП.

Ортостатическая гипотензия — состояние, проявляющееся снижением систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и более, и/или диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. и более после перехода в вертикальное положение, или при пассивной вертикализации с использованием стола-вертикализатора (при подъеме под углом 60 град.). В случае оценки ортостатической гипотензии у пациента с заведомо

диагностированной артериальной гипертензией следует использовать пороговое значение снижения систолического артериального давления на 30 мм рт. ст и более с целью исключения ложноположительного результата [16].

Методика оценки ортостатической гипотензии:

- 1) измерение АД и ЧСС в положении лежа после отдыха пациента в горизонтальном положении не менее 5 минут;
- 2) перевод в вертикальное положение;
- 3) измерение АД и ЧСС через одну минуту после перевода в вертикальное положение;
- 4) измерение АД и ЧСС через три минуты после перевода в вертикальное положение.

Несмотря на наличие протокола оценки ортостатической гипотензии, существуют работы, в которых описан феномен «отсроченной ортостатической гипотензии» спустя 5 и даже 10 минут после вертикализации [16].

Альтернативным подходом диагностики является оценка изменения АД при переходе из сидячего в вертикальное положение, который не требует наличия кушетки/кровати и поэтому может быть использован при поликлиническом приеме. В связи с тем, что метод оценки АД при переходе из сидячего в вертикальное положение вызывает меньшую депрессивную реакцию, в качестве диагностического порога следует использовать снижение систолического АД более чем на 15 мм рт. ст. или диастолического – на 7 мм рт. ст.

В случае выявления у пациента с болезнью Паркинсона ортостатической гипотензии следует исключить возможные причины вторичного развития данной патологии:

- 1) прием препаратов, способных привести к ортостатической гипотензии (гипотензивные препараты, диуретики, нитраты, фенотиазины, клонидин, трициклические антидепрессанты, силденафил);
- 2) наличие в недавнем анамнезе состояний, способных привести к уменьшению объема циркулирующей крови (рвота, диарея, ограничение потребления жидкости, лихорадка);
- 3) наличие сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, сахарного диабета, алкоголизма.

Способы коррекции ортостатической гипотензии при болезни Паркинсона, адаптировано из [17]:

1. Немедикаментозная коррекция:
 - уменьшение депонирования венозной крови;
 - физические маневры: медленный переход из положения лежа в вертикальное положение; переkreщивание ног с напряжением мышц ягодиц, бедер и голеней;
 - ношение компрессионных чулок и/или бандажа на живот с обеспечением компрессии 30-40 мм рт. ст.;
 - увеличение объема циркулирующей жидкости:
 - увеличение потребления поваренной соли (6-9 г/день);
 - увеличение потребления воды (2-3 л/день). Одномоментное (в течение 3-4 мин) употребление 450-500 мл воды эффективно для быстрого повышения АД – этот прием может являться экстренной помощью при снижении АД во время длительного пребывания в положении стоя – эффект проявляется уже через 5–10 мин и достигает максимума в течение 30 мин;
 - поднятие изголовья кровати на 15-20 см ночью с целью снижения ночной экскреции натрия;
 - коррекция образа жизни;
 - прием пищи малыми порциями;
 - занятия лечебной физкультурой в горизонтальном положении;
 - исключение приема алкоголя;
 - исключение перегревания, в том числе при принятии ванны.
2. Медикаментозная коррекция:
 - повышение внутрисосудистого давления:
 - флудрокортизон 0,1–0,2 мг в сутки;
 - повышение сосудистой резистентности;
 - мидодрин: стартовая составляет 2,5 мг внутрь 2-3 раза в сутки, может быть постепенно увеличена до 10 мг 3 раза в сутки; препарат следует принимать по требованию за 30-45 мин до предполагаемого продолжительного пребывания в вертикальном положении;
 - атомoksetин 18 мг в сутки;
 - йохимбин 6 мг в сутки;
 - пиридостигмин 60 мг в сутки;
 - октреотид 12,5-50 мкг п/к за 30 минут до приема пищи с целью уменьшения выраженности постпрандиальной артериальной гипотензии;
 - комбинированная терапия:
 - флудрокортизон 0,1-0,2 мг в сутки + мидодрин 5-10 мг в сутки;
 - эрготамин 1 мг в сутки + кофеин 100 мг в сутки;
 - мидодрин 5-10 мг в сутки + вода 500 мл за 1 прием.

Ортостатическая гипотензия может сопровождаться головокружением, потерей сознания и в редких случаях – стенокардитическими болями, заставляя пациента с болезнью Паркинсона или его родственников обращаться за неотложной помощью.

Ортостатическая гипотензия тесно связана с другой патологией артериального давления, встречающейся при болезни Паркинсона – **гипертензией в положении лежа и ночной гипертензией** [18].

В настоящий момент не существует общепринятых критериев ночной гипертензии, за них можно принять следующие:

- систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст. в положении лежа;
- диастолическое давление более 90 мм рт. ст. в положении лежа.

Гипертензия в положении лежа может проявляться как утратой физиологического ночного снижения АД (обычно $\geq 10\%$ от среднего артериального давления) – так называемое «non-dipper», так и ночным повышением АД выше приведенных ранее цифр – ночная гипертензия.

Ортостатическая гипотензия увеличивает риск падений и тесно связана с когнитивными нарушениями, в то время как вклад ночной гипертензии в течение болезни Паркинсона окончательно не ясен. В случае выявления у пациента комбинации ортостатической гипотензии и ночной гипертензии предложены следующие способы коррекции последней [18]:

- коррекция образа жизни;
- снизить время нахождения в горизонтальном положении в течение дня;
- исключить переход в горизонтальное положение после приема препаратов, направленных на коррекцию ортостатической гипотензии;
- легкий перекус перед сном (цель приема – вызвать постпрандиальную гипотензию);
- сон с приподнятым головным концом кровати на 15-20 см;
- медикаментозная коррекция:
- гипотензивные препараты перед сном за исключением α -адреноблокаторов и диуретиков.

Литература

1. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.: ил.
2. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин – М., 2017.- 336 с.: ил.
3. Левин О.С. Острые декомпенсации при болезни Паркинсона // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2011. – №1. – С. 22-29.
4. Serrano-Duenas, M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or dopaminergic malignant syndrome due to levodopa therapy withdrawal; clinical features in 11 patients. // Parkinsonism Relat Disord. – 2003. – №9(3). – P. 175 – 178.
5. Fahn, S. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. / S. Fahn, D. Oakes, I. Shoulson, K. Kieburtz, A. Rudolph, A. Lang, C.W. Olanow, C. Tanner, K. Marek, Parkinson Study Group. // N Engl J Med. – 2004. – №351(24): P. 2498-2508.
6. Kaasinen, V. Akinetic crisis in Parkinson's disease is associated with a severe loss of striatal dopamine transporter function: a report of two cases. / V. Kaasinen, J. Joutsa, T. Noponen, M. Rädvrinta // Case Rep Neurol. – 2014. № 6(3): P. 275-280.
7. Dafotakis, M. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. / M. Dafotakis, R. Sparing, A. Juzek, F. Block, CM. Kosinski // J Clin Neurosci. – 2009. №16(2): P. 335-337.
8. Levenson, J.L. Neuroleptic Malignant Syndrome. // Am J Psychiatry. – 1985. №142: P. 1137-1145.
9. Левин, О.С. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование / О.С. Левин, Т.В. Наймушина, И.Г. Смоленцева // Неврол. журн. – 2002. – № 5. – С. 21–28.
10. Нодель, М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. – 2009. – № 2. – С. 3-8.
11. Goetz, C. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. // Mov Disord. – 2010. №25: P. 104-109.
12. Hely, M.A. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years / M.A. Hely, J.G. Morris, W.G. Reid, R. Trafficante. // Mov Disord. – 2005. №20: 190-199.
13. Литвиненко, И.В. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, В.И. Могильная, А.Ю. Емелин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 12. – С. 21-29.
14. Литвиненко, И. В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 9. – С. 37-42.
15. Mills, K.C. Serotonin syndrome. // Am Fam Physician. – 1995. №52: P. 1475–1482.
16. Селиверстов, Ю.А. Ортостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечения // Нервные болезни. – 2014. – № 3. – С. 7-16.
17. Arnold, A.C. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management / A.C. Arnold, S.R. Raj // Can J Cardiol. – 2017. – № 33(12). – P. 1725-1728.
18. Espay, A.J. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets / A.J. Espay, P.A. LeWitt, R.A. Hauser et. al // Lancet Neurol. – 2016. – № 15(9). – P. 954-966.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-96-97>

ДИСЭЛЕМЕНТОЗЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

**Литвинцев Б.С.¹, Иванов М.Б.¹, Литвиненко И.В.², Рейнюк В.Л.¹,
Фомичев А.В.¹, Великова В.Д.¹**

¹Институт токсикологии ФМБА России, ²ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Современная жизнь протекает на фоне активного внедрения химии в повседневный быт. На сегодняшний день в мире синтезировано более 3 миллионов химических веществ, большинство из которых являются вредными для организма [2, 3]. Изучение официальных данных, представленных в открытых статистических источниках Министерства здравоохранения Российской Федерации, показало, что частота случаев выявления отравлений различными веществами в 2017-2018 годах составила 64,4-69,0 зарегистрированных больных на 100 тысяч населения. Сердечно-сосудистые заболевания, психоневрологические расстройства, проблемы пищеварения, патология органов дыхания, нарушения мочевыделительной функции зачастую связаны с избыточной химической нагрузкой [1].

Разнообразие химических элементов, прямо или опосредованно обладающих нейротоксическим эффектом, привело к тому, что неврологические и психоэмоциональные расстройства занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний, связанных с химическим воздействием. Большинство веществ, обладающих нейротоксическим эффектом, оказывают недифференцированное поражающее воздействие на организм человека, приводя к развитию полиморфных нарушений, но некоторые из них способны избирательно влиять на структуры центральной или периферической нервной системы. К таким нейротоксикантам относятся соединения различных металлов, большинство из которых широко распространены в окружающей среде [9]. Источниками попадания металлов в организм чаще всего являются вода, пищевые продукты, промышленная пыль, аэрозоли, некоторые лекарственные средства и кустарные наркотические препараты [2, 3, 6]. Однако известны случаи и необычных отравлений, связанных с инъекционным путем попадания яда в организм [10].

Среди всех нейродегенеративных заболеваний значительное внимание в неврологии уделено болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и боковому амиотрофическому склерозу (БАС), поскольку до настоящего времени причины их развития остаются обсуждаемыми. Так, в частности, инфекционная и аутоиммунная теории происхождения БАС, доминировавшие долгое время, на сегодняшний день не нашли должного подтверждения. В настоящее время основной считается генетическая теория происхождения заболевания [6]. Около 20 % семейного и 5-7 % спорадического БАС связано с мутациями в гене медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы – фермента, утилизирующего свободные радикалы [4, 7].

Большинство нейродегенеративных заболеваний объединяет этиология, связанная с недостатком или с избытком уровня ряда микроэлементов – алюминия, меди, кадмия, свинца и др. Широко известно, что разные протеазы обладают неодинаковой чувствительностью к ионам металлов. В частности, катепсин D резистентен к ингибции большинством металлов, а пироглутамил-аминопептидаза, участвующая в инактивации гамма-аминомасляной кислоты наиболее чувствительна к ингибции даже низкими концентрациями металлов. Некоторые металлы, например, кальций и магний, не способны ингибировать лизосомальные и цитоплазматические протеазы ни в какой концентрации, в то время как медь, кадмий, свинец и цинк проявляют ингибирующую активность уже в незначительных концентрациях. Ионы железа, никеля и меди селективно нарушают процессы посттрансляционного гликозилирования b-дофамин-гидроксилазы, влияя, таким образом, на метаболизм нейромедиатора дофамина и развитие болезни Паркинсона. Доказано, что и медь принимает участие в молекулярных механизмах дегенерации клеток черной субстанции на различных стадиях болезни Паркинсона. В экспериментальной модели болезни Паркинсона показана способность цинка, меди и кобальта подавлять процессинг белка, в частности образование предшественника амилоида (APP). В то же время известно, что именно нарушение деградации аномальных форм белка APP играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. О роли алюминия в нейротоксикологии ЦНС имеются сотни публикаций. Предполагается, что в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера ионы алюминия могут накапливаться в мозговой ткани, нарушая фосфорилирование тубулина, тау-белка и микротубуло-ассоциированных белков. В патогенезе болезни Альцгеймера не исключена роль кальция, железа, цинка и ртути. Возможно, что алюминий включается в трансферрин и занимает место железа. Кроме того, алюминий связывает ферритин, нарушая высвобождение железа, и в результате возрастает окислительное повреждение тканей [2, 3, 4, 11].

Вполне обоснованный интерес представляют экстрапирамидные нарушения у потребителей кустарно изготовленных психоактивных веществ, в разработке которых используются соединения металлов, в частности марганца. При этом, несмотря на, как правило, коллективное употребление наркотиков «из одного шприца» поражение базальных ганглиев металлотороксикантами развивается не у всех наркопотребителей. Следует отметить, что механизм метаболизма марганца в организме до сих пор остается не до конца изученным [5, 8].

Анализ статистических источников Министерства здравоохранения Российской Федерации показал, что заболеваемость экстрапирамидными и другими двигательными расстройствами находится на высоком уровне и в 2017 году составляла 269,9 зарегистрированных больных на 100 тысяч взрослого населения. Эти негативные

данные сопоставимы с частотой выявления инфаркта мозга в 2017 году – 266,9 на 100 тысяч населения. Характер течения большинства нейродегенеративных заболеваний требует немалых экономических затрат на диагностику и терапию. Посчитано, что стоимость лечения в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при выявлении нейродегенеративных заболеваний и деменции на существующем уровне первичной заболеваемости составляет не менее 4 млрд. рублей в год.

Анализ работы ФГБУН ИТ ФМБА России с населением Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа за последние пять лет показал, что при токсико-химических исследованиях крови и мочи у лиц, обратившихся за медицинской помощью в консультативно-диагностическую поликлинику института (n=1157), превышение нормативных значений содержания соединений тяжелых металлов наблюдалось у 10,6 % респондентов, среди них следует отметить превышения марганца (5,4 %), ртути (2,9 %), кадмия (1,2 %), свинца (0,5 %) и др.

Изучение отечественных и зарубежных публикаций в совокупности с собственными клиническими наблюдениями подтверждает неполную изученность темы влияния дисбаланса металлов на развитие и течение нейродегенеративных процессов, что, в свою очередь, существенно актуализирует проблему правильного выбора методов диагностики, лечения и профилактики при данных заболеваниях.

Качественное изучение проблематики воздействия соединений металлов на организм человека возможно только при условии активного научно-практического взаимодействия между специалистами целого ряда медицинских специальностей (неврология, токсикология, психиатрия, наркология, внутренние болезни и др.). Перспективные совместные исследования, направленные на изучение элементного состава в биосредах при нейродегенеративных заболеваниях, позволят практически использовать накопленный научный потенциал.

Универсальный междисциплинарный подход за контролем уровня металлов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями позволит, в свою очередь, своевременно и точно определить этиологическую связь патологии с нарушениями элементного статуса, что в дальнейшем будет способствовать патогенетически обусловленной дифференцированной терапии неврологических расстройств.

Литература

1. Абрамова, И.Ж. Вредные вещества в промышленности / И.Ж. Абрамова, И.Д. Гадаскина, Ю.Д. Зильбер [и др.] // Том III, Неорганические и элементоорганические соединения; под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: «Химия», 1977. – 608 с.
2. Аликбаева, Л.А. Элементы I–IV групп периодической системы и их неорганические соединения / Л.А. Аликбаева, Т.Д. Дегтярева, А.П. Ермолаева-Маковская [и др.] // Вредные вещества в окружающей среде; под ред. В.А. Филова. – СПб.: НПО «Профессионал», 2005. – 462 с.
3. Аликбаева, Л.А. Элементы V–VIII групп периодической системы и их неорганические соединения / Л.А. Аликбаева, Т.Д. Дегтярева, А.П. Ермолаева-Маковская [и др.] // Вредные вещества в окружающей среде; под ред. В.А. Филова – СПб.: НПО «Профессионал», 2006, 2007. – 452 с.
4. Громова, О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. – М.: «АЛЕВ-В», 2001. – 272 с.
5. Левин, О.С. Эфедроновая энцефалопатия / О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.М. Корсакова. – 2005. – № 7. – С. 12–20.
6. Моткова, И.В. Боковой амиотрофический склероз (клинико-электронейромиографический и нейропсихологический анализ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Моткова. – Смоленск: «Принт-экспресс», 2008. – 26 с.
7. Ahn, J.S, Mercury poisoning in a fisherman working on a pelagic fishing vessel due to excessive tuna consumption / J.S. Ahn, K.W. Kang, W.Y. Kang [et al.] // J. Occup. Health. – 2018. – Vol. 60, № 1. – p. 89–93.
8. Chen, P. Manganese metabolism in humans / P. Chen, J. Bornhorst, M. Aschner // Front. Biosci. (Landmark Ed.). – 2018. – Vol. 1, № 23. – p. 1655–1679.
9. Chen, P. Iron and manganese-related CNS toxicity / P. Chen, M. Totten, Z. Zhang [et al.] // Expert Rev. Neurother. – 2019. – Vol. 19, № 3. – p. 243–260.
10. Malkani, R. Ataxia and cranial neuropathies from subcutaneously injected elemental mercury / R. Malkani, J.M. Weinstein, N. Kumar [et al.] // Clin. Toxicol. – 2011. – Vol. 49, № 1. – p. 334–336.
11. Mui, A.C. Aluminum and Alzheimer's disease: a new look / A.C. Mui, O. Benga // J. Alzheimer's disease. – 2006. – Vol. 10, № 2–3. – p. 179–201.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-98-102>

ОСТРАЯ СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Лобзин В.Ю., Хлыстов Ю.В., Емелин А.Ю., Лапина А.В., Ализаде М.Р.о., Родионов А.С.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В нашей стране проблема остро развивающихся качественных изменений сознания традиционно находится в компетенции психиатра. Вместе с тем, в зарубежной клинической практике спутанность рассматривается как неврологическая или даже соматическая проблема.

Спутанность сознания характеризуется нарушением внимания, дезориентацией, брадифренией, ухудшением кратковременной памяти, дезориентацией в месте, времени, собственной личности. Уровень бодрствования, как правило, снижен незначительно. У пожилых пациентов наиболее часто наблюдается амнестическая спутанность, в основе которой лежат грубые нарушения памяти.

Спутанность является общей проблемой для всех медицинских учреждений; ее распространенность среди пациентов в стационарах общего профиля может достигать 10-30 %. У 10-15 % лиц пожилого возраста спутанность отмечается при поступлении в стационар, еще у 10-40 % развивается во время пребывания там (Полунина А.Г. и др., 2009). Частота случаев спутанности увеличивается с возрастом, чаще развиваясь после 65 лет, что и делает ее актуальной проблемой для неврологической и терапевтической практики. Спутанность не всегда рассматривается как состояние, требующее консультации психиатра, а зачастую даже как транзиторное состояние с относительно благоприятным исходом. Гораздо чаще врачи-интернисты в таких случаях обращаются за помощью к неврологам с целью исключения острой церебральной патологии. Накопленный опыт и анализ литературы позволяют считать развитие спутанности в прогностическом отношении неблагоприятным событием, связанным с более длительным нахождением в стационаре, более высоким риском развития осложнений, инвалидизации и деменции, более высокой смертностью (Литвиненко И.В. и др., 2016; Oldenbeuving, A.W. 2011).

Основная патобиохимическая гипотеза развития спутанности – нейромедиаторный дисбаланс и центральная холинергическая недостаточность. Так же как и при болезни Альцгеймера, холинергический дефицит может приводить к когнитивному снижению, ассоциированному с развитием спутанности. Спутанность развивается в том числе и при интоксикациях или злоупотреблении препаратами, имеющими холинолитический эффект. Уровень сывороточной антихолинергической активности отражает антихолинергическую нагрузку посредством лекарств или эндогенных субстанций. Увеличенный уровень антихолинергической активности связан с тяжестью спутанности, тогда как снижение – с восстановлением после нее (Flacker J.M., et al., 1998). Кроме ацетилхолина, в развитии спутанности могут играть роль нарушения метаболизма дофамина, норадреналина и серотонина. Избыток дофамина может приводить к возбуждению и ажитации, что хорошо известно неврологам, применяющим противопаркинсонические препараты. Увеличение уровня дофамина и снижение ацетилхолина повышает нейрональную возбудимость и вызывает острую спутанность.

В хирургической практике проблема послеоперационной спутанности стоит достаточно остро. Проблема периоперационных инсультов в настоящее время изучается достаточно основательно (Цыган Н.В. и др., 2013). Провоцирующими в данном случае являются несколько факторов: анестезиологическое пособие при операции, объем оперативного вмешательства и кровопотери, наличие гемодинамических или инфекционных осложнений.

Спутанность сознания при черепно-мозговой травме нередко встречается в остром периоде при ушибе головного мозга средней и тяжелой степени, а также в периоде последствий при формировании субдуральной гематомы. Герпетическая инфекция, а также аутоиммунный паранеопластический синдром затрагивают преимущественно височные доли и лимбические структуры. Для лимбического энцефалита в особенности характерно развитие состояния спутанности с амнестическим синдромом, галлюцинациями и поведенческими нарушениями. Цереброваскулярные заболевания и прежде всего инсульты в бассейнах кровоснабжения задней мозговой артерии, вертебрально-базиллярного бассейна, задней соединительной артерии и ее ветвей могут вызывать спутанность сознания с выраженными галлюцинациями. Однако нередко спутанность может являться вообще единственным симптомом острого инсульта, как происходит, например, при таламических инфарктах (Одинак М.М. и др., 2011; Литвиненко И.В. и др., 2016).

Принято выделять предрасполагающие и провоцирующие факторы острой спутанности. К предрасполагающим относят: пожилой возраст (старше 65 лет), мужской пол, наличие предшествующих когнитивных нарушений, низкий уровень двигательной активности или обездвиженность, нарушения зрения и слуха, недостаточное питание, обезвоживание, водно-электролитные нарушения, полипрагмазию, тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания печени и почек), наличие в анамнезе перенесенных черепно-мозговых травм, инсультов, нейротрофических заболеваний, нейродегенеративные заболевания, СПИД, терминальные состояния. К провоцирующим факторам относят первичные заболевания нервной системы (сосудистые заболевания головного мозга, черепно-мозговые травмы, объемные образования, менингиты, энцефалиты), осуществление оперативных вмешательств (ортопедических, кардиохирургических и др.), медикаментозные факторы (использование холинолитических препаратов или препаратов с высоким

Таблица 1.

Шкала МОСС-ОРИТ для оценки спутанности

Признак 1: Острое начало и волнообразное течение	Оценка	Отметьте здесь, если признак присутствует
Отличается ли психический статус пациента от исходного? ИЛИ Отмечались ли у пациента волнообразные изменения психического статуса за последние 24 часа, подтвержденные колебаниями показателей по Ричмондской шкале ажитации и седации, ШКГ или предыдущей оценкой делирия?	Ответ на один из вопросов ДА	<input type="checkbox"/>
Признак 2: Нарушение внимания		
Буквенный тест на внимание Инструкция: Скажите пациенту «Я прочитаю Вам серию из 10 букв. Каждый раз когда Вы услышите букву А – дайте мне знать сжимая мне руку» Прочитайте буквы из следующего списка букв нормальным тоном, с перерывом 3 секунды между каждой. Л А М П А А Л Л А Д И Н А Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» и сжимает руку на любую другую букву кроме «А».	Число ошибок >2	<input type="checkbox"/>
Признак 3: Измененный уровень сознания		
Присутствует если показатель по шкале RASS на момент осмотра отличен от состояния «спокоен и бдителен» (ноль баллов).	RASS отличен от нуля	<input type="checkbox"/>
Признак 4: Дезорганизованное мышление		
Ответы Да/Нет 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Ошибкой считается, когда пациент неправильно отвечает на вопросы <u>Команда</u> Скажите пациенту: “Покажите столько же пальцев” (держите 2 пальца перед пациентом). “Теперь сделайте тоже другой рукой” (Не повторяйте количество пальцев). *- если пациент не может двигать обеими руками для второй части команды попросите пациента: “Добавьте еще один палец” Ошибкой считается, если пациент не может выполнить всю команду	Число ошибок в сумме >1	<input type="checkbox"/>
Итоговый МОСС-ОРИТ Присутствуют: признак 1 плюс 2 и 3 или 4 = МОСС-РАО положительный	Отвечает критериям	МОСС-ОРИТ Положительный (Делирий присутствует)
	Не отвечает критериям	МОСС-ОРИТ Отрицательный (Делирия нет)

холинолитическим индексом, наркотизирующие препараты, применение алкоголя или препаратов его содержащих), интеркуррентные заболевания, наличие боли, эмоционального стресса, длительное отсутствие сна.

При постановке диагноза и его рубрикации по МКБ-10 острую спутанность относят к делирию, не вызванному алкоголем или другими психоактивными веществами (F.05). Существует множество шкал для выявления и оценки выраженности спутанности сознания.

Широко используемый метод диагностики спутанности САМ обладает высокой чувствительностью (89-95 %), специфичностью (94-100 %), достаточно быстр в проведении и прост в использовании (Mitchell A.J., 2011). Однако в последние годы в нашей стране он подвергся модификации, что расширило возможности его применения например при нарушении речевого контакта с больным (при наличии моторной афазии, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких) в виде методики МОСС-ОРИТ (таблица 1).

Дифференциальная диагностика острой спутанности и других состояний нередко вызывает значительные затруднения, в первую очередь из-за наличия когнитивных нарушений (таблица 2). В настоящее время особенно остро стоит проблема гиподиагностики спутанности или ошибочной диагностики других состояний. Нередко у пациентов со спутанностью диагностируется деменция или додементные когнитивные нарушения (25 %) и функциональное психическое расстройство (25 %), а в 50 % случаев - вообще не устанавливается какой-либо диагноз.

Таблица 2.

Дифференциальная диагностика острой спутанности и синдромосходных состояний.

Особенности	Спутанность	Болезнь Альцгеймера	Психотические расстройств	Депрессия
Описательные характеристики	Нарушения внимания	Ухудшение памяти	Дереализация	Тоска, ангедония
Начало	Острое	Малозаметное	Острое / медленное	Медленное
Течение	Флюктуирующее	Хроническое прогрессирующее	Хроническое рецидивирующее	Одиночные или повторяющиеся эпизоды
Длительность	От часов до месяцев	Несколько лет	Несколько месяцев – лет	Несколько недель – месяцев
Сознание	Изменено	Не изменено	Не изменено	Не изменено
Внимание	Нарушено	Нарушено на продвинутых стадиях	Может быть нарушено	Может быть нарушено
Ориентировка	Флюктуации	Нарушена	Нормальная	Нормальная
Речь	Бессвязная	Обедненная	Нормальная	Нормальная или замедленная
Мышление	Дезорганизованное	Обедненное	Дезорганизованное	Нормальное
Галлюцинации и иллюзии	Характерны	Редко, на поздних стадиях	Характерны	Обычно не характерны
Расстройства восприятия	Характерны	Характерны	Характерны	Не характерны
Обратимость	Обычно да	Нет	Редко	Возможно
ЭЭГ	Умеренное-выраженное замедление фоновой активности	Умеренное диффузное замедление активности	Нормальная	Нормальная

Основные направления профилактики спутанности – выявление и коррекция предрасполагающих и минимизация провоцирующих факторов. Среди общих мероприятий по профилактике спутанности, встречающихся в международных рекомендациях, можно выделить следующие: ранняя мобилизация и вертикализация (Класс доказательности – 1, уровень – А) (Schweickert W.D., 2009; Barr J. et al., 2013). Необходимо избегать применения препаратов с холинолитическими свойствами, таких как некоторые виды опиоидов (трамадол, промедол), трициклические антидепрессанты и атропин, поскольку использование холинолитиков способствует развитию психотических расстройств, в особенности у пожилых больных. Следует иметь в виду, что у ряда распространенных препаратов, включая теofilлин, дигоксин и варфарин, также есть холинолитические свойства, о которых мало известно практикующим врачам (Meagher D.J., 2001). Следует избегать назначения бензодиазепинов у пациентов с факторами риска развития спутанности (уровень 1B) (Pandharipande P, et al., 2008), поскольку препараты данной группы могут иногда оказывать парадоксальный стимулирующий и растормаживающий эффект, в связи с патологически повышенным соотношением ГАМК/глутаматных рецепторов, наблюдающимся при некоторых видах деменций, в частности, при болезни Альцгеймера.

В исследовании Morandi et al. (2011) была предложена «схема А-В-С-D-E», реализующая подходы доказательной медицины для профилактики спутанности. Показано, что ежедневные перерывы в седации вместе с тренировкой спонтанного дыхания значительно улучшают функциональный исход. Все традиционные седативные препараты, такие как пропофол, бензодиазепины и опиаты нарушают физиологическую структуру сна.

Медикаментозная профилактика спутанности на данный момент не разработана. Применение ривастигмина в качестве профилактического средства для развития послеоперационной спутанности не эффективно (Gamberini M., et al., 2009). Профилактическое назначение галоперидола не уменьшает частоту развития послеоперационной спутанности, хотя и снижает ее выраженность и продолжительность (Kalisvaart K.J. et al., 2003). Поэтому следует избегать профилактического назначения галоперидола или других антипсихотиков с целью профилактики развития спутанности (Класс – 2, уровень – С). Для пациентов с высоким риском спутанности также особенно важно соблюдение адекватной анальгезии при необходимости, а также качественный сон. С этой целью обоснованно рассматривается возможность использования мелатонина, что подтверждается данными нескольких многоцентровых исследований (Foster J. et al., 2016).

Лечение спутанности основано, в первую очередь, на анализе предрасполагающих и провоцирующих факторов и имеет 3 основных направления:

1. Устранение/коррекция предрасполагающих и провоцирующих факторов: коррекция метаболических, водно-электролитных нарушений, обезвоживания, профилактика и этиотропная терапия инфекционной патологии, достижение адекватной оксигенации, питания, анальгезия, раннее удаление центральных катетеров, минимизация инвазивных вмешательств, использование фиксации только при необходимости, избегание полипрагмазии, контроль функции кишечника и мочевого пузыря, следует избегать лекарств, способных вызывать спутанность.

2. Обеспечение максимально благоприятного режима для пациентов: поддерживать ориентацию пациента (использовать легко читаемые календари, часы, бейджи), обеспечивать надлежащую сенсорную стимуляцию (адекватная освещенность, сокращение шума), нормализация сна, максимальная мобильность пациента.

3. Применение седативных препаратов должно рассматриваться лишь при появлении галлюцинаций, бредовых высказываний, нарушении мотивации поведения, особенно если состояние пациента рассматривается врачом как опасное, либо существует угроза для окружающих.

Препарат выбора для лечения спутанности – галоперидол (уровень С), рекомендованный Ассоциацией интенсивной терапии (Великобритания). В качестве стартовой терапии рекомендуется пероральный прием 0,5 мг галоперидола каждые 4 часа при необходимости, но не дольше 7 суток. Суточная доза не должна превышать 5 мг. Галоперидол необходимо титровать с постепенным достижением оптимального эффекта. При послеоперационной спутанности согласно рекомендации европейского общества анестезиологов (2017) показаны малые дозы нейролептиков – т.е. 0,25 мг галоперидола (титрование возможно до 3,5 мг в сутки) (Steiner L.A., 2017). При этом должен проводиться мониторинг ЭКГ для выявления аритмий и удлинения интервала QT (уровень В).

Следует отметить, что галоперидол имеет ряд антихолинергических побочных эффектов. В связи с этим, по нашему мнению, его следует с осторожностью назначать пациентам с когнитивными нарушениями из-за потенциального ухудшения интеллектуально-мнестических функций. Кроме того, категорически противопоказано применение галоперидола при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. В этом случае альтернативой могут быть атипичные нейролептики: при идентичной эффективности они имеют важное преимущество – способность сокращать длительность спутанности (уровень С), поскольку также являются антагонистами дофаминовых D2-рецепторов, однако помимо этого оказывают антагонистические эффекты и на 5-HT_{2A}-серотониновые рецепторы. Предпочтителен кветиапин, применяемый в дозе 25 мг 2 раза в сутки. По данным британского комитета по лекарственной безопасности другие атипичные нейролептики – оланзапин и рисперидон – могут повышать риск развития ишемического инсульта у пожилых пациентов с деменцией, в связи с чем их применение у данной категории больных следует считать менее желательным (Wang Ps., 2005).

Рассматривается применение ривастигмина для лечения спутанности у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями (van Eijk M.M. et al., 2010), а также у пациентов с постинсультной спутанностью (Литвиненко И.В., и др., 2010).

Анализ существующих рекомендаций позволяет сформулировать ключевые принципы медикаментозной терапии спутанности:

- следует отдавать предпочтение пероральному приему препаратов;
- дозу пересматривать ежедневно с учетом возраста и степени ажитации;
- назначать минимально достаточные дозы;
- привлекать психиатра в случае недостаточной эффективности антипсихотика.

В последнее время появились обнадеживающие результаты применения селективного агониста α 2-адренорецепторов – дексмететомидина при острой спутанности. Препарат назначается парентерально длительной инфузией 0,5-1,0 мкг/кг/час. На сегодняшний день препарат вошел в клинические рекомендации в качестве альтернативы парентеральному применению бензодиазепинов при лечении острой спутанности (класс – 2, уровень – В.) (Barr J. et al., 2013).

Таким образом, лечение острой спутанности в неврологической клинике, у пожилых пациентов стационаров широкого профиля, хирургических отделений, в том числе после оперативных вмешательств – сложная медицинская задача, требующая, в первую очередь, основательного подхода к диагностике и дифференциальной диагностике со схожими состояниями. Острая спутанность сознания является предиктором развития когнитивных нарушений (Литвиненко И.В. и др., 2016). В этой связи роль невролога заключается, прежде всего, в определении направлений диагностического поиска и контроле за проводимыми лечебными мероприятиями, а также отсроченном наблюдении за пациентом в динамике с целью коррекции возможных поздних осложнений. Применение нейролептиков, бензодиазепинов и антихолинэстеразных препаратов должно реализовываться в соответствии с принципами терапии, а появление новых направлений терапии с применением дексмететомидина, ривастигмина или мелатонина открывает широкие перспективы для улучшения исходов терапии спутанности.

Литература

1. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В., Федоров Б.Б. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2010; 110: 2: 36-41.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Калинин Д.П. Спутанность сознания в остром периоде ишемического инсульта: влияние на исход и последствия // Уральский мед. журн. – 2016. – №10 (143). – С. 33-36.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

3. Одинак, М.М. Таламическая деменция / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, А.В. Кашин // Журн. неврол. и психиатр. – 2011. – Т.111, №6. – С. 77-81.
4. Полунина А.Г., Бегачёв А.В., Шапочкина Ф.И., Брюн Е.А. Делирии и расстройства сознания у пожилых людей, часть I: эпидемиология, диагностика и подходы к обследованию больных. Подилой пациент. 2009. - №1(2). - С. 14-19
5. Цыган, Н.В. Состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения в эксперименте / Н.В. Цыган, О.Н. Гайкова, М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2013. – №3. – С. 81-88.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306.
7. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit // *Crit care med.* 2013; 41:263–306
8. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:31–41. [PubMed: 9469212]
9. Foster J, Burry LD, Thabane L, et al. Melatonin and melatonin agonists to prevent and treat delirium in critical illness: a systematic review protocol. *Systematic Reviews.* 2016;5:199. doi:10.1186/s13643-016-0378-2.
10. Gamberini M., Bolliger D., Lurati Buse G.A., et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. //*Crit. Care Med.* 2009;37(5):1762-8.
11. Infante MT, Pardini M, Balestrino M, Finocchi C, Malfatto L, Bellelli G, Mancardi GL, Gandolfo C, Serrati C. Delirium in the acute phase after stroke: comparison between methods of detection. *Neurol Sci.* 2017. 386:1101-1104
12. Kalisvaart KJ, de Jonghe J, Bogaards MJ, Burger BJ, van Gool PA, Egberts TC, Eikelenboom P: A placebo-controlled study of haloperidol prophylaxis for post-operative delirium in elderly hip-surgery patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(suppl 4):239–255
13. Meagher D.J. Delirium: optimizing management. //*BMJ* 2001; 322:144-9.
14. Mitchell, A.J. Confusion Assessment Method is the most appropriate tool to quickly detect delirium in hospitalised patients at the bedside / A.J. Mitchell // *Evid Based Ment Health.* – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. – 4.
15. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the ‘ABCDE’ approach. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Feb;17(1):43-9.
16. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008; 65:34–41.
17. Saxena S., Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review *Postgrad Med J* 2009;85:405–413. doi:10.1136/
18. Schweickert WD, Pohlman MC, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1874-82.
19. Steiner LA. Postoperative delirium guidelines. The greater the obstacle, the more glory in overcoming it. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:189–191.
20. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010
21. Wang Ps, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in the elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–41.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-103-104>

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ: АСЕПТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕПЕРФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ

Лунева И.Е., Чернобаева Л.С., Полищук Р.В., Щипакин В.Л., Скрылев С.И.,
Кротенкова М.В., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. В данной статье мы приводим описание редкого клинического случая асептического менингита, ассоциированного с реперфузионным синдромом после проведения транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием левой внутренней сонной артерии (ТЛБА ВСА) у женщины 62 лет. Представленный нами клинический случай является редким не только в практике нашего Центра, но и в мире. В настоящее время опубликован только 1 клинический случай асептического менингита, ассоциированного с реперфузионным синдромом, после проведения ТЛБА ВСА.

Описание наблюдения. Пациентка 62 лет, не работает. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2 ст, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) (за две недели до настоящей операции проводилась ТЛБА правой ВСА, без особенностей). В марте 2019 года проведена ангиопластика со стентированием левой ВСА. Продолжительность анестезиологического пособия составила 120 минут, оперативного вмешательства – 75 минут с использованием 250мл водорастворимого контрастного вещества. Интраоперационно, на дилатацию баллона, развился смешанный тип синдрома каротидного синуса, который корригировался медикаментозно, в связи с чем для дальнейшего наблюдения пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации (ОАРИТ).

При поступлении в ОАРИТ: общее состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,5°C. Дыхание самостоятельное, SpO₂ 100 %. При аускультации легких дыхание везикулярное. АД – 130/80 мм рт. ст. на фоне медикаментозной коррекции. ЧСС – 80 в минуту. Остальные системы органов – без патологии.

Неврологический статус: Сонлива. Инструкции выполняет правильно, на вопросы отвечает односложно. Менингеального синдрома нет. Краниальные нервы без особенностей. Легкий правосторонний гемипарез, повышение мышечного тонуса справа. Клонусы стоп с двух сторон. Рефлекс Бабинского справа. Чувствительных и координаторных нарушений нет.

Течение заболевания. В раннем послеоперационном периоде выявлено появление общемозговой и очаговой неврологической симптоматики в виде снижения уровня сознания до оглушения, появления менингеального синдрома и тотальной афазии, легкого правостороннего гемипареза. Дважды проведено МРТ головного мозга (при развитии неврологической симптоматики и через 4 часа): данных за острые ишемические изменения вещества головного мозга нет. В вечернее время отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C. На 2-е сутки после операции: состояние тяжелое, сохраняется повышение температуры тела до фебрильных цифр. В неврологическом статусе: уровень сознания снизился до сопора, ригидность затылочных мышц 7 см, симптом Кернига 30 градусов с двух сторон. Со стороны черепных нервов без особенностей. Легкий правосторонний гемипарез. Диффузная мышечная гипотония.

Проведено дуплексное сканирование и транскраниальная доплерография БЦА, гемодинамически значимой патологии не выявлено, стент проходим. Выполнено МРТ головного мозга, повторно (на 2-е сутки заболевания): острых ишемических изменений не выявлено. Однако, при введении контрастного вещества отмечается лептоменингеальный тип накопления контраста в левом полушарии. Выявленные изменения в левом полушарии большого мозга соответствуют реперфузионному повреждению с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера после стентирования левой ВСА.

Учитывая появление менингеального синдрома, повышение температуры тела до фебрильных цифр, выполнена люмбальная пункция. В общем анализе ликвора цитоз 1856/3 (нейтрофилы 98 %, макрофаги 2 %), белок 1,850 г/л. В общем анализе крови лейкоцитоз до 12,2x10⁹/л, остальные показатели в пределах референсных значений. При бактериологическом исследовании ликвора роста микрофлоры не получено.

Таким образом, учитывая клиническую картину и результаты проведенных исследований, у пациентки имеет реперфузионный синдром, ассоциированный с развитием асептического менингита.

На следующий день, на фоне проведения инфузионной терапии, состояние пациентки с отчетливой положительной динамикой: нормализовалась температура тела, сознание ясное, регрессировал двигательный дефицит и менингеальный синдром, однако сохранялись умеренные речевые нарушения. На 4-е сутки заболевания уменьшились воспалительные изменения в крови (лейкоциты 8,5x10⁹/л) и в ликворе (цитоз 46/3, белок 1,167 г/л), регрессировали речевые нарушения. На МРТ отмечена положительная динамика в виде отсутствия ранее выявляемого лептоменингеального накопления контраста в левом полушарии большого мозга.

Обсуждение. Общеизвестно, что после реваскуляризации сонной артерии резкое изменение мозгового кровотока может нарушить проницаемость гематоэнцефалического барьера. Данный феномен называется церебральной реперфузией или реперфузионным синдромом [1]. В мировой литературе он описан достаточно широко. На МРТ головного мозга реперфузионный синдром выявляется в виде усиления МР-сигнала от субарахноидального пространства при введении контрастного вещества [2]. Клинически он может характеризоваться головной болью, очаговыми неврологическими нарушениями, судорожным синдромом и, в тяжелых случаях, кровоизлиянием и отеком головного мозга [1, 3].

До настоящего времени остается неясным, как связаны изменения, выявляемые на МРТ головного мозга с развитием клинической симптоматики. В 2014 году проведено исследование, показавшее что лептоменингеальный тип накопления контрастного вещества после ангиопластики может наблюдаться и в отсутствие какой-либо неврологической симптоматики [4].

Реперфузионный синдром, ассоциированный с асептическим менингитом, является крайне редким наблюдением. В доступной нам мировой и отечественной литературе мы нашли только один опубликованный случай, аналогично нашему, когда у пациента после стентирования ВСА развился менингеальный и нейтрофильный плеоцитоз в отсутствие инфекционного агента и при наличии изменений на МРТ головного мозга [5]. Нами, так же как и нашими коллегами, наблюдавшими за состоянием пациента в опубликованном наблюдении, была отмечена следующая особенность течения этого состояния: быстрый регресс симптоматики на фоне проведения инфузионной терапии.

Патогенез реперфузионного синдрома, ассоциированного с асептическим менингитом, нуждается в уточнении. Экспериментальные данные, полученные на животных, показали, что при развитии реперфузионного синдрома (в условиях нарушения проницаемости ГЭБ), активированные лейкоциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и капиллярами, нейтрофилы проникают через ГЭБ, высвобождают протеолитические ферменты, приводя к асептическому воспалению менингеальных оболочек [6].

По-видимому, данных случаев гораздо больше, а пациенты, у которых после стентирования внутренних сонных артерий развивается неврологическая симптоматика в сочетании с повышением температуры тела до фебрильных цифр, нуждаются в дообследовании в объеме: МРТ головного мозга с контрастированием и исследование ликвора.

Литература

1. van Mook W.N. Cerebral hyperperfusion syndrome / van Mook W.N. Rennenberg R.J., Schurink G.W., van Oostenbrugge R.J., Mess W.H., Hofman P.A., de Leeuw P.W. // *Lancet Neurol.* 2005ю – Vol. 4. – P. 877-888.
2. Warach S. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption // Warach S., Latour L.L. // *Stroke.* 2004. – Vol. 35. – P. 2659-2661.
3. Karapanayiotides T. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome / Karapanayiotides T., Meuli R., Devuyt G., Piechowski-Jozwiak B., Dewarrat A., Ruchat P., Von Segesser L., Bogousslavsky J. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 21-26.
4. Hyun-Ji Cho. Post-carotid stenting reperfusion injury with blood-brain barrier disruption on gadolinium-enhanced FLAIR MRI / Hyun-Ji Cho., Young Jin Kim, Joon Hwa Lee, Jin Woo Choi, Won-Jin Moon, Hong Gee Roh, Young Il Chun, Hahn Young Kim // *BMC Neurol.* – 2014. Vol. 14. 178.
5. A. Budhram Aseptic meningitis due to reperfusion injury after carotid artery stenting / A. Budhram, S.A. Climans., C. Le, C.S. Casserly, M. Mayich, S.P. Lownie, L.A. Sposato // *J. Neurol. Sci.* – 2017. Vol. 381. P. 269-271.
6. Straussberg, R. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture / Straussberg, R., Harel, L., Nussinovitch, M., Amir, J. // *Pediatr. Neurol.* 2003. – Vol. 28. – P. 365–369

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-105-108>

ВКЛАД НЕВРОЛОГОВ АКАДЕМИИ В ИЗУЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОГО СКЛЕРОЗА (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.С. ДОЙНИКОВА)

Михайленко А.А.¹, Бисага Г.Н.², Гусева Н.А.¹, Скулябин Д.И.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

История изучения рассеянного склероза начинается со второй половины XIX века, когда французский патологоанатом Jean Cruveilhier (1791-1874) в атласе патологической анатомии описал «пятнистый» или «островковый склероз». Приоритет описания клинической картины и выделения заболевания в отдельную нозологическую форму принадлежит французскому невропатологу Jean-Martin Charcot (1825-1893), наблюдавшему случай заболевания в 1856 году. Первое детальное описание течения заболевания вероятнее всего относится к жизни внука Георга III, князя Augustus d'Este (1794-1848), опубликованное Douglas Firth в 1948 г. под названием «Случай Augustus d'Este». Автобиография этого принца, жившего в небольшом городе Феррара на северо-востоке Италии, содержит сведения, которые J.-M. Charcot и последующие исследователи расценили как типичную картину рассеянного склероза. В 1822 и 1826 гг. принц d'Este перенес ретробульбарные невриты, в 1827 г. был эпизод двоения со слабостью в ногах и пошатыванием при ходьбе, а в 1828г. повторное обострение с чувствительными нарушениями. В последующем обострения повторялись один – два раза в год. В 1848 г. после 26 лет ремиттирующего течения заболевания, у больного развилась стойкая слабость в ногах и нарушения координации (Compston A., Lassmann H., McDonald I., 2007). Предполагается, что рассеянным склерозом страдали Н. Островский, Ю. Тынянов, Г. Гейне.

Среди неврологов ВМедА рассеянному склерозу посвятил серьезное исследование В.М. Бехтерев. В его работе «О сифилитическом рассеянном черепно-спинном склерозе» (1896) рассматривались и анализировались оригинальные аспекты клинико-морфологической дифференциации множественного склероза и синдрома рассеянного склероза сифилитического генеза («формы мозгового сифилиса, представляющейся в виде рассеянных гнезд, как в спинном, так и в черепном мозге...», стр. 265). Тщательный и скрупулезный клинический и морфологический анализ яркого наблюдения позволил автору сформулировать ряд примечательных и оригинальных умозаключений.

Анализируемое наблюдение по клиническим параметрам в некотором отношении напоминало атипичную форму рассеянного склероза. Болезнь протекала с эпизодами, напоминающими ремиссии и эксацербации, у пациента обнаруживались спастическая параплегия и тазовые расстройства, преходящая диплопия и нарушение речи.

К основным особенностям синдрома рассеянного склероза сифилитической природы, отличающим его от классического рассеянного склероза, автор относил следующие клинические характеристики: «1) отсутствие таких основных признаков рассеянного склероза, как нистагм глаз и колебательное дрожание членов; 2) быстрое развитие парапареза и параплегии в начальном периоде болезни; 3) ранее появление расстройства в деятельности тазовых органов, выражающееся резким затруднением мочеиспускания; 4) ранее появление различного рода парестезий и невралгических ощущений в конечностях и туловище; 5) местная болезненность позвоночника при постукивании; 6) ранее появление паретических явлений со стороны глаз; 7) толчкообразное течение болезни с резкими улучшениями и ухудшениями симптомов; 8) ясная уступчивость болезни противосифилитическому лечению; 9) быстрота развития симптомов и общего хода болезни; 10) сифилис в анамнезе в числе важнейших этиологических моментов (стр. 416).

В патолого-анатомическом отношении презентуемый случай имеет существенные особенности, отличающие его от морфологии рассеянного склероза. Обнаруживался типичный артериит сифилитического генеза. Выявлявшиеся бляшки «являются очагами с соединительнотканной стромой, имеющими своим исходным пунктом, чаще всего, мягкие оболочки мозга с их сосудами» (стр. 263). Кроме того, «общей характерной особенностью всех бляшек является то обстоятельство, что они помещаются в таком месте, где к ткани мозга примыкает тот или иной сосуд, который при этом плотно срастается с тканью бляшки, в других же случаях сосуды проходят внутри самой бляшки, будучи окружены со всех сторон плотной соединительной, как бы мозолистой тканью» (стр. 262).

В.М. Бехтерев подчеркивал, что «разращение соединительной ткани в бляшках составляло всегда одно неразрывное целое с чрезмерно утолщенной стенкой сосуда», а патологический «процесс начался с сосудов и путем прямого распространения перешел на окружающую ткань» (стр. 343). Нередко обнаруживались перерождения и атрофия собственных элементов нервной ткани.

Все отмеченные выше морфологические особенности не свойственны бляшкам рассеянного склероза, характеру изменений нервных клеток и нервных волокон при рассеянном склерозе.

Филигранный анализ собственного наблюдения и научной литературы позволил автору утверждать: «... мы имеем полное основание выделять в патологоанатомическом отношении сифилитический рассеянный черепно-спинной склероз, ...следовательно, форму болезни, весьма сходную по локализации с обыкновенным рассеянным черепно-спинным склерозом, но отличающуюся от него характером самого болезненного процесса» (стр. 352).

Не миновал проблематики множественного склероза преемник В.М. Бехтерева – М.Н. Жуковский. 18 октября 1901 г. на заседании врачей СПб клиники душевных и нервных болезней он демонстрировал микроскопические препараты случая диссеминированного склероза. В представленном, весьма поучительном, наблюдении обращала на себя внимание яркая диссоциация между выраженной полиморфной клинической симптоматикой, свойственной развернутой картине финальных стадий заболевания (грубое расстройство речи, интенционное дрожание, нистагм, «равнодушие и ясно выраженный упадок умственных способностей» и другие) и узкой локализацией патологического процесса. В.М. Бехтерев в своем выступлении указывал, что при такой выраженной клинической картине можно было ожидать выявления множественных бляшек в различных участках головного мозга. Однако, М.Н. Жуковским (1902), только «в области моста найдена тотальная атрофия мозговой ткани, а кроме того бляшки склероза, располагающиеся, как в нижнем этаже моста, так и в верхнем, а кроме того, в средних мозжечковых ножках с обеих сторон» (стр. 1-2). При сохранности осевых цилиндров и нервных клеток в бляшках обнаруживалась «резкая атрофия миелиновой оболочки». Причину очевидного нарушения сопряженности клинических проявлений недуга с морфологическим эквивалентом автор усматривал в том, что три бляшки захватывали фактически весь поперечник ствола мозга с вовлечением многих «центральных проводников и черепных и спинномозговых нервов» (стр. 3).

Неподдельный интерес представляет публикация М.И. Аствацатурова в немецком журнале, посвященная рассеянному склерозу у близнецов (Astwazaturow M., 1935). К тому времени литературные источники содержали всего две статьи, связанные с искомой проблематикой.

Первый случай у М.И. Аствацатурова посвящен братьям-близнецам Г. и А. У первого заболевание возникло в 1925 г., развилось достаточно быстро, дебютировало зрительными расстройствами (атрофия зрительного нерва). На протяжении последующих 9 лет у Г. течение болезни расценивалось как не слишком тяжелая, но постоянно прогрессирующая форма рассеянного склероза. У брата А., фактически здорового человека, в 1927 г. выявлялись только снижение брюшных рефлексов и минимальная асимметрия коленных рефлексов. Подобный статус не позволял автору распознать рассеянный склероз. Однако при обследовании в 1932 г. обнаруживались несомненные признаки рассеянного склероза. В целом, течение болезни было необычно мягкое и спустя 9 лет после дебюта пациент оставался практически здоров и работоспособен. Следовательно, у братьев-близнецов определялась гетерохрония в течении болезни, что автор сопрягал с ролью наследственной предрасположенности в патогенезе рассеянного склероза.

Второй случай касался братьев – близнецов, у которых выявлялся комплекс симптомов, частично напоминавших рассеянный склероз (нистагм, асимметрия глубоких рефлексов), сочетавшийся с плоской стопой, синдактилией и миопией. Этот случай автор интерпретировал как врожденное наследственно-дегенеративное заболевание («полисклероидную абиотрофию»). Эта конституциональная неполноценность имеет сходные с рассеянным склерозом клинические черты, но не является рассеянным склерозом. Но далее следует исключительной важности умозаключение: подобные случаи конституциональной неполноценности ЦНС на более поздних этапах могут оставаться стационарными, в части, же случаев может регистрироваться трансформация в достаточно типичный рассеянный склероз. «Полисклероидные» комплексы симптомов обнаруживались как у членов семьи больных рассеянным склерозом, так и в семьях без рассеянного склероза. По мнению автора, оценка полисклероидных симптомов требует большей осторожности, а их незначительная выраженность не является поводом для оптимистического прогноза. Недооценка наследственных абиотрофических факторов в патогенезе рассеянного склероза является следствием однозначного понимания рассеянного склероза как инфекционного заболевания. Взгляды М.И. Аствацатурова определенно корреспондируют с современными представлениями о роли генетической предрасположенности в патогенезе рассеянного склероза.

Не остался в стороне от анализируемой проблемы и Б.С. Дойников (1955), так как «вопрос о явлениях регенерации при множественном склерозе... подробно не изучен, хотя многое в этом вопросе еще требует решения» (стр. 88). В частности, в литературе обычно отсутствовали внятные указания о локализации очагов, о наличии и природе тонких безмякотных волокон в очагах склероза (следствие регенерации или дегенерации). Б.С. Дойников описывал оба процесса вместе, «так как регенеративные феномены осевых цилиндров тесно связаны с явлениями дегенерации и морфологически также очень схожи» (стр. 88). Б.С. Дойников представил прекрасно иллюстрированные результаты тщательного клинко-морфологического исследования случаев острой формы рассеянного склероза с бурным началом. Ему удалось продемонстрировать не только разнородные изменения в свежих очагах (тяжелые изменения осевых цилиндров, дегенеративные изменения без гибели осевых цилиндров, их регенерацию), но и их неравномерность в разных отделах ЦНС. Установлено, что большинство аксонов в старых склеротических очагах – это сохранившиеся осевые цилиндры. Скрупулезный анализ полученных результатов свидетельствовал о распространенном дегенеративном процессе в ЦНС при рассеянном склерозе и диффузном поражении аксонов.

Таким образом, Б.С. Дойниковым при рассеянном склерозе в осевых цилиндрах было установлено значительное многообразие выразительных морфологических феноменов («концевые шары», «концевые вздутия», «концевые булавы», «утолщенные или набухшие осевые цилиндры», «образование зерен на поверхности цилиндров», «обилие коллатералей», «большие отложения липидов» и т. д.), свидетельствовавших об одновременном течении процессов дегенерации («ретракционные шары») и регенерации («шары роста»). Коллатерали автор не склонен

был объяснять как проявления «коллатеральной регенерации» (стр. 94). Образование зерен на поверхности осевых цилиндров однозначно трактовалось как «изменения вещества осевого цилиндра, которые без сомнения должны быть отнесены к дегенеративным явлениям» (стр. 96). Короткие варикозные и сильно извитые тонкие осевые цилиндры автор предлагал считать регенерирующими аксонами, а набухшие разволокненные и извитые аксоны, как дегенеративно измененные.

Завершается статья принципиально важным и предельно честным умозаключением автора: «о том, что эти вновь образованные пути достигают их физиологического места назначения, вновь восстанавливают связи, имеют функциональное значение, само собой разумеется, нельзя ничего сказать, пока опыты на животных не дали никакого ответа на эти вопросы» (стр. 110).

Плодотворная научная идея дифференциации синдромологических этиологически и патогенетически разнородных вариантов рассеянного склероза, внедрение которой в отечественной неврологии в значительной мере восходит к В.М. Бехтереву и М.И. Аствацатурову, была воспринята несколькими последующими поколениями кафедральных специалистов.

А.Г. Панов и А.П. Зинченко (1970, 1973) выдвинули концепцию о полиэтиологичности рассеянного склероза. А.П. Зинченко выделял 12 этиологических вариантов синдромологического рассеянного склероза (ассоциация заболевания с различными инфекциями, которые могут играть роль триггера в запуске аутоиммунного процесса).

Р.К. Шамрей (1968) одним из первых проводил на кафедре исследования иммунной системы при рассеянном склерозе, что позволило обосновать применение кортикостероидов и плазмафереза для лечения заболевания.

В.И. Головкин (1993) обосновал мультифакториальность рассеянного склероза, выделял 6 патогенетических вариантов недуга, придавал существенно значение нейроэндокринным механизмам патогенеза рассеянного склероза.

Г.Н. Бисага (2004) впервые ввел в широкую практику в ВМедА высокотехнологические методы инструментальной и ликворологической диагностики рассеянного склероза (МРТ, МР-спектроскопия, определение легких цепей иммуноглобулинов), что позволило ускорить диагностику патологии и повысить ее достоверность.

Исследование лечебной эффективности индукторов системы биохимической детоксикации (Литвиненко И.В., 1996) позволило оптимизировать метод нейропротективной терапии при рассеянном склерозе.

В последние годы многие аспекты множественного склероза (высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, использование с терапевтической целью аутологичных мезенхимальных и дендритных стволовых клеток, изучение места рассеянного склероза среди других демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний ЦНС и др.) остаются в поле зрения сотрудников кафедры, работающих в тесном контакте с коллективами некоторых кафедр ВМедА и ряда НИИ города.

В настоящее время сохраняется представление о рассеянном склерозе как о гетерогенном хроническом воспалительном демиелинизирующем заболевании, характеризующимся комплексом аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому или диффузному поражению центральной нервной системы, прогрессированию и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

В последние годы этиология рассматривается с позиций сочетанного взаимодействия генетических и эпигенетических с экзогенными и эндогенными факторами (Compston A., Wekerle H., McDonald I., 2007). Нейроморфологи систематизировали модели демиелинизации (Lucchinetti C.F., Brück W., Parisi J., et al., 2000).

Геномный поиск при рассеянном склерозе в различных этнических группах обнаружил наличие областей сцепления на большинстве хромосом, демонстрируя генетическую гетерогенность заболевания в различных популяциях. Было установлено, что наибольшее число положительных сцеплений приходится на область 3q21-24, бр21. Список генов-кандидатов расширяется с каждым годом и включает гены главного комплекса гистосовместимости II класса, входящие в гаплотип DR2 (DRB1*1501/ DQA1*0102/ DQB1*0602), расположенные на хромосоме 6 и другие участки (Compston A., Wekerle H., 2007).

Эпигенетические факторы включают нарушения метилирования генов, кодирующих везикулярный транспорт, регуляцию экспрессии генов, белки иммунного ответа, метаболизм липидов, работу ионных каналов. Особый интерес уделяют изменению экспрессии микро РНК (Wekerle H., Lassmann H., 2007).

К экзогенным относят связь с вирусами Эпштейна-Барр, герпеса 6А типа, ретровирусами, недостатком витамина D3, потребление животных белков и жиров.

Эндогенные причины включают изменение состава микробиоты кишечника, уровня биотина, снижение активности дофаминергической системы, эндокринные нарушения. Особое значение придается влиянию экологических и социальных факторов: наличию химической и нефтеперерабатывающей промышленности в регионе проживания с повышенным содержанием в окружающей среде следов тяжелых металлов, химических углеводородов (бензина), количеству солнечной инсоляции в комплексе с недостатком витамина D3; курению, плотности населения с наличием психоэмоционального стресса.

Литература

1. Бехтерев В.М. О сифилитическом рассеянном черепно- спинном склерозе. / В.М. Бехтерев // Обозрен. псих. неврол. экспер. психолог. – 1896. – №4. – С. 255-265; №5. – С. 342-352; №6 – С.413-418.
2. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия. / Г.Н. Бисага // Автореферат дис...доктора мед. наук. – 2004. – СПб.: ВМедА. – 48с.
3. Головкин В.И. Диагностика и патогенетическая терапия рассеянного склероза. / В.И. Головкин // Автореферат дис...доктора мед. наук. – 1993. – СПб.: ВМедА. – 45с.
4. Дойников Б.С. О дегенеративных и регенеративных явлениях в осевых цилиндрах при множественном склерозе / Б.С. Дойников // Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии. – М. – 1955. – С.88-111.
5. Жуковский М.Н. Предъявление микроскопических препаратов sclerosis disseminat. / М.Н. Жуковский // Отчеты научных собраний врачей Санкт-Петербургской клиники душевных и нервных болезней за 1901-1902г. – СПб. – 1902. – С. 1-3.
6. Зинченко А.П. Рассеянный склероз и энцефаломиелит (этиология, патогенез, лечение). / А.П. Зинченко // Л.: Медицина. – 1973. – 295с.
7. Литвиненко И.В. Индукторы системы биохимической детоксикации в комплексной терапии рассеянного склероза (экспериментально- клиническое исследование). / И.В. Литвиненко // Автореферат дис...канд. мед. наук. – 1996. – СПб.: ВМедА. – 25с.
8. Панов А.Г. Диагностика рассеянного склероза и энцефаломиелита. / А.Г. Панов, А.П. Зинченко // Л.: Медицина. – 1970. – 240с.
9. Шамрей Р.К. Аутоиммунные реакции при рассеянном склерозе. / Р.К. Шамрей // Автореферат дис...канд. мед. наук. – 1968. – Л.: ВМедА. – 24с.
10. Astwazaturow M. User multiple sklerose sei zwillingen. / M. Astwazaturow // Zatschr. Ges. Neurol. Psychiatr. – 1935. – Bd.153. – N.4-5.- S. 744-752.
11. Compston A., Lassmann H., McDonald I. / The story of multiple sclerosis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
12. Compston A., Wekerle H. / The genetics of multiple sclerosis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
13. Compston A., Wekerle H., McDonald I. / The origins of multiple sclerosis: a synthesis // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.
14. Lucchinetti C.F., Brück W., Parisi J., et al. / Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. // Ann. Neurology. – 2000. – Vol. 47. – P. 707-717.
15. Wekerle H., Lassmann H. / The immunology of inflammatory demyelinating disease. // In McAlpine's Multiple sclerosis, fourth edition. – 2007. – 982 P.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-109-110>

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Мурзаканова Д.А.¹, Тихомирова О.В.², Прокудин М.Ю.¹, Базилевич С.Н.¹,
Дыскин Д.Е.¹, Евтухов С.И.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Введение. Эпилептические приступы и лечение антиэпилептическими препаратами могут влиять на структуру сна [1]. В то же время нарушения сна и дыхания во время сна могут способствовать развитию эпилептических приступов. Многие нарушения сна, такие как синдром обструктивного апноэ сна и бессонница в 2-3 раза чаще встречается у людей с эпилепсией, чем среди населения в целом [3]. Выявление и лечение расстройств сна у пациентов с эпилепсией часто улучшают контроль над приступами и качество их жизни.

Задачи исследования. Изучить современную литературу по проблеме нарушения сна при эпилепсии.

Результаты. Большинство исследований, посвященных изучению распространенности жалоб на нарушения сна у пациентов с эпилепсией основаны на опросниках, оценивающих качество сна и нейропсихологическом тестировании. Исследования на основе анкетирования показали, что дневная сонливость статистически достоверно наиболее часто встречается у людей с эпилепсией по сравнению с контрольной группой. От 18 % до 28 % пациентов с эпилепсией жаловались на дневную сонливость (шкала сонливости по Epworth [ESS] >10) по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил от 12 % до 17 % [4]. Помимо этого, предъявлялись жалобы характерные для инсомнии, такие как частые пробуждения, не восстанавливающий характер сна. По некоторым данным, при фокальной эпилепсии эти симптомы встречаются чаще, чем при генерализованной [1].

Несколько исследований показали, что дневная сонливость у людей с эпилепсией чаще связана с депрессией или тревогой. Депрессия и тревога встречаются чаще среди пациентов с эпилепсией, чем в здоровых контрольных группах, о чем свидетельствуют результаты шкалы депрессии Бека [5].

Кроме жалоб больных на нарушенный сон, оцениваемых при помощи разнообразных опросников, имеется также множество объективных данных по качественным и количественным изменениям структуры сна, полученных при полисомнографии.

У пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми нарушенная картина сна наблюдается также и в те ночи, когда приступы отсутствуют. В частности, это касается низкой эффективности сна, частых смен стадий сна и увеличения периодов бодрствования в ночное время [1].

В более ранних исследованиях сообщалось о таких нарушениях структуры сна у пациентов с эпилепсией, как: сокращение фазы быстрых движений глаз (REM); позднее наступление REM фазы сна; увеличение времени бодрствования внутри сна, что приводит к сокращению общего времени сна и эффективности сна; увеличение числа пробуждений даже при отсутствии судорог в ночь полисомнографии [6]. Отмеченные особенности нарушенной структуры сна могут быть отчасти связаны с интериктальными разрядами. Генерализованные вспышки пик-волновой активности могут встречаться во 2 и 3 стадиях non-REM сна и связаны с K-комплексами и микропробуждениями [1].

Фаза REM-сна может быть особенно чувствительной к возникновению судорог у людей с фокальной эпилепсией. Bazil C.W. и др. показали, что процент REM-сна снизился от 18 % до 12 %, если у пациента был приступ днем, и от 16 % до 7 %, если судороги произошли во время ночного сна [7]. Ночные судороги (но не дневные) значительно снижали эффективность сна, увеличивали задержку REM стадии сна, увеличивали продолжительность I стадии, при снижении 2 и 4 стадий сна, что сопровождалось повышением дневной сонливости по шкале Epworth. При дневных приступах процент общего времени сна, проведенного в REM-сне на следующую ночь, снизился с 18 % до 12 %. Если приступ произошел ночью, уменьшение времени REM-сна было больше (7 % против 16 %) [7].

Также, сонные веретена могут иметь низкую амплитуду, быть дисморфичными, а альфа-активность может внедряться в картину фаз non-REM и REM-сна. И хотя клиническая роль подобных изменений ЭЭГ сна неизвестна, хаотическая природа этих разрядов нарушает микроархитектуру сна и, вероятно, физиологический контроль сна [1]. Обнаруживаемые нарушения структуры сна могут быть причиной субъективной и объективной сонливости, наблюдаемой у пациентов на следующий день после ночного приступа [1].

Некоторые исследования предполагают, что структура сна больше нарушена у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с пациентами с лобной эпилепсией или генерализованными формами эпилепсии [8]. Так, Crespel и др. обнаружили, что структура сна была больше нарушена у пациентов с височной эпилепсией по сравнению с лобной. У пациентов с височной эпилепсией была снижена эффективность сна, повышено время бодрствования во сне и наблюдалось большее количество пробуждений. Эти исследователи также обнаружили, что у пациентов с височной эпилепсией часто имелись измененные сонные веретена в эпилептической гемисфере. При лобной эпилепсии сохраняется нормальная структура сна даже при наличии ночных приступов. Наличие исключительно ночных или связанных со сном гипермоторных приступов является относительно специфичным признаком аутосомно-доминантной лобной эпилепсии с ночными пароксизмами [2]. При височной эпилепсии характерно нарушения структуры сна, даже если приступы развиваются днем. [8] Указанная разница сохранялась на фоне

депривации сна и отмены противоэпилептических препаратов. По данным этого исследования, архитектура сна при лобной эпилепсии не отличалась от таковой по сравнению со здоровыми лицами, если исключались отрезки записи ночных приступов. [8] Parrino L. и др. использовали в своей работе, так называемый циклический альтернирующий паттерн (ЦАП), являющийся маркером нестабильности non-REM сна. При этом К-комплексы или вспышки дельта-волн (фаза А при изучении ЦАП) часто совпадали или непосредственно предшествовали началу эпилептического приступа [1]

Некоторые исследования прослеживают связь между синдромом обструктивного апноэ сна и степенью тяжести эпилепсии. Так, группа пациентов с поздним дебютом эпилепсии и трудно контролируемой эпилепсией имели более высокий индекс апное-гипопное, чем группа с контролируемой эпилепсией. Также установлено, что появление симптомов синдрома обструктивного апноэ сна у 21 из 29 пожилых людей (средний возраст 56 лет, 86 % мужчин) совпало с увеличением частоты приступов или дебютом эпилептического статуса.

Таким образом, на сегодняшний день получены данные между особенностями нарушения сна и формами эпилепсии. Недостаточно исследований проведено для установления распространенности нарушения сна у больных эпилепсией и потенциального взаимодействия между нарушениями сна и эпилепсией. Растет интерес клиницистов и нейрофизиологов к влиянию роли нарушения сна и дыхания во сне на течение эпилепсии. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят учитывать выявленные нарушения сна в коррекции терапии.

Литература:

1. Хачатрян С.Г., Тунян Ю.С. Влияние эпилепсии на структуру сна // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2017. – Том 117, N 9(2) Эпилепсия. – с. 88-94. – Библиогр.: с. 93-94. – ISSN 1997-7298
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Прокудин М.Ю. Клиническая оценка приступных событий по результатам ЭЭГ-видеомониторинга // Военно-медицинский журнал. – 2017. -Том 338, N 6. – с.32-39. – ISSN: 0026-9050
3. Grigg-Damberger, M. M., & Foldvary-Schaefer, N. (2015). Primary Sleep Disorders in People with Epilepsy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 24(1), 145–176. doi:10.1016/j.chc.2014.09.001
4. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008;17(7):588–94.
5. Jenssen S, Gracely E, Mahmood T, et al. Subjective somnolence relates mainly to depression among patients in a tertiary care epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2006;9(4):632–5.
6. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73–81.
7. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57(3):363–8
8. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998;39(2):150–7.
9. Parrino L, De Paolis F, Milioli G, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(7):1178-1184. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03502.x>
10. Manni, R., & Terzaghi, M. (2010). *Comorbidity between epilepsy and sleep disorders*. *Epilepsy Research*, 90(3), 171–177. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-5-7>

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ДЕТЕКЦИЮ ОЧАГА ОСТРОЙ ИШЕМИИ

Мусин Р.С., Ахатова З.А., Бекоева З.Р.

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Актуальность. Нейровизуализация помогает врачам-клиницистам установить подтип инсульта, что в дальнейшем влияет на выбор тактики лечения [1].

Существует приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга», согласно которого при поступлении в приемный покой всем пациентам с подозрением на инсульт проводится КТ или МРТ головного мозга.

КТ дешевле, поэтому данное исследование назначается чаще. Также КТ неопенима в дифференциации геморрагического и ишемического инсульта. Однако известно, что приблизительно в 50 % случаев очаг ишемии на КТ остается невидимым, поскольку КТ мало чувствительна к небольшим очагам в коре и особенно в стволе в первые часы от развития клинической картины. Примерно в 80 % случаев КТ мозга обнаруживает зону пониженной плотности, клинически соответствующую инфаркту мозга, в течение первых же суток после начала заболевания и соответственно в 20 % случаев не визуализирует зону инфаркта мозга [4].

Режим ДВИ на МРТ способен выявить острый ишемический очаг в первые минуты от начала развития симптоматики. По данным Ворлоу, у 90 % пациентов с ишемическим инсультом режим ДВИ на МРТ выявляет острый очаг в пределах суток, в то время как у 10 % пациентов эти изменения не выявляются [4]. Преобладающей локализацией не выявляемых методами МРТ инсультов является ствол мозга (до 50 %) [10].

По современным данным, достаточно большой процент ишемических инсультов не выявляется при первичном проведении нейровизуализационных исследований [5, 6].

Непонятным остается вопрос: является ли изолированный вестибуло-атактический синдром, регрессирующий полностью, проявлением ОНМК по ишемическому типу при отсутствии обнаружения очага острой ишемии на нативных снимках [7].

В последние годы появилась информация о том, что имеется прямая зависимость между обнаружением очагов острой ишемии методами нейровизуализации и суммой баллов по NIHSS [8]. По данным других источников, детекция очагов инсульта никак не коррелирует с тяжестью клинической симптоматики [9].

Следовательно, вопрос корреляции выявляемости очагов ишемического инсульта с факторами тяжести и сроков развития клинической симптоматики, локализации очагов остается неоднозначным.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с диагнозом «ОНМК по ишемическому типу» проводился на базе отделения неврологии ГБ №40. Распределение по возрасту составляло от 35 до 85 лет. В разборе участвовали истории болезней 64 женщин и 36 мужчин.

В группе 1 (нейровизуализационно позитивные пациенты по данным КТ-головного мозга, проведенной при поступлении в стационар, либо по данным МРТ-головного мозга, проведенной через несколько дней от госпитализации, – 51 случай) преобладали мужчины: 23 женщины (45 %) и 28 мужчин (55 %), в группе 2 (нейровизуализационно негативные пациенты по данным КТ или МРТ-головного мозга при поступлении в стационар или МРТ-головного мозга, проведенной через несколько суток от госпитализации – 49 случаев) преобладали женщины: 8 мужчин (16 %) и 41 женщина (84 %).

Всем пациентам за время пребывания в стационаре проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА).

Все случаи ОНМК включали 56 полушарных (56 %) и 44 стволовых (44 %) инсульта. Среди пациентов группы 2 преобладали стволовые инсульты (61 %).

В нашем исследовании преобладали пациенты с баллами по NIHSS менее 10 (43 пациента (84 %) из группы 1 и 46 пациентов (94 %) из группы 2), количество баллов больше либо равно 10 выявлялось у 8 пациентов (16 %) из группы 1 и 3 пациентов (6 %) из группы 2.

Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) приводил к окклюзионным поражениям в 4 случаях (8 %) среди пациентов из группы 1 и ни разу не встречался (0 %) среди группы 2. Гемодинамически значимый атеросклероз с поражением более 70 % от просвета сосуда выявлялся среди группы 1 в 6 случаях (12 %) и в 2 случаях (4 %) среди группы 2. Отсутствие атеросклеротического поражения МАГ чаще встречалось в группе 2 (в 13 случаях (27 %) против 6 случаев (12 %) из группы 1).

Обсуждение. В результате нашего исследования было выявлено, что нейровизуализационно негативные случаи ОНМК по ишемическому типу чаще развиваются в стволе, более подвержены к ним женщины, характеризуются более низкими баллами по NIHSS. Полученные результаты сопоставимы со сведениями мировой литературы [10, 11, 12]. В результате нашего исследования возник вопрос о возможной гипердиагностике инсульта

в стволе, поскольку 49 % случаев ишемического ОНМК были нейровизуализационно негативными по данным КТ либо МРТ головного мозга.

Стенозирующий и окклюзирующий атеросклероз БЦА в анамнезе не влияет на выявляемость ишемического инсульта по данным нейровизуализации по нашим сведениям.

Литература

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. //Качественная клиническая практика. – 2003.- №4. – С. 100-118.
2. Moritani T., Ekholm S., Westesson P.L. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain// Springer. 2005. — 229 p.
3. Гомбоева Н.А. Нейровизуализация инфаркта мозга в клинической практике // Вестник бурятского медицинского университета. – 2014. – №12. -С. 129-133.
4. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ванн Гейн Ж., Ханкий Г.Ж. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.//СПб.: Политехника, 1998. – с.153-154.
5. Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*.2008;39:1898–1900.<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.497453>
6. Hixson HR1, Leiva-Salinas C1, Sumer S1, Patrie J2, Xin W2, Wintermark M3. Utilizing dual energy CT to improve CT diagnosis of posterior fossa ischemia. *JNeuroradiol*.2016;43(5):346352.<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.04.001>
7. Hammoud K1, Lanfranchi M2, Li SX3, Mehan WA4. *Emerg Radiol*. What is the diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? 2016; 23(4):339-44. <https://doi.org/10.1007/s10140-016-1408-z>
8. Zuo L1, Zhang Y1, Xu X1, Li Y1, Bao H1, Hao J1, Wang X2, Li G1. A retrospective analysis of negative diffusion-weighted image results in patients with acute cerebral infarction. *Sci Rep*. 2015; 175:189. <https://doi.org/10.1038/srep08910>
9. Bulut HT1, Yildirim A, Ekmekci B, Eskut N, Gunbey HP. False-negative diffusion-weighted imaging in acute stroke and its frequency in anterior and posterior circulation ischemia. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(5):627-33. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000095>
10. Sylaja PN, Coutts SB, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack. *Stroke*.2008;39:1898–1900.<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.497453>
11. Hixson HR1, Leiva-Salinas C1, Sumer S1, Patrie J2, Xin W2, Wintermark M3. Utilizing dual energy CT to improve CT diagnosis of posterior fossa ischemia. *JNeuroradiol*.2016;43(5):346352.<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.04.001>
12. Quenardelle V1, Lauer-Ober V, Zinchenko I, Bataillard M, Rouyer O, Beaujeux R, Pop R, Meyer N, Delplancq H, Kremer S, Marescaux C, Gйny B, Wolff V. Stroke Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening. *Cerebrovasc.Dis*. 2016;42(3-4):205-12.<https://doi.org/10.1159/000445956>

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-113-114>

СИНДРОМ ОСМОТИЧЕСКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Никишин В.О.¹, Наумов К.М.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Гуляев Н.И.¹, Андреева Г.О.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Синдром осмотической демиелинизации (СОД) – острая демиелинизация вследствие резких осмотических изменений, развивающаяся обычно в случае быстрой коррекции гипонатриемии. Это современный термин, включающий центральный понтинный миелолиз (ЦПМ) и подобные ему поражения вне Варолиева моста (экстрапонтинный миелолиз).

ЦПМ представляет собой патологический демиелинизирующий процесс, симметрично охватывающий центральные отделы Варолиева моста, что связано с особенностями его миелоархитектоники, хотя может иметь также и внестовую (экстрапонтинную) локализацию – в таламусах, базальных ганглиях, внутренней и наружной капсулах, миндалевидном теле, мозжечке и белом веществе больших полушарий. Он характеризуется утратой олигодендроцитов и миелина с преимущественным вовлечением пирамидных, фронтопонтocerebellарных и кортиконуклеарных путей, в то время как тела нейронов и их аксоны остаются сохранными. Впервые данное заболевание было описано при алкоголизме и нарушениях питания R. Adams с соавт. в 1959 г. Затем такие же изменения были выявлены при других патологических состояниях, которые сопровождаются системными метаболическими нарушениями и изменениями водно-солевого обмена и приводят к разрушению миелина из-за его осмотического отека. Причинами ЦПМ часто являются алкоголизм, хроническая печеночная недостаточность, в том числе после трансплантации печени, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет.

Клинически СОД протекает в две фазы. Первая фаза – это появление электролитных нарушений, при этом у пациентов наблюдаются клинические признаки энцефалопатии. После быстрой коррекции данных нарушений пациенту становится на некоторое время лучше, однако спустя 2-3 суток наблюдается резкое прогрессирование неврологического дефицита. Наиболее характерными проявлениями являются угнетение сознания, бульбарный синдром (преимущественно дисфагия, дизартрия), пирамидные симптомы или спастический тетрапарез/парапарез. Описываются и другие симптомы, включая атаксию, диплопию, парез обоих отводящих нервов, горизонтальный нистагм, билатеральную слабость мышц лица. Магнитно-резонансная томография головного мозга при ЦПМ чаще всего демонстрирует зону гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ и гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, FLAIR и ДВИ в области Варолиева моста на границе с продолговатым мозгом. При экстрапонтинном миелолизе по данным магнитно-резонансной томографии очаги выявляются чаще всего в чечевицеобразном ядре и таламусе; значительно реже – в белом веществе супратенториальных отделов головного мозга. Необходимо отметить, что очаговые изменения по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга могут отсутствовать в течение 2 недель и более после развития клинической симптоматики СОД.

В настоящее время синдром осмотической демиелинизации все чаще диагностируется в клинической практике. Пациент К., 64 года, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 27 июля 2018 г. На момент поступления жалоб не предъявлял в связи с угнетением сознания, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения. Со слов родственников, с 23 июня 2018 г. в течение нескольких суток занимался «лечебным голоданием», употреблял только воду. С 20 июля включил в рацион соки, протертые супы, каши. 26 июля поздно вечером почувствовал слабость, напряжение задней группы мышц бедер, мышц обеих голеней, головокружение, тошноту. При приеме пищи возникали позывы на рвоту. Через некоторое время головокружение усилилось, и пациент потерял сознание, продолжительность потери сознания составила около 1 ч. При госпитализации 27 июля 2018 г. в неврологическом статусе – сознание – умеренное оглушение; контакту доступен частично, на вопросы не отвечает, простые команды выполняет не полностью; фотореакции зрачков вялые, симметричные; при разговоре речь тихая; элементы смешанной афазии; положительные симптомы орального автоматизма; мышечный тонус низкий; ахилловы рефлексы низкие, остальные глубокие рефлексы живые, симметричные; патологические пирамидные рефлексы с обеих сторон; координаторные пробы не выполняет; нарушение функции тазовых органов по центральному типу; в соматическом статусе – без особенностей. В анализах крови: глюкоза 7,53 ммоль/л, общий белок 52 г/л, креатинин 35 мкмоль/л, общий билирубин 63,8 мкмоль/л, АЛТ 137 ммоль/л, АСТ 273 ммоль/л, калий 2,56 ммоль/л, натрий 96,7 ммоль/л, кальций 1,91 ммоль/л. Компьютерная томография головы от 27 июля 2018 г. – без патологии. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 27 июля 2018 г. – МР-картина структурных изменений скорлупы и варолиева моста – симметричное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ, ДВИ от скорлупы; в центральных отделах Варолиева моста определяется зона слабого гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, ДВИ неправильной формы с нечеткими и неровными наружными контурами, без распространения вдоль проводящих путей.

По совокупности данных анамнеза, результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз: «Энцефалопатия смешанного (дисэлектролитного, дисметаболического) генеза

с развитием центрального понтинного миелолиза в виде синдрома нарушения сознания и рассеянной органической симптоматики». На фоне проведенной глюкокортикостероидной, нейротрофической, симптоматической терапии, комплексной реабилитации отмечалась отчетливая положительная динамика в виде увеличения уровня сознания до ясного, увеличения объема движений и силы в конечностях, стабилизация гемодинамики и увеличения словарного запаса.

Таким образом, наиболее вероятно, что на фоне длительного голодания у пациента развились тяжелые электролитные нарушения. Быстрое введение в рацион новых продуктов после голодания могло привести к резкому частичному восстановлению электролитного баланса и, как следствие, развитию осмотического демиелинизирующего синдрома в виде центрального понтинного миелолиза с последующим нарастанием неврологического дефицита.

Также встречаются случаи осмотической демиелинизации, не связанные с изменением концентрации натрия, что можно продемонстрировать на втором клиническом примере. Пациент М., 68 лет, 13 сентября 2018 г. поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по поводу повышения артериального давления до 190 и 100 мм рт. ст. (гипертонический криз от 13 сентября 2018 г., купирован 13 сентября 2018 г.), токсического цирроза печени, класс А по Child-Pugh, 12 баллов по MELD. На момент поступления в отделение жалоб не предъявлял из-за когнитивно-мнестических нарушений. В неврологическом статусе отмечалось отсутствие произвольных движений глазных яблок по вертикали; положительные рефлексы орального автоматизма; гипомимия; повышение тонуса мышц по пластическому типу; патологические пирамидные кистевые и стопные рефлексы с двух сторон; нарушение функции тазовых органов по центральному типу. В соматическом статусе обращало на себя внимание наличие на теле множественных печеночных знаков, пальмарная эритема. В анамнезе пациент получал терапию по поводу гипераммониемии препаратом, содержащим орнитин в максимальной терапевтической дозе. При поступлении в анализы крови уровень аммиака составил 146 мкмоль/л, калия – 3,3 ммоль/л, натрия – 139,9 ммоль/л. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 13 сентября 2018 г. – МР-картина структурных изменений варолиевого моста и очага патологического изменения интенсивности МР-сигнала в правой гемисфере мозжечка, что необходимо дифференцировать с очагами острой демиелинизации. По результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования установлен диагноз: «Печеночная (токсико-дисметаболическая) энцефалопатия III стадии, синдром осмотической демиелинизации в виде синдрома нарушения сознания, двустороннего пирамидного синдрома, нарушения функции тазовых органов по центральному типу». Развитие неврологического дефицита предположительно может быть связано со снижением сывороточной концентрации аммиака у пациента с алкогольным анамнезом и циррозом печени, что привело к развитию как понтинного, так и экстрапонтинного миелолиза. На фоне проведенной неспецифической нейрометаболической терапии через 2 недели по данным контрольной магнитно-резонансной томографии признаки демиелинизации в области Варолиева моста частично регрессировали.

Таким образом, описаны случаи синдрома осмотической демиелинизации в виде понтинного и смешанного (понтинного, экстрапонтинного) миелолиза, развившегося на фоне длительного голодания у пациента без тяжелой сопутствующей соматической патологии и алкогольного анамнеза, а также у пациента с циррозом печени, сопровождавшимся изменением концентрации аммиака в плазме крови. Для коррекции гипонатриемии рекомендовано осуществить внутривенную инфузию 150 мл 3%-го гипертонического раствора натрия хлорида или его эквивалента в течение 20 минут. По достижении увеличения уровня сывороточного натрия на 5 ммоль/л продолжить инфузионную терапию минимально возможным объемом 0,9% раствора натрия хлорида до начала специфической терапии, направленной на устранение причины гипонатриемии; ограничить повышение концентрации натрия в сыворотке крови до 10 ммоль/л в течение первых 24 часов и дополнительно – до 8 ммоль/л в каждые последующие 24 часа до достижения концентрации натрия, равной 130 ммоль/л (Spasovski G. et al., 2014). Синдром осмотической демиелинизации является сложным этиопатогенетическим процессом, который требует дальнейшего изучения, выявления других возможных патогенетических механизмов его развития.

Литература

1. Ерохина, Л.Г. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелолиз / Л.Г. Ерохина, Н.Н. Лескова, Л.В. Губский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – №2. – С. 55-58.
2. Uzkeser, M. Wide central pontine, bulbar and thalamic myelinolysis with sequela / M. Uzkeser, A. Akoz, G. Ozdemir [et al.] // Eurasian J. Med. – 2012. – Vol. 44 (3). – P. 179-181.
3. Norenberg, M.D. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations / M.D. Norenberg // Metab. Brain Dis. – 2010. – Vol. 25. – P. 97-106.
4. Patel, S.V. Resolution of MRI findings in central pontine myelinolysis associated with hypokalemia / S.V. Patel, D.C. Parish, R.M. Patel, E.W. Grimsley // Am. J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 334 (6). – P. 490.
5. Spasovski, G. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia / G. Spasovski, R. Vanholder, B. Allolio [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – №29. – P. 111-139.
6. Adams R.D. Central pontine myelinolysis. A hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients / R. Adams, M. Victor // AMA Arch Neurol Psychiatry. – 1959. – №81. – P. 154-172.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-115-117>

НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ

Новосельцев Д.В.¹, Одинцова Г.В.², Горшков Д.В.¹, Щетинина А.М.¹

¹НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Неонатальные судороги (НС) – наиболее частое неотложное состояние периода новорожденности, требующее безотлагательной терапии [1-3]. Частота НС у доношенных новорожденных составляет 1,1–3,6 на 1000 новорожденных [1,2]. НС делятся на острые симптоматические судороги и эпилепсию неонатального периода. В проекте новой классификации неонатальных судорог 2019 года в этиологии отдельно выделены гипоксические судороги (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) помимо судорог структурной, метаболической природы и нейроинфекций. Частота возникновения эпилептических синдромов составляет менее 10 % [4]. Однако риск развития структурной эпилепсии после дебюта неонатальных судорог составляет около 17,9 % [2,4]. По времени дебюта симптоматических судорог наихудший прогноз имеют дети, у которых судороги возникли более чем через 7 суток после рождения, так как они чаще в последующем трансформируются в эпилепсию [2]. Применение антиэпилептической терапии (АЭТ) определяется этиологией и клиническими проявлениями НС, доступностью новых видов АЭТ. Терапия дебюта судорожной активности на основе предполагаемой по клинико-инструментальным данным или подтвержденной этиологии является сложной задачей.

Цель исследования. Исследовать особенности клиники и терапии неонатальных судорог у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни детей, рожденных в 2016 и 2017 году. Для определения частоты неонатальных судорог выделены 2 группы. Критерий включения в базовую группу: доношенные новорожденные (гестационный возраст 37-42 недель). Критерии исключения: преждевременно рожденные (гестационный возраст менее 37 полных недель), переношенные (гестационный возраст более 42 недель) новорожденные. Критерий включения в основную группу: клиническая и/или энцефалографическая верификацией судорог в неонатальном периоде. Критерий исключения: отсутствие клинической и энцефалографической верификации судорог в неонатальном периоде. В основной группе исследованы параметры распределения судорог по времени дебюта, этиологии, эффективности АЭТ. Использована описательная статистика.

Результаты. Базовую группу составили 449 детей – доношенные новорожденные с соматической, хирургической и кардиохирургической патологией. В основную группу включено 36 пациентов с первичной реализацией судорог в 0-28 сутки жизни. Таким образом, неонатальные судороги диагностированы у 8,0 % доношенных новорожденных. По времени дебюта отмечено доминирование НС в первые двое суток жизни: в 1-2е сутки жизни – 24 детей (66,66 %); в 3-4е сутки жизни – у 7 детей (19,46 %); с 5х суток жизни – у 3-х детей (8,33 %); старше 7 суток жизни – у 2 детей (5,55 %) (рис. 1).

По этиологии судороги расценены как острые симптоматические у 35 детей (97,33 %), только в одном случае диагностирован дебют эпилепсии. Доминировали неонатальные судороги при гипоксически-ишемическом и травматическом поражении центральной нервной системы (ЦНС) (без или с кровоизлиянием в мозг и/или его оболочки, тромбозом корковых вен, отеком мозга) – 14 детей (38,89 %). На втором месте по частоте встречались судороги при нейроинфекциях (менингиты, менингоэнцефалиты, венитрикулиты (бактериальной, грибковой, вирусной этиологии, включая инфекции TORCH-комплекса) – 7 детей (19,44 %). Реже причиной судорог отмечены: транзиторные метаболические нарушения (гипогликемия; гипокальциемия; гипомagneмиемия; гипербилирубинемия) – 6 детей (16,67 %); врожденные нарушения обмена веществ (ВНОВ) – 2 ребенка (5,56 %); другие причины (врожденные пороки развития центральной нервной системы, синдром абстиненции) выявлены у 6 детей (16,67 %). Неонатальная эпилепсия диагностирована у 1 ребенка – 2,77 % (представлена синдромом Отахара).

При исследовании корреляции «этиология – время дебюта судорог» выявлено превалирование в первые четверо суток жизни первичной реализации судорожного синдрома новорожденных, обусловленного реализацией гипоксически-ишемического и травматического поражения головного мозга, транзиторных метаболических нарушений и манифестации инфекции ЦНС. Значительно реже отмечался дебют судорог в возрасте старше 7 суток жизни, в нашем исследовании диагностирован у детей с ВНОВ, представленным аминокислотурией.

Нами проанализирована эффективность терапии дебюта судорог в зависимости от варианта применяемого лечения. Не потребовалось применение антиконвульсивной терапии при своевременной коррекции транзиторных метаболических нарушений – гипогликемии, гипокальциемии – 3 ребенка (8,33 %). В большинстве случаев потребовалась комбинация 1й и 2й линии антиэпилептических препаратов (Тиопентал натрия+Диазепам; Тиопентал натрия+Фенобарбитал) – 11 детей (30,56 %). В 22,22 % были эффективны препараты вальпроевой кислоты – 8 детей. Реже эффект достигался при монотерапии другими препаратами:

- монотерапия Фенобарбиталом (1ая линия антиэпилептической терапии без нарушения витальных функций) – 5 детей (13,89 %);



Рис. 1. Время реализации дебюта судорожной активности доношенных новорожденных.

- монотерапия Тиопенталом натрия (2й ряд антиэпилептических препаратов с нарушением витальных функций) – 5 детей (13,89 %);
- монотерапия Диазепамом (1ая линия антиэпилептической терапии с нарушением витальных функций) – 4 ребенка (11,11 %).

Исследование эффективности применения антиконвульсантов в зависимости от этиологии судорог выявило следующие особенности:

- При гипоксически-ишемическом поражении мозга были эффективны Фенобарбитал, Диазепам, Тиопентал натрия, а также их комбинация – 15 детей (41,67 %);
- Нейроинфекции, врожденные пороки ЦНС: Вальпроаты (при отсутствии возможности энтерального питания и неэффективности комбинации 1й и 2й линии) – 8 детей (22,22 %);
- Врожденные пороки развития ЦНС, ВНОВ: Леветирацетам, Окскарбазепин (при возможности энтерального питания и неэффективности комбинации 1й и 2й) – 6 детей (16,67 %);
- Транзиторные метаболические нарушения: коррекция гипогликемии, гипокальциемии; Фенобарбитал – 6 детей (16,67 %).

Продолжительность антиэпилептической терапии, по нашему мнению, должна быть минимальной. Критерии прекращения терапии должны быть как клиническими, так и электроэнцефалографическими.

Обсуждение. Проведенное исследование выявило высокий уровень первичной реализации судорожной активности доношенных новорожденных (8,0 %), что обусловлено особенностями представленной в исследовании когорты пациентов неонатально-реанимационного профиля. Полученные нами данные по частоте встречаемости и этиологической структуре неонатальных судорог сопоставимы с мировыми и российскими показателями [1-3]. При симптоматических пароксизмах без нарушения витальных функций, по нашему мнению, препаратом первой линии остается Фенобарбитал, однако, его эффективность составляет примерно 50 %. Ограничения по клинической и/или энцефалографической ситуации часто требуют выбора и назначения другой антиэпилептической терапии как для купирования дебюта судорог, так и для проведения поддерживающей терапии [4]. При пароксизмах билатеральных судорог с нарушением витальных функций антиконвульсантом выбора является Диазепам, а при его неэффективности – Тиопентал натрия. При рефрактерности судорог к проводимой антиэпилептической терапии возможно назначение препаратов второй линии: Тиопентала натрия или Лидокаина, также обладающих серьезными побочными эффектами: кардиореспираторная депрессия, нарушения ритма сердца. При эпилептическом генезе судорог применяются Вальпроаты, Леветирацетам, Окскарбазепин в поддерживающей антиэпилептической терапии и применяются длительным курсом [5]. 19,44 % детей с дебютом неонатальных судорог выписались из реанимационного отделения без поддерживающей антиэпилептической терапии при наличии стабильных клинико-электроэнцефалографических данных.

Заключение. В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев неонатальных судорог, препаратами первой линии остаются Фенобарбитал и Диазепам. Треть пациентов требует подбора комбинации антиэпилептических препаратов. Важное значение имеет диагностика и коррекция транзиторных метаболических нарушений, таких как гипогликемия и гипокальциемия, до назначения противосудорожной терапии.

Литература

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание/Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 896 с.
2. Заваденко, А.Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста / Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Заваденко Н.Н. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, №3. – С. 19-30.
3. Neonatal seizures: Queensland Maternity and Neonatal Clinical guideline. // Brisbane Queensland Health. – 2017. P. 32 – Электронный ресурс: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf (дата обращения 29.06.2019).
4. Auvin S. Novel study design to assess the efficacy and tolerability of antiseizure medications for focal onset seizures in infants and young children: A consensus document from the regulatory task force and the pediatric commission of the International League against Epilepsy (ILAE), in collaboration with the Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). / S. Auvin, J. French, D. Dlugos, K.G. Knupp, E. Perucca, A. Arzimanoglou, E. Whalen, R.A. Shellhaas. // *Epilepsia Open*. – 2019. – P. 1–7.
5. Odintsova, G. Changes of spectrum antiepileptic drugs during ten years. / G. Odintsova, A. Chugunova, N. Koroleva. // *Epilepsia*. – 2009. №50 (Suppl. 4). – P. 193.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-118-119>

СИНДРОМ КАРОТИДНОГО СИНУСА ПРИ АНГИОПЛАСТИКЕ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Полищук Р.В., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.

Научный центр неврологии, Москва

Несмотря на значительные успехи современной медицины, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности (1). По данным территориально-популяционного регистра инсульта за 2009-2013 гг., несмотря на достоверное снижение летальности от ишемического инсульта, заболеваемость в течение 5 лет последовательно увеличилась с 1,9 на 1000 населения в 2009 году до 2,76 случая на 1000 населения в 2013 году, что свидетельствует о необходимости усиления мероприятий по первичной профилактике ишемического инсульта (2).

Одним из методов первичной профилактики является транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием внутренних сонных артерий (ТЛБА ВСА) при стенозирующем атеросклерозе как наиболее частой причине ишемического инсульта. Результаты анализа проведенных в мире к настоящему времени оперативных вмешательств показали, что этот метод является эффективным и достаточно безопасным (3). Повышенные риски у этой категории пациентов вызывает ряд обстоятельств. Наиболее значимым из них является само оперативное вмешательство в области каротидных синусов, при котором у некоторых пациентов могут временно нарушаться сердечно-сосудистые рефлексы, в норме контролируемые ответом сердечно-сосудистой системы на различные триггеры. Впервые данный синдром – синдром каротидного синуса – был описан немецким физиологом Йоханном Чермаком в 1866 году (4). В настоящее время выделено три типа этого синдрома: кардиоингибиторный (синусовая брадикардия менее 60 уд в мин., атрио-вентрикулярная (А-В) блокада любой степени или асистолия не менее 3 сек), вазодепрессорный (снижение АД не менее чем на 50 мм рт.ст. от исходного АД или не менее 30 мм рт.ст. от исходного АД, сопровождающее неврологической симптоматикой без изменения ЧСС), смешанный (комбинация симптомов двух вышеперечисленных типов).

В 1998 году Farrell O. Mendelsohn была установлена взаимосвязь между каротидной ангиопластикой со стентированием и «гемодинамической нестабильностью», аналогичной синдрому каротидного синуса, но, как правило, без потери сознания пациентом (5). Однако, частота ее развития и тактика ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде ТЛБА ВСА до настоящего времени остаются неуточненными.

Целью исследования явилось определение частоты развития синдрома каротидного синуса для обеспечения его персонализированной профилактики и лечения у пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий при выполнении ангиопластики со стентированием.

Материал и методы. В проспективную работу включено 120 пациентов ФГБНУ НЦН с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий (ВСА), которым было выполнено плановое оперативное вмешательство – транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием внутренних сонных артерий в период с 2016 по 2018 гг. включительно. Показанием для хирургического лечения являлись «симптомные» стенозы 60 % и более и «асимптомные» стенозы 70 % и более. Пациенты с оперативными вмешательствами на шее в анамнезе, в том числе трахеостомией, каротидной эндартерэктомией (КЭАЭ) и ТЛБА ВСА на ипсилатеральной стороне в исследование включены не были.

Характеристика пациентов представлена в таблице. Всем пациентам вовремя и после оперативного вмешательства проводился инвазивный (АД) и неинвазивный мониторинг (АД, ЧСС, sPO₂, ЧД). Диагноз синдрома каротидного синуса устанавливался в соответствии с общепринятой классификацией. Статистическая обработка данных проведена с применением программ Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Таблица

Характеристика пациентов

	I группа «асимптомные» стенозы 70 % и более (n=60)	II группа «симптомные» стенозы 60 % и более (n=60)
Пол	мужчины 70 %; (n=42) женщины 30 %; (n=18)	мужчины %; (n=) женщины %; (n=)
Средний возраст (лет)	67,8±9,7 (Me=65 [LQ-44, UQ-81])	53,7±9,7 (Me=60 [LQ-21, UQ-80])

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

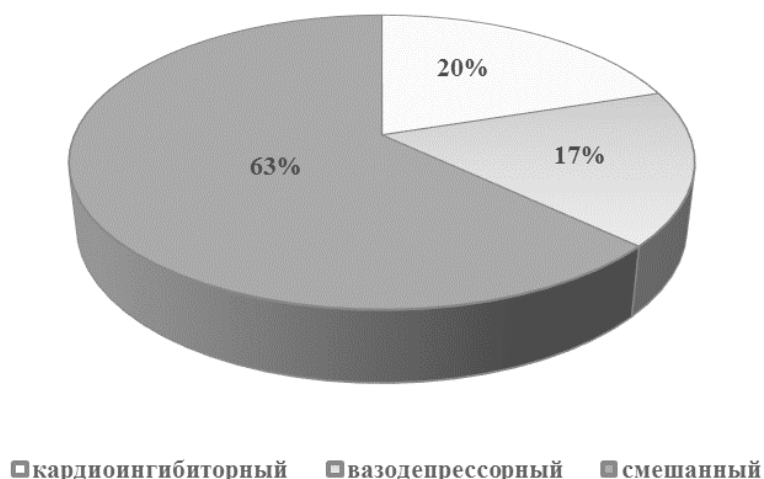


Рис. Типы синдрома каротидного синуса

Результаты. Синдром каротидного синуса (СКС) развился в 70 % случаев ТЛБА ВСА (n=84), достоверно чаще у мужчин – 71,4 % (n=60), чем у женщин – 28,6 % (n=24) (p<0,05). Медиана возраста у всех пациентов с СКС составила 68 (44-91). Типы СКС представлены на рисунке.

Как отражено на рисунке, достоверно более частым типом СКС был смешанный, чем кардиоингибиторный или вазодепрессорный (p<0,05). Он имел место в 63 % случаев (53 из 84) и характеризовался практически одновременным возникновением синусовой брадикардии (или асистолии) и артериальной гипотонии. Чуть более чем в половине случаев 54,7 % (n=29) СКС развился в ответ на дилатацию баллона, у 11,3 % (n=6) пациентов в течение 1-го часа после дилатации, а у 34 % (n=18) – в более отдаленные сроки, в среднем через 6 часов (от 2 до 11 часов).

Кардиоингибиторный тип наблюдался в 20 % случаев (n=17) и у большинства пациентов 82 % (n=14) манифестировал синусовой брадикардией как во время дилатации баллона, так и в течении первого часа после нее. АВ-блокада I и II степени имела место у 2-х пациентов (11,7 %). Асистолия более 3 сек без потери сознания была отмечена у 1 пациента на дилатацию баллона (6,3 %).

Вазодепрессорный тип отмечался в 17 % случаев (n=14). В половине случаев (n=7) артериальная гипотония возникла сразу на дилатацию баллона, у 5 пациентов – в течение первого часа после дилатации, а у двух – в более отдаленные сроки (через 2 и 5 часов).

Обсуждение. Проведенная нами работа показала, что у трех из четырех пациентов при плановом хирургическом эндоваскулярном вмешательстве на внутренних сонных артериях развивается синдром каротидного синуса, наиболее часто проявляющейся практически одновременным развитием артериальной гипотонии и синусовой брадикардии. В ряде случаев оперативное вмешательство сопровождается остановкой сердечной деятельности. Необходимо отметить, что указанная симптоматика может возникнуть не только при дилатации баллона, но и спустя часы после операции. Таким образом, это требует максимальной информированности и подготовленности анестезиолога-реаниматолога для оказания необходимой помощи пациентам, в том числе корректного поддержания артериального давления и работы сердца с целью профилактики острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда. Пациенты, перенесшие транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием внутренних сонных артерий, в первые сутки после операции должны наблюдаться в отделении анестезиологии и реанимации.

Литература

1. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика/ З.А. Суслина, М.А. Пирадов // Руководство для врачей. – М. – 2009.
2. Клочихина О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009—2012 гг. / Клочихина О.А., Стаховская Л.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. №6. – С. 63-69.
3. Бокерия, О.Л. Синдром каротидного синуса / О.Л. Бокерия, А.В. Сергеев //Анналы аритмологии. – 2015. Т. 12, №2. – С. 106-113.
4. Czermak, Johann N./ Ueber mechanische Reizung des Nervus vagus beim Menschen/ Czermak, Johann N. // 1879. P. 779-787.
5. Farrell O. Mendelsohn. Acute Hemodynamic Changes During Carotid Artery Stenting / Farrell O. Mendelsohn, MD, Neil J. Weissman, MD, Robert J. Lederman, MD, James J. Crowley, MD, John L. Gray, MD, Harry R. Phillips, MD, Mark J. Alberts, MD, Richard L. McCann, MD, Tony P. Smith, MD, and Richard S. Stack, MD/ Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82 – P.1077–1081.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-120-122>

МР-СПЕКТРОСКОПИЯ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е.,
Мурзаканова Д.А., Евтухов С.И.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Ежегодная заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга составляет приблизительно 3,7 случаев на 100000 населения для мужчин и 2,6 на 100000 для женщин. Показатели выше в развитых странах (мужчины 5,8 и женщины 4,1 на 100000). Во всем мире смертность для первичных злокачественных опухолей головного мозга составляет приблизительно 2,8 для мужчин и 2,0 для женщин на 100000 (Bondy M.L., et al., 2008). Актуальным является поиск биологических маркеров, которые отражают характер течения заболевания, степень злокачественности новообразования (Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., 2018). Классификация опухолей головного мозга ВОЗ по степени злокачественности (Grade) осуществляется следующим образом: I grade (низкой степени) новообразования с низкой пролиферативной активностью, медленно растущие, имеющие клетки, которые очень похожи на нормальные, и редко распространяющиеся на близлежащие ткани; II grade – медленно растущие новообразования, имеющие атипичные клетки, инфильтрирующие прилежащее мозговое вещество; III grade – новообразования с гистологическими признаками злокачественности в виде ядерной атипичии/анаплазии и повышенной митотической активности; IV grade – новообразования с ядерной атипичией, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов и/или некрозом, инфильтрирующие окружающие ткани (Пашкевич А.М., 2018). Определение степени злокачественности будет определять прогноз, последующую тактику ведения и лечения, кратность выполнения контрольных исследований.

Одним из крайне немногочисленных методов прижизненного исследования химических процессов, протекающих в органах и тканях человека, является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) (Н.А. Семенова, и др., 2014). МР-спектроскопия при опухолях головного мозга используется при проведении дифференциальной диагностики с неопухолевыми образованиями, оценке степени злокачественности (Окользин А. В., 2007), проведении дифференциального диагноза между постлучевым некрозом и продолженным ростом опухоли (Anbarloui M.R., et al., 2015), между лимфомами и высоко злокачественными глиомами головного мозга (Nagashima H., et al., 2018). При этом нейровизуализационная картина может быть во многом схожей.

Целью исследования явилось изучить метаболические изменения в ткани опухолей головного мозга с различной степенью злокачественности на основании результатов многовоксельной МР-спектроскопии.

Материалы и методы. В соответствии с поставленными задачами в исследование вошли 39 пациентов с глиомами головного мозга в возрасте $42,07 \pm 14,03$ лет находящихся на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в клиниках Военно-медицинской академии. В контрольную группу вошли 9 здоровых лиц. У всех пациентов были собраны и уточнены клиничко-анамнестические данные, выполнен неврологический осмотр, произведена оценка результатов структурной нейровизуализации. Всем больным была выполнена МРТ и МР-спектроскопия по водороду головного мозга на томографе «Magnetom Symphony» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла на базе кафедры рентгенологии и радиологии.

Результаты исследования. Общей характеристикой опухолей являлось снижение N-ацетиласпарата, снижение креатина и повышение уровня холина. Снижение уровня NAA связано со снижением нейрональной плотности, гибелью нейронов (Окользин А.В., 2007). При астроцитомах с низкой и высокой степенью злокачественности в ткани опухоли наблюдалось повышение уровня холина. Это связано с повышенной проницаемостью мембраны клетки из-за пролиферации опухолевых клеток, разрушением клеточных мембран, высвобождением медиаторного пула холина (Труфанов Г. Е., Тютюгина Л.А., 2008). Также при опухолях наблюдается изменение соотношений метаболитов: уменьшение соотношения N-ацетиласпартата к креатину (NAA/Cr), N-ацетиласпартата к холину (NAA/Cho), повышение соотношения Cho/Cr.

Результаты исследований соотношений метаболитов в ткани опухоли в зависимости от степени злокачественности представлены в таблице № 1, статистические показатели в таблице № 2.

Степень злокачественности опухоли достоверно нарастала с возрастанием соотношения Cho/Cr, что хорошо согласуется с работой Окользина А. В. (2007) и других авторов O. Bradac (2014). В группе больных с низко злокачественными глиомами (grade II) соотношение Cho/Cr составляло $1,42 \pm 0,42$. При возрастании степени злокачественности (grade III) наблюдалось статистически достоверное (по модулю ANOVA) увеличение соотношения Cho/Cr до $2,3 \pm 0,86$. Соотношение Cho/Cr показало достоверные различия между глиомами головного мозга со степенью злокачественности grade II и grade III, а также между grade II и grade IV. Получена тенденция к статистически достоверному различию между grade III и grade IV (табл. 2).

Обсуждение результатов. Изучение соотношений основных метаболитов по результатам многовоксельной МР-спектроскопии позволяет предположить степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга. Результаты наших исследований хорошо согласуются с работой Окользина А. В. (2007), в которой показана возможность применения МР-спектроскопии для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга с раз-

Таблица 1.

Показатели соотношений метаболитов у больных с глиомами разной степени злокачественности ($M \pm s.d.$).

	Контрольная группа (n=9)	grade II (n=17)	grade III (n=13)	grade IV (n=9)
Cho/Cr	1,06±0,18	1,42±0,42	2,3±0,86	2,98±1,33
NAA/Cho	1,93±0,33	0,62±0,43	0,3±0,13	0,32±0,23
NAA/Cr	2,0±0,27	1,02±0,93	0,68±0,24	0,87±0,67

Таблица 2.

Статистически показатели (значение p , непараметрическая статистика, модуль ANOVA) при опухолях различной степени злокачественности к соотношению Cho/Cr.

	Grade II	Grade III	Grade IV
Контроль	0,259	0,001	<0,001
Grade II		0,006	<0,001
Grade III			0,056

личной степенью злокачественности. Им была получена тесная статистическая связь между степенью анаплазии глиальной опухоли головного мозга (Grade II – Grade III – Grade IV) и соотношением уровня Cho/Cr и Lac/Cr. Чем выше степень анаплазии глиальной опухоли головного мозга, тем выше значения Cho/Cr и Lac/Cr.

Рядом исследователей (Imani F., Voada F.E., Lieberman F.S., et al., 2014) показана возможность применения МР-спектроскопии с целью проведения дифференциального диагноза между процедуром глиом и лучевым некрозом на основании содержания холина и креатина. Высокая информативность МР спектроскопии выявлена при проведении дифференциального диагноза между опухолями головного мозга и поражением вещества головного мозга неопухоловой природы (Oz G., et al., 2014). Помимо этого, МР-спектроскопия может использоваться для определения прогноза при глиальных опухолях головного мозга (М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, 2018; Roldan-Valadez E., et al., 2016).

В более поздних публикациях показано, что по результатам исследования можно сделать вывод о наличии мутации изоцитратдегидрогеназ S типов в глиальных опухолях головного мозга (C. Choi, 2012). Последнее позволит предположить диагноз в соответствии с новой классификацией опухолей центральной нервной системы (2016) и определить прогноз заболевания (Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н., 2016г.).

Таким образом, изучение метаболического профиля опухоли на основании МР-спектроскопии позволяет предположить её степень злокачественности. Соотношение Cho/Cr можно рассматривать как неинвазивный биологический маркер отражающий степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга.

Литература

1. Мацко Д.Е. Нейроонкология/ Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н.// Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 103 – 114.
2. Окользин А.В. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по водороду в характеристике опухолей головного мозга / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург. – 2007. – 25 с.
3. Окользин А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга / А.В. Окользин // Онкология. – 2007. – Том 8. – С. 132 – 151.
4. Пашкевич А.М. Молекулярно-генетические критерии диагностики глиальных опухолей головного мозга/ А.М. Пашкевич// Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 46. – С. 35 – 41.
5. Прокудин М.Ю. Магнитно-резонансная спектроскопия при глиомах головного мозга: биологические маркеры/ М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко и др.// Доктор.ру – 2018. – № 1 (145). – С. 10 – 15.
6. Семенова Н. А., Ахадов Т. А., Ублинский М. В., Варфоломеев С. Д. Использование магнитно-резонансной спектроскопии для диагностики и мониторинга лечения неврологических и психических заболеваний / Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. В 2-х томах. Том 2 / Под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014.
7. Труфанов Г.Е., Тютин Л.А. Магнитно-резонансная спектроскопия: руководство для врачей. – СПб.: «Элби-СПб», 2008. – 239 с.
8. Anbarloui M.R. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumor / M.R. Anbarloui, S.M. Ghodsi, A. Khoshnevisan, et al. / Iran J. Neurol. – 2015. – Vol. 14, N. 1. – P. 29 – 34.
9. Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B., Barnholtz-Sloan J.S., Davis F.G., Il'yasova D., Kruchko C., McCarthy B.J., Rajaraman P., Schwartzbaum J.A., Sadetzki S., Schlehofer B., Tihan T., Wiemels J.L., Wrensch M., Buffler P.A.; Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). Cancer. 2008; 113 (7 Suppl): 1953 – 1968.
10. Choi C. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas C. Choi, S.K. Ganji, R.J. DeBerardinis, et al.// Nat Med. - 2012 Jan 26;18(4):624-9.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

11. Imani F. Molecular and metabolic pattern classification for detection of brain glioma progression / F. Imani, F.E. Boada, F.S. Lieberman, et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 83, N. 2. – P. 100 – 105.
12. Nagashima H. Myo-inositol concentration in MR spectroscopy for differentiating high grade glioma from primary central nervous system lymphoma/ Nagashima H., Sasayama T., Tanaka K., et al. // *J. Neurooncol.* – 2018. – Vol. 136, N. 2. – P. 317-326.
13. Oz G. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders/ G. Oz, J.R. Alger, P.B. Barker, et al.// *Radiology.* – 2014. – Vol. 270, N. 3. – P. 658 – 679.
14. Roldan-Valadez E. Choline-to-N-acetyl aspartate and lipids-lactate-to-creatine ratios together with age assemble a significant Cox's proportional-hazards regression model for prediction of survival in high-grade gliomas// Roldan-Valadez E., Rios C., Motola-Kuba D., et al.// *Br. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 89.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-123-124>

СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Проскуряков А.А.¹, Метленко П.А.¹, Чернышев В.В.¹, Фоос И.В.¹, Ридель С.А.¹,
Курасов Е.С.¹, Кудяшев А.Л.¹, Цыган Н.В.^{1,2}

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Послеоперационные осложнения после травматологических операций влияют на исход хирургического лечения, продолжительность госпитализации, а также снижают качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Особое место в изучении послеоперационных осложнений занимают изменения функций центральной нервной системы, составляющие послеоперационную мозговую дисфункцию. Послеоперационная мозговая дисфункция патогенетически гетерогенна, клинически полиморфна и включает три клинических типа: периоперационный мозговой инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения (Цыган Н.В. с соавт., 2017).

Частота возникновения различных клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции сильно варьирует. Так, частота возникновения ишемического периоперационного инсульта у пациентов травматологического профиля, по сравнению с другими клиническими типами послеоперационной мозговой дисфункции, самая низкая и составляет не более 0,4% (Bateman В.Т. et al., 2009). Несмотря на низкую частоту возникновения периоперационного мозгового инсульта у больных травматологического профиля, риск его возникновения остается повышенным в течение длительного времени после оперативного вмешательства. К настоящему времени выявлены ряд независимых предикторов развития периоперационного инсульта у пациентов травматологического профиля: некоронарная сердечная болезнь в анамнезе, приоритет (срочность) операции, общая анестезия, интраоперационное нарушение сердечного ритма (фибрилляция предсердий) (Bateman В.Т. et al., 2009). Предполагается, что причины развития ишемического периоперационного инсульта у пациентов травматологического профиля являются общими с таковыми при оперативных вмешательствах на других органах и системах и связаны в первую очередь с коморбидной патологией, а также особенностями анестезиологического обеспечения в интраоперационном периоде.

В ходе ортопедических операций при применении цементной фиксации может возникать жировая и костномозговая церебральная эмболия, которая при наличии дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки может являться механизмом развития периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции.

Среди всех клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции у пациентов травматологического профиля наиболее широко в литературе представлены сведения о симптоматическом делирии раннего послеоперационного периода. Частота симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в травматологии одна из самых высоких в хирургии и, по данным разных авторов, достигает 82%. Как правило, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода развивается в течение первых суток после хирургической операции. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода протекает в трех основных формах: гиперактивный делирий, гипоактивный делирий и смешанный делирий. Наиболее часто встречается смешанная форма (54,9%), затем гипоактивная форма (43,5%) и наименее часто – гиперактивная форма (1,6%). Гипоактивная форма симптоматического делирия раннего послеоперационного периода трудно диагностируема и сопряжена с более выраженным повреждением головного мозга (Попугаев К.А. с соавт., 2012).

Американская психиатрическая ассоциация предложила диагностические критерии делирия, которые были сформулированы в DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Эти критерии легли в основу многих шкал, применяемых для диагностики симптоматического делирия раннего послеоперационного периода у пациентов травматологического профиля, наиболее широко применяемыми из которых являются: CAM-ICU (Confusion assessment method in intensive care unit), ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist), DRS-R-98 (Delirium Rating Scale – R – 98). Тем не менее, диагноз симптоматического делирия раннего послеоперационного периода почти в 80% случаев устанавливается по клиническим признакам, а частота применения шкал не превышает 11% (Larsen К.А. et al., 2010).

Риск развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода во многом зависит от возраста пациентов, сопутствующей патологии, типа хирургического вмешательства. Стоит отметить, что боль в совокупности с травматичностью и обширностью операции считаются ведущими причинами развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (Bruce А.А. et al., 2007). При непосредственном структурном повреждении отделов головного мозга, а именно ретикулярной формации, вентролатеральных отделов гипоталамуса и лобных долей, делирий развивается в 100% случаев (Попугаев К.А. с соавт., 2012).

Отсроченные когнитивные нарушения традиционно являются наиболее распространенным клиническим типом послеоперационной мозговой дисфункции, однако в большинстве случаев лишь незначительно влияют

на способность пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности в послеоперационном периоде. Частота отсроченных когнитивных нарушений при операциях протезирования коленного и тазобедренного суставов составляет 16-45% (Scott J.E. et al., 2014). Установлено, что после выписки пациентов из стационара отсроченные когнитивные нарушения сохранялись спустя 3 месяца у 80% пациентов, спустя 12 месяцев – у 70,1% пациентов (Schrader S.L. et al., 2008). Установлено, что высокая потребность в опиоидных анальгетиках сопряжена с высокой частотой отсроченных когнитивных нарушений. В литературе также имеются обратные выводы, исключаящие факторы развития отсроченных когнитивных нарушений, например, не было отмечено влияния интраоперационной артериальной гипотензии на частоту отсроченных когнитивных нарушений (Robinson T.N. et al., 2011).

Целью исследования явилось изучить структуру послеоперационной мозговой дисфункции при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава.

Проведено обследование 12 пациентов (9 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 54 до 78 лет (средний возраст 62 года), которым выполняли плановую операцию эндопротезирования тазобедренного сустава. Для диагностики послеоперационной мозговой дисфункции в периоперационном периоде осуществляли динамическое наблюдение за состоянием пациентов, неврологический осмотр с оценкой по шкалам NIHSS, MoCA, батарее FAB, шкале HADS за 1-2 суток до хирургической операции и на 3-7 сутки после нее. Для оценки полученных результатов, использовалась доступная медицинская литература как из отечественных, так и из зарубежных источников.

По результатам обследования в предоперационном периоде у 10 (83%) пациентов была выявлена рассеянная органическая симптоматика в виде горизонтального нистагма (у 4 пациентов), симптомов орального автоматизма (у 4 пациентов), умеренной асимметрии глубоких рефлексов (у 1 пациента), патологических пирамидных кистевых знаков с двух сторон (у 3 пациентов), интенционного тремора при выполнении пальцемолоточковой пробы с обеих сторон (у 2 пациентов). У 6 пациентов наблюдались умеренные когнитивные нарушения в предоперационном периоде, средний балл по шкале MoCA составил 23,21±2,19, по шкале FAB составил 15,26±1,96.

В послеоперационном периоде при проведении неврологического осмотра с динамической оценкой по шкале NIHSS у всех обследованных пациентов (n=12) отсутствовали признаки периоперационного инсульта. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован в соответствии с алгоритмом CAM-ICU у 1 (8%) пациента. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода наблюдался в виде гипоактивной формы делирия. При проведении нейропсихологического тестирования отмечалась отрицательная динамика в виде ухудшения когнитивных функций по шкале MoCA на 3 балла и батарее FAB на 2 балла, которая при дальнейшем наблюдении регрессировала до исходного уровня.

Отсроченные когнитивные нарушения были диагностированы по результатам снижения показателей нейропсихологического тестирования по шкале MoCA и по батарее FAB более чем на 10% в послеоперационном периоде у 4 (33%) пациентов, не имевших признаков клинически значимой тревоги или клинически значимой депрессии по шкале HADS.

Полученные данные свидетельствуют о преобладании отсроченных когнитивных нарушений в структуре послеоперационной мозговой дисфункции при операциях эндопротезирования тазобедренных суставов (33%), что соответствует данным литературы по хирургическим операциям травматологического профиля.

Литература

1. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 34-39.
2. Bateman, B.T. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes / B.T. Bateman, H.C. Schumacher, S. Wang et al. // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110. – P. 231-238.
3. Mortazavi, J.S.M. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence predictors, and outcome / J.S.M. Mortazavi, H. Kakli, O. Bican et al. // J. Bone Joint Surg. Am. – 2010. – Vol. 92. – P. 2095-2101.
4. Robinson, T.N. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults / T.N. Robinson, C.D. Raeburn, Z.V. Tran et al. // Arch. Surg. – 2011. – Vol. 146, N3. – P. 295-300.
5. Попугаев, К.А. Делирий в реаниматологической практике / К.А. Попугаев, И.А. Савин, А.Ю. Лубнин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – №4. – С. 19-28.
6. Larsen, K.A. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial / K.A. Larsen, S.E. Kelly, T.A. Stern [et al.] // Psychosomatics. – 2010. – Vol. 51, N5. – P. 409-418.
7. Bruce, A.J. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review / A.J. Bruce, C.W. Ritchie, R. Blizard et al. // Int. Psychogeriatr. – 2007. – Vol. 19, N2. – P. 197-214.
8. Scott, J.E. Postoperative cognitive dysfunction after total joint arthroplasty in the elderly: a meta-analysis / J.E. Scott, J.L. Mathias, A.C. Kneebone // J. Arthroplasty. – 2014. – Vol. 29, N2. – P. 261-267.
9. Schrader, S.L. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at-risk elderly patients / S.L. Schrader, K.E. Wellik, B.M. Demaerschalk [et al.] // Neurologist. – 2008. – Vol. 14, N2. – P. 134-137.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-125-127>

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОГО ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА *IN VITRO*, *IN VIVO* И *IN SILICO*

Россохин А.В.¹, Ветчинова А.С.¹, Лысогорская Е.В.¹, Абрамычева Н.Ю.¹, Кочергин И.А.¹,
Шпилюкова Ю.А.¹, Иллариошкин С.Н.¹, Закиян С.М.², Скребицкий В.Г.¹, Захарова М.Н.¹

¹Научный центр неврологии, Москва,

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Болезнь двигательного нейрона (БДН), которая чаще всего манифестирует в форме бокового амиотрофического склероза, представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание с вовлечением различных уровней двигательной системы, приводящее к вялым параличам скелетной мускулатуры, обычно в сочетании со спастичностью, нарушению дыхания и глотания, неизбежной смерти через 2–5 лет от момента манифестации симптомов [1]. Ввиду фатального характера заболевания и отсутствия эффективных методов лечения большое значение придается изучению молекулярного патогенеза БДН на генетическом, клеточном уровне, а также с привлечением методов компьютерного моделирования.

Около 10 % случаев БДН характеризуются менделевским наследованием. Семейные формы БДН являются генетически гетерогенными и связаны с мутациями в гене супероксиддисмутазы (*SOD1*), а также в генах метаболизма РНК, клеточного процессинга, нейротрофических и ряда других биохимических каскадов [2]. Поэтому для внедрения в будущем персонализированного подхода к терапии БДН необходимо четкое молекулярное профилирование пациентов, с определением поврежденных генов и их белковых продуктов. В настоящее время такой генетический скрининг в группе с большим числом вовлекаемых генов предполагает применение технологий массового параллельного секвенирования в формате панельного, экзомного или полногеномного секвенирования [3]. Проведенный нами детальный анализ генетической структуры БДН в российской популяции показал, что суммарная частота выявленных мутаций в обследованной когорте пациентов с БДН (свыше 400 больных) составила 9,5 % [4, 5]. Наиболее частыми оказались повреждения в генах *SOD1* (24 % при семейном БАС и 4,6 % при спорадической форме заболевания) и *C9orf72* (патологическая экспансия гексануклеотидных повторов в нем обнаружена в 1,8 % случаев БАС, все случаи спорадические) [4, 5]. Мутаций в гене *TARDBP* обнаружено не было, однако в группе БАС значимо чаще по сравнению с контролем встречалась делеция с.715-126delG, локализованная в 5-м интроне *TARDBP* – 38 % vs. 26,6 % ($\chi^2=13,17$; $p=0,002$). Мутации в гене *ANG* выявлены у 1,05 % обследованных больных БАС (все случаи – спорадические). В одном спорадическом случае (0,35 %) выявлена мутация G1082A в гене *DCTN1*. В обследованной группе значимо чаще по сравнению с контролем встречается носительство рискованного аллеля гена *ATXN2* с «промежуточным» (28–33) числом копий GAC-повторов – 5 % vs. 1,7 % ($\chi^2=3,89$; $p=0,0486$). У российских пациентов с БАС выявлена ассоциация болезни с носительством рискованного А-аллеля и гомозиготного генотипа А/А по полиморфизму -2578C/A в гене *VEGF* (соответственно, $\chi^2=7,14$; $p=0,008$ и $\chi^2=13,46$; $p=0,001$ при сравнении частот у больных и в контроле), что подтверждается анализом отношения шансов [4].

Нами показано, что на клеточном уровне различные мутации в генах БДН могут сопровождаться вовлечением процессов аутофагии [6]. Это звено патогенеза БДН открывает определенные перспективы для внедрения новых биомаркеров нейродегенеративного процесса у пациентов с БДН, а также для изучения терапевтических возможностей соответствующих биологически активных соединений, воздействующих на клеточные аутофагочитарные механизмы.

Чрезвычайно ценным инструментом в исследовании механизмов нейродегенеративных заболеваний, в том числе БДН, является генетическое репрограммирование с получением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из фибробластов или других зрелых соматических клеток [7]. В дальнейшем ИПСК могут быть дифференцированы в нейроны различной эргичности, например – в ацетилхолинэргические мотонейроны спинного мозга. В наших исследованиях задачей была разработка протокола дифференцировки ИПСК в мотонейроны и астроциты, при этом для культивирования использовались фибробласты кожи пациентов, страдающих семейной формой БАС [7, 8]. Использование в исследованиях ИПСК, полученных от пациентов, имеет ряд преимуществ перед другими клеточными моделями, так как полученные из них мотонейроны идентичны по генетическому составу клеткам пациента и наиболее точно демонстрирует протекающие патогенетические события («персонализированная» клеточная модель заболевания). От двух пациентов с мутацией *SOD1*-Asp90Ala и от пациента с мутацией *C9ORF72* нами были получены биоптаты кожи, а от одного пациента с мутацией Asp90Ala – мононуклеарные клетки крови с целью сравнения фибробластов и лимфоцитов как источников клеточного репрограммирования. Свойства полученных линий ИПСК были подтверждены путем оценки морфологии и окраски на щелочную фосфатазу. Полученные из ИПСК нейрональные предшественники демонстрировали характерную спонтанную активность на мультиэлектродной матрице. Эффективность репрограммирования была сходной для производных фибробластов и мононуклеаров крови и для носителей различных мутаций в генах БДН. Основные морфологические и морфохимические свойства нейрональных культур, полученных из данных источников, также оказались сходными и подтвердили дифференцировку ИПСК в мотонейроны (рис. 1).

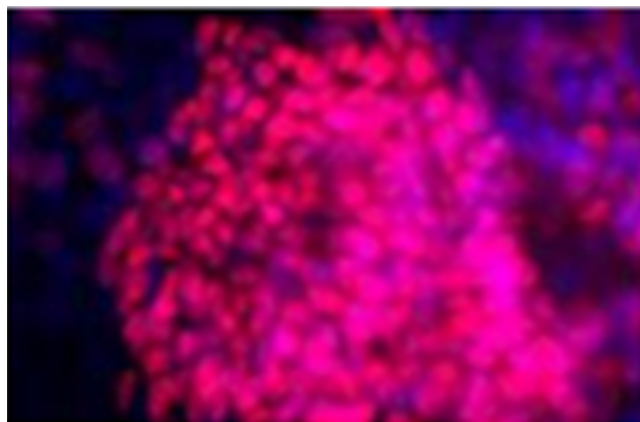


Рис. 1. Окраска нейрональных предшественников мотонейронов на OLIG2 – в основной маркер данного клеточного типа.

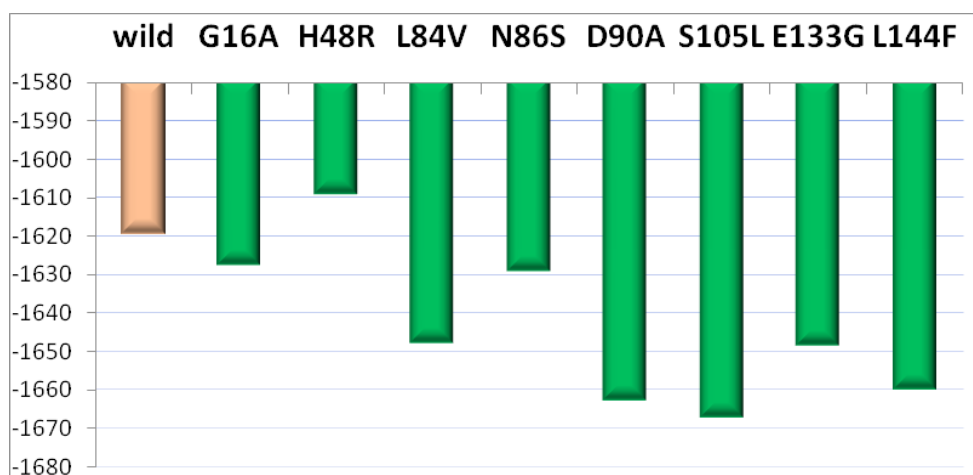


Рис. 2. Гистограмма распределения энергии белка SOD1 (ккал/моль) при различных выявленных мутациях.

Сложной проблемой при выявлении новых мутаций в генах является доказательство их патогенетической значимости. С целью оценки патогенетической значимости выявленных нами кодирующих точечных мутаций в гене *SOD1* был выполнен анализ *in silico* [9]. Молекулярное моделирование включало анализ нативного белка SOD1 и сравнение его с белком после внесения каждой из мутаций. Нами была вычислена и проанализирована трехмерная модель белка SOD1 с мутированными остатками, выявленными в ходе исследования [9]. Все обнаруженные нами мутации (рис. 2) приводили к умеренному или значительному (≥ 10 ккал/моль) изменению энергии белка в результате стерических конфликтов, привносимых мутацией.

Одна из мутаций в непосредственной близости к активному центру – His48Arg – приводила к повышению энергии белка, что соответствует ухудшению конформационной стабильности. Исследование выявило существенное отличие энергии остатков H48 (норма) и R48 (мутант): $-25,9$ vs. $-15,1$ ккал/моль. Вклад в изменение энергии остатка вносили как ван-дер-ваальсова, так и электростатическая компоненты энергии ($-21,3$ vs. $-12,9$ ккал/моль и $-4,2$ vs. $-1,8$ ккал/моль, соответственно). Несмотря на тот факт, что мутированный остаток расположен несколько в стороне от активного центра, энергия взаимодействия с ионом цинка у дикого и мутированного белка отличалась: $-0,6$ vs. $1,1$ ккал/моль. Положительное значение энергии указывает на дестабилизирующий характер мутации в отношении взаимодействия с ионом металла в активном центре. Остальные изученные мутации приводили к снижению энергии белка и, следовательно, – к повышению стабильности белковой молекулы SOD1. При этом максимально стабильными являлись молекулы белка с внесенными заменами Leu84Val, Asp90Ala, Glu133Gly и Leu144Phe. Такое изменение энергии белка по данным молекулярного моделирования, как правило, сопровождается повышенной склонностью «инертной» мутантной молекулы к мисфолдингу и внутриклеточной агрегации, что подтверждает принадлежность БАС к классу конформационных болезней центральной нервной системы, или протеинопатий [1, 10].

Таким образом, сочетанное применение исследовательских методов *in vitro*, *in vivo*, *in silico* позволяет эффективно изучать тонкие механизмы формирования нейродегенеративных изменений у пациентов с БДН, причем такая исследовательская стратегия наиболее эффективна при генетических формах заболевания. Раскрытие ключевых звеньев патогенеза может способствовать установлению новых мишеней для осуществления таргетной терапии заболевания.

Литература

1. Ralli, M. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenic mechanisms, clinical features, and therapeutic perspectives / Ralli M., Lambiasi A., Artico M., de Vincentiis M., Greco A. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2019. – Vol. 21. – P. 438–443.
2. Ingre, C. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis / Ingre C., Roos P.M., Piehl F., Kamel F., Fang F. // *Clin. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 181–193.
3. Project MinE ALS Sequencing Consortium. Project MinE: study design and pilot analyses of a large-scale whole-genome sequencing study in amyotrophic lateral sclerosis // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1537–1546.
4. Lysogorskaia, E.V., Genetic studies of Russian patients with amyotrophic lateral sclerosis / Lysogorskaia E.V., Abramychева N.Y., Zakharova M.N., Stepanova M.S., Moroz A.A., Rossokhin A.V. et al. // *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* – 2016. – Vol. 17. – P. 135–141.
5. Abramychева, N.Y. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in ALS patients from the Central European Russia population / Abramychева N.Y., Lysogorskaia E.V., Stepanova M.S., Zakharova M.N., Kovrazhkina E.A., Razinskaya O.D. et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2908.e5–2908.e9.
6. Кочергин, И.А. Влияние мутаций в генах *SOD1* и *C9orf72* на процессы аутофагии в лимфоцитах при боковом амиотрофическом склерозе / Кочергин И.А., Шпилюкова Ю.А., Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2019. – №5. – С. 612–615.
7. Ustyantseva, E.I. A platform for studying neurodegeneration mechanisms using genetically encoded biosensors / Ustyantseva E.I., Medvedev S.P., Vetchinova A.S., Minina J.M., Illarioshkin S.N., Zakian S.M. // *Biochemistry (Mosc).* – 2019. – Vol. 84. – №3. – P.299–309.
8. Честков, И.В. Система для изучения бокового амиотрофического склероза на основе пациент-специфических индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Честков И.В., Васильева Е.А., Иллариошкин С.Н., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. // *Acta Naturae.* – 2014. – Том 6. – №1. – С. 58–66.
9. Лысогорская, Е.В. Мутации в гене *SOD1* при боковом амиотрофическом склерозе: возможности метода молекулярного моделирования / Лысогорская Е.В., Россохин А.В., Абрамычева Н.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. // *Мол. биология.* – 2013. – №5. – С. 861–867.
10. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-128-129>

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ РЕПЕРFUЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ИНСУЛЬТЕ

Рябцев А.В.¹, Андреев Р.В.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Янишевский С.Н.^{1,3}, Голохвастов С.Ю.¹, Коломенцев С.В.¹, Одинак М.М.¹, Литвиненко И.В.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина,

³НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

В случае развития ишемического периоперационного инсульта наибольшей эффективностью в его лечении обладает реперфузионная терапия, однако ввиду наличия в большинстве случаев противопоказания к проведению системной тромболитической терапии алтеплазой (согласно «Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол» (2019 г.) – обширное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 14 дней) единственным возможным методом реперфузионного лечения является внутрисосудистая тромбэктомия.

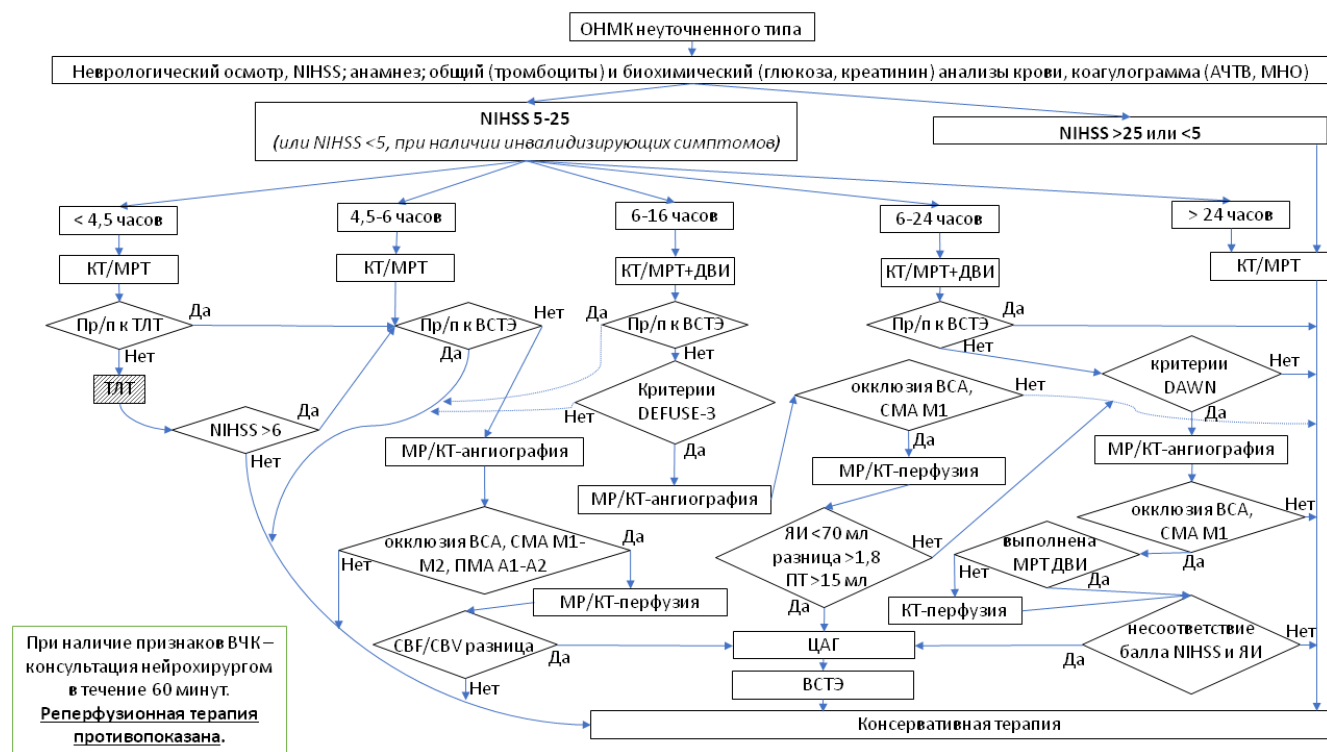


Рис. Алгоритм выбора тактики реперфузионной терапии при ишемическом периоперационном инсульте.

Примечания к рис.: ТЛТ – тромболитическая терапия (ячейка заштрихована, что обозначает наличие противопоказания к выполнению тромболитической терапии для лечения ишемического периоперационного инсульта в случае дебюта инсульта в течение 14 дней после хирургической операции); ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; Пр/п – противопоказание; DAWN и DEFUSE-3 – клинические исследования, показавшие эффективность внутрисосудистой тромбэктомии в течение 24 и 16 часов, соответственно, после дебюта ишемического мозгового инсульта; ЯИ – ядро зоны инфаркта; разница – коэффициент несоответствия между ядром инфаркта и ишемической полутьенью; ПТ – ишемическая полутьень (пенумбра); ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; ВСТЭ – внутрисосудистая тромбэктомия; ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; ЦАГ – церебральная ангиография; СВФ/СВУ – режимы компьютерно-томографической перфузии; ВЧК – внутрочерепное кровоизлияние.

С учетом актуальных на сегодняшний день регламентирующих документов (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»; «Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками» (2017 г.); «Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол» {2019 г.}), разработан алгоритм выбора тактики реперфузионной терапии при ишемическом периоперационном инсульте, в котором учтено наличие противопоказания к выполнению тромболитической терапии для лечения ишемического периоперационного инсульта (при дебюте инсульта в течение 14 дней после хирургической операции) (рис.).

Однако, как и в целом для ишемического мозгового инсульта, ключевой проблемой в большинстве случаев является невозможность проведения реперфузионной терапии в случаях диагностики мозгового инсульта за пределами «терапевтического» окна системной тромболитической терапии и «хирургического» окна эндоваскулярного реперфузионного лечения.

Клинические признаки периоперационного инсульта появляются в интраоперационном периоде или по мере возвращения пациента к повседневной деятельности и самообслуживанию в раннем послеоперационном периоде, что может затруднять определение точного времени появления симптомов поражения головного мозга. При отсутствии данных о времени появления симптомов поражения головного мозга временем дебюта инсульта считают время, когда пациента последний раз видели без симптомов инсульта, что в ряде случаев может соответствовать времени начала хирургической операции.

Разработанный алгоритм отражает большинство клинических ситуаций, связанных с выбором тактики реперфузионной терапии, помогая неврологам своевременно и в полном объеме оказывать помощь пациентам с ишемическим периоперационным инсультом. В то же время, данный алгоритм может быть использован для выбора тактики реперфузионной терапии при внегоспитальном и других видах внутригоспитального ишемического мозгового инсульта.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-130-131>

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Сафонова Н.Ю.

НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Болезнь Паркинсона до настоящего времени остается вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, при этом преимущественно повреждаются дофаминэргические нейроны компактной части черной субстанции головного мозга. [1]. Старшая возрастная группа (1 % жителей планеты) потенциально более подвержена риску развития болезни Паркинсона (БП) [2]. По данным литературы распространенность заболевания в мире составляет 0,3 %, причем процент заболевших постепенно возрастает с увеличением возраста. Кроме того, прогнозируется существенный рост количества пациентов с этой патологией в связи с ростом продолжительности жизни [3, 4, 5].

Для болезни Паркинсона характерны не только моторные симптомы (тремор, гипокинезия, постуральная неустойчивость, ригидность), но и немоторные проявления (аффективные, когнитивные, поведенческие, вегетативные и др. нарушения). Разнообразие симптомов значительно ухудшает качество жизни пациентов и их родственников, а также увеличивает экономическую нагрузку, в том числе за счет необходимости дополнительного лечения немоторных проявлений, необходимости дополнительного сестринского ухода и т.д. [6, 7].

По данным литературы, одним из самых распространенных немоторных проявлений при БП являются когнитивные нарушения [8].

Когнитивные нарушения при БП можно выявить при помощи нейропсихологических тестов у 60-95 % больных с БП. У подавляющего числа пациентов в первые несколько лет заболевания преобладают легкие или умеренные мнестические нарушения.

Некоторые генетические варианты обуславливают специфические немоторные нарушения, в частности когнитивные нарушения. Как показывают сопоставления патофизиологических исследований и фенотипических проявлений у больных БП, наличие немоторных проявлений определяет пути распространения патологического процесса, существующего в трех вариантах [9]:

1) стволово-доминирующий. Развитие заболевания начинается с вовлечения стволовых структур. В клинической картине преобладают нарушения сна (поведенческие нарушения в REM-фазе сна (RBD), вегетативные расстройства);

2) лимбический. В немоторных проявлениях преобладают аносмия, депрессия, тревога, боль центрального генеза, снижение веса;

3) когнитивно-доминирующий. Отмечается позднее начало, в клинической картине преобладает амнестический когнитивный дефицит, апатия, тревога, падения.

Когнитивный дефект при БП также неоднороден по своим клиническим проявлениям и темпу развития, что может быть связано с различными внешними факторами, сопутствующими заболеваниями, возрастными особенностями. Предполагается, однако, что генетическая предрасположенность также играет роль в развитии когнитивных нарушений. По данным литературы выделяют несколько типов:

1) подкорково-лобный когнитивный дефицит (медленное развитие);

2) комбинированный подкорково-корковый когнитивный дефицит (выраженные зрительно-пространственные, речевые и мнестические нарушения, развитие депрессии, психотических и поведенческих нарушений, нарушений сна, флюктуация психического статуса);

3) когнитивный дефицит, близкий к болезни Альцгеймера (низкий уровень семантической речевой активности, раннее нарушение узнавания).

В настоящее время активно проводится поиск генетических факторов риска развития когнитивных нарушений при БП, так в зарубежной литературе в 2016 г. описаны 18 генетических мутаций в 13 потенциальных генах-кандидатах, связанных с когнитивным дефицитом при болезни Паркинсона [10]. Однако, в целом, результаты исследований влияния генетических факторов на риск развития когнитивного дефицита при БП крайне неоднозначны.

Идентификация и характеристика генетических факторов риска когнитивных нарушений при БП может выявить новые терапевтические цели. Скрининг мутаций в генах, ответственных за когнитивные нарушения при БП может быть использован для более точного прогноза и выявления пациентов, которым грозит более быстрое снижение когнитивных функций.

Выявленные различия в немоторных проявлениях БП, позволяют предполагать различную генетическую природу подтипов БП и соответственно разрабатывать разные подходы к болезни-модифицирующей терапии.

Литература

1. Кривонос О.В. Организация медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях / О.В. Кривонос // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). – М., 2014. – С. 217–220.
2. Таппахов, А.А. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Я. Николаева, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник – 2016. – №4. – С.151-159.
3. Раздорская, В.В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость / В.В. Раздорская, О.Н. Воскресенская, Г.К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – №3 – с. 379-384
4. Ascherio, A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention / A. Ascherio, M.A. Schwarzschild // Lancet Neurol. – 2016. – N.15(12) – P.1257-1272
5. Tysnes, O.B. Epidemiology of Parkinson's disease / O.B. Tysnes., A. Storstein // J. Neural. Transm. – 2017. – N.124(8). – P.901-905
6. Hurt, C. Barriers to reporting non-motor symptoms to health-care providers in people with Parkinson's / C.S. Hurt, L. Rixon, K.R. Chaudhuri et.al // Parkinsonism Relat Disord. – 2019. – N.64 – P.220-225.
7. Kalia, L. V. Parkinson's disease / L. V Kalia, A. E. Lang // The Lancet. – 2015. – N.386(9996). – P.896–912.
8. Cosgrove, J. Cognitive impairment in Parkinson's disease / J. Cosgrove, E. Alty, S. Jamieson // Postgraduate Medical Journal. – 2015. – N. 91(1074). – P. 212–220.
9. Marras, C. Nonmotor features of Parkinson's diseasesubtypes / C. Marras, K.R. Chaudhuri // Mov. Disord. – 2016. – N.31(8). – P.1095-1102.
10. Mata, I.F. Large-scale exploratory genetic analysis of cognitive impairment in Parkinson's disease / I.F. Mata, C.O. Johnson, J.B. Leverenz et.al. // Neurobiol Aging. – 2017. – N.56. – P. 211.e1-211.e7.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-132-133>

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРФУЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ RT-РА И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Сергеева Т.В.^{1,2,3}, Исаенкова Д.Д.², Дацаев А.Р.¹, Вознюк И.А.^{4,5}, Савелло А.В.^{5,6},
Мельникова Е.В.⁷, Щербук Ю.А.², Бутко Д.Ю.³, Власенко С.В.⁸

¹Елизаветинская больница, ²СПбГУ, ³СПбГПМУ, ⁴НИИ СП им. И.И. Джанелидзе,
⁵ВмедА им. С.М. Кирова, ⁶НМИЦ им. В.А. Алмазова, ⁷ГБ №26, ⁸ГБ №40, Санкт-Петербург

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной проблемой с точки зрения уровня смертности и частоты стойкой утраты трудоспособности. Тромбэкстракция и комбинированная реперфузия (сочетание тромбэкстракции с тромболитической терапией) показали положительные результаты при лечении ОНМК по ишемическому типу, в связи с чем появляются рекомендации по применению данных методов, наряду с изолированной тромболитической терапией.

Несмотря на широкое применение тромболитической терапии, было обнаружено, что стандартная доза альтеплазы сама по себе неэффективна в реканализации окклюзии крупных церебральных артерий, в связи с чем таким пациентам может быть предложена внутриаартериальная тромбэкстракция [1], эффективность и безопасность которой была подтверждена рядом исследований [2, 3, 4, 5, 6, 7].

В рамках южнокорейского исследования ENCHANTED изучались результаты после проведения комбинированной реперфузии с использованием альтеплазы в низкой (0,6 мг/кг) или стандартной (0,9 мг/кг) дозах. Частота реканализации целевой артерии и благоприятный функциональный результат через 90 дней (от 0 до 1 балла по шкале Рэнкин) были одинаковы при использовании обеих доз альтеплазы, в то время как частота симптомных внутримозговых кровоизлияний наблюдалась чаще при применении стандартной дозы. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и участие в нем только населения Южной Кореи [1].

В связи с недостаточным количеством исследований о выборе оптимальной тактики лечения ОНМК с использованием низкой и стандартной доз альтеплазы при проведении комбинированной реперфузии, а также малого количества данных о применении методики в российской популяции, необходимо проведение дальнейших исследований.

Цель исследования: оптимизация применения дозировок альтеплазы при комбинированной реперфузии для лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность применения обеих доз по динамике NIHSS, значениям модифицированной шкалы Рэнкин (mRS) и шкале Ривермид в группах с использованием сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, и в группе с изолированной тромбэкстракцией;
2. Сравнить уровень летальности при использовании сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, а также при изолированной тромбэкстракции;
3. Уточнить частоту развития геморрагических осложнений при использовании сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, а также при изолированной тромбэкстракции.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им. Джанелидзе был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым в остром периоде ОНМК была проведена тромбэкстракция в сочетании с тромболитической терапией (комбинированная реперфузия) со стандартной дозой 0,9 мг/кг (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им. Джанелидзе) и со сниженной дозой альтеплазы 0,6 мг/кг, которая применялась в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с учетом повышенного риска геморрагической трансформации на основании применения шкалы DRAGON (балл выше 5), а также пациентов, которым была проведена изолированная тромбэкстракция (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»). В исследование включен 151 пациент с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты были разделены на 3 равные группы: 1) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,6 мг/кг (47 человек); 2) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,9 мг/кг (47 человек); 3) пациенты, которым была проведена изолированная тромбэкстракция (47 человек). В первой группе было 24 женщины и 23 мужчины, во второй – 21 женщина и 26 мужчин, в третьей – 24 женщины и 23 мужчины. Средний возраст пациентов первой группы – 72,04±1,83 года (от 22 до 93 лет), второй – 68,23±2,08 лет (от 25 до 87 лет), третьей – 70,25±2,25 лет (от 29 до 95 лет). Были исследованы показатели шкалы NIHSS до вмешательства, спустя 24 часа и при выписке, показатели шкал Rankin и Ривермид при выписке, показатели летальности и частоты геморрагических осложнений у двух групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программы для статистического анализа GraphPad Prism 8.2.0 критериями Манна-Уитни и хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. У пациентов первой группы: NIHSS до вмешательства – 18,32±0,65 балла (от 5 до 27), NIHSS через 24 часа – 14,24±1,14 балла (от 0 до 24), NIHSS при выписке – 5,18±0,82 баллов (от 0 до 12),

Ривермид – $7,52 \pm 0,97$ баллов (от 0 до 14), частота геморрагических осложнений – 40,43% (19 пациентов), mRs: 0 баллов – 4,3% (2 пациента), 1 балл – 10,64% (5 пациентов), 2 балла – 8,51% (4 пациента), 3 балла – 14,89% (7 пациентов), 4 балла – 12,77% (6 пациентов), 5 баллов – 6,38% (3 пациента), 6 баллов (летальность) – 42,55% (20 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы: NIHSS до вмешательства – $14,89 \pm 0,90$ баллов (от 5 до 24), NIHSS через 24 часа – $12,39 \pm 1,15$ баллов (от 0 до 33), NIHSS при выписке – $4,54 \pm 0,95$ баллов (от 0 до 14), Ривермид – $9,18 \pm 0,91$ баллов (от 1 до 15), частота геморрагических осложнений – 42,55% (20 пациентов), mRs: 0 баллов – 10,64% (5 пациентов), 1 балл – 12,77% (6 пациентов), 2 балла – 12,77% (6 пациентов), 3 балла – 8,51% (4 пациента), 4 балла – 6,38% (3 пациента), 5 баллов – 6,38% (3 пациента), 6 баллов (летальность) – 42,55% (20 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

У пациентов, которым проводилась только тромбэкстракция: NIHSS до вмешательства – $17,15 \pm 0,71$ баллов (от 3 до 33), NIHSS через 24 часа – $16,51 \pm 1,35$ баллов (от 0 до 38), NIHSS при выписке – $6,87 \pm 1,30$ баллов (от 0 до 28), Ривермид – $7,7 \pm 1,06$ баллов (от 0 до 14), частота геморрагических осложнений – 36,17% (17 пациентов), mRs: 0 баллов – 4,26% (2 пациента), 1 балл – 8,51% (4 пациента), 2 балла – 6,38% (3 пациента), 3 балла – 12,77% (6 пациентов), 4 балла – 6,38% (3 пациента), 5 баллов – 12,77% (6 пациентов), 6 баллов (летальность) – 48,94% (23 пациента). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

Между исходным NIHSS, возрастом и полом в двух группах не было значимого различия.

В группах, которым проводилась изолированная тромбэкстракция и комбинированная реперфузионная терапия со сниженной и высокой дозами альтеплазы, не доказано наличия значимого различия в эффективности (по mRs, шкале Ривермид, NIHSS), частоте геморрагических осложнений и летальности.

Таким образом, использование альтеплазы в рутинной клинической практике в дозах 0,6 мг/кг и 0,9 мг/кг при комбинированной реперфузии одинаково достоверно эффективно, частота геморрагических осложнений достоверно не отличается между группами. Изолированная тромбэкстракция в нашем исследовании показывала худшую динамику NIHSS у пациентов данной группы, однако к моменту выписки значения NIHSS приближались к таковым у групп с комбинированной реперфузией и достоверно не отличались от других групп. Учитывая достоверно одинаковую эффективность и безопасность обычной и сниженной дозировки альтеплазы, экономически более эффективно применение сниженной дозировки в группе с определенно высокими (по шкале DRAGON) рисками геморрагий.

Литература:

1. Kim J.S., Kim Y.-J., Lee K.B. et al. Low-versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in the Context of Bridging Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Korean ENCHANTED Study. *Journal of Stroke*. 2018;20(1):131-139 <https://doi.org/10.5853/jos.2017.01578>
2. Grotta J.C., Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Journal of Stroke*. 2015;46:00-00. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008384>
3. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 72:11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1411587>
4. Jovin T, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503780>
5. Goyal M, Demchuk A, Menon B et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1019-1030. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414905>
6. Campbell B, Mitchell P, Kleinig T et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1009-1018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414792>
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2285-2295. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1415061>

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-134-136>

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВСЕМ ЛИ ПАЦИЕНТАМ ПОКАЗАНА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ?

Скиба Я.Б.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Сухотерин А.Ф.³, Бучин И.М.³, Пучек В.Д.³

¹ВмедА им. С.М. Кирова,

²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Филиал №3 З ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Пациенты группы очень высокого риска, к которым относятся пациенты с ранее перенесенным сердечно-сосудистым событием, являются наиболее перспективными с позиции получения пользы от применения целого ряда групп препаратов, включая гиполипидемическую терапию. Именно такой акцент (наряду с повышенным вниманием к пациентам с сахарным диабетом) сделан (расставлены могут быть акценты) в клинических рекомендациях по лечению дислипидемии, опубликованных под эгидой целого ряда сообществ врачей Северной Америки [7]. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации, посвященные вопросам вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) [2, 9] однозначны в своем определении: «... пациенту, перенесшему ишемический инсульт, показана гиполипидемическая терапия». Но может ли это утверждение быть безапелляционным? У всех ли пациентов с ИИ снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) будет эффективно с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий?

В настоящее время ишемический инсульт рассматривается как гетерогенное заболевание, патогенетические варианты которого с учетом критериев TOAST следующие:

- вследствие атеротромботического поражения крупной артерии;
- кардиоэмболический;
- лакунарный инсульт (вследствие патологии сосудов малого диаметра);
- инсульт другой этиологии;
- инсульт по неизвестной причине.

Также в современную практику активно вводится термин «эмболический инсульт из неуточненного источника», а для исследовательских, статистических и практических целей (прежде всего, при назначении антитромботической терапии), многими авторами применяется термин «некардиоэмболический инсульт», объединяющий все подтипы инсультов за исключением кардиоэмболического. Какова взаимосвязь вышеперечисленных патогенетических вариантов ИИ с атеросклеротическим процессом?

Роль атеросклеротического процесса в развитии атеротромбоза крупных артерий не вызывает сомнений, впрочем как и при лакунарном подтипе – повреждение артерий мелкого калибра, как правило, протекающем при сочетании гипертензионной ангиопатии, нарушений углеводного или липидного обмена. Взаимосвязь других патогенетических вариантов ИИ с атеросклеротическим процессом, на наш взгляд, не столь однозначна. Так например, артериальная эмболия у пациентов с мерцательной аритмией не имеет прямой взаимосвязи с нарушением липидного обмена. Образование тромбов в ушке левого предсердия (ЛП) с последующей эмболией в сосуды головного мозга связано с появлением турбулентных потоков крови и замедлением кровотока в полости ЛП, что обусловлено отсутствием фазы активного сокращения (систола) данной камеры сердца. Однако сами причины, приводящие к развитию такого синдрома как фибрилляция предсердий, весьма разнообразны, и могут быть обусловлены, как различными заболеваниями сердца, так и внекардиальными причинами (заболеваниями). Например, роль дислипидемии в развитии ишемической болезни сердца, гипертонической болезни с гипертрофией левого желудочка (нарушение функции расслабления (диастолической дисфункции), снижение фракции выброса (систолической дисфункции), а также к хронической перегрузке левого предсердия, и как следствие, его дилатации) в развитии мерцательной аритмии, не вызывает сомнений, в то время как такая роль в этиологии некоронарогенных заболеваний, клапанных пороках неатеросклеротического происхождения, при электрических болезнях сердца (WPW-синдром, синдром Бругада) с развитием фибрилляции предсердий, совсем не очевидна. ИИ другой уточненной этиологии, являясь весьма разнородным понятием, также может иметь патогенетическую связь с нарушением липидного обмена, так и не иметь ее вовсе. К примеру, развитие острого нарушения мозгового кровообращения, связанного с приемом лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, применение противоопухолевых препаратов) или вследствие приступа мигрени с аурой не имеют связи с атеросклеротическим процессом, однако развитие инсульта при васкулитах может сопровождаться значительно более быстрым прогрессированием атеросклероза и иметь причинно-следственную связь с сосудистым событием. И, наконец, концепция эмболического инсульта из неуточненного источника, по определению гетерогенная, также может включать в себя случаи с атеросклеротическим звеном патогенеза, так и без него. Инсульт неуточненного генеза не имеет убедительной взаимосвязи с каким-либо патогенетическим фактором или, при наличии сразу нескольких возможных причин, трудно выделить ведущий, в том числе и дислипидемию.

Таким образом, гетерогенность патогенетических механизмов ИИ и различное участие в них дислипидемии, не укладывается строго в критерии TOAST, а требует дифференцированной оценки в каждом конкретном

случае. Стоит добавить, что схожим вопросом задаются и кардиологи: возможен ли автоматический перенос принципов терапии инфаркта миокарда I типа (включая высокоинтенсивную терапию статинами) на клинические случаи пациентов с инфарктом миокарда II типа и пациентов группы ИМБОКА (Инфаркт Миокарда Без Оклюзии Коронарных Артерий)? [1]. С учетом вышеперечисленных суждений какие исследования доступны для анализа с целью поиска ответа на данный вопрос?

На настоящий момент, единственным исследованием, изучавшим высокоинтенсивную терапию статинами у пациентов, перенесших ИИ, остается исследование SPARCL, в котором было продемонстрировано снижение частоты развития повторных инсультов и ТИА на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с плацебо на 16 %, уменьшение частоты развития нефатального инфаркта миокарда и реваскуляризации периферических артерий (включая коронарные) [5]. При этом в самом исследовании отсутствуют указания на эффективность агрессивного снижения уровня ЛПНП при различных подтипах инсульта. Ряд позднее выполненных субанализов данного исследования частично позволил ответить на этот вопрос. Так, эффективность гиполипидемической терапии аторвастатином была продемонстрирована в подгруппах пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ (поражение крупных артерий, заболевания мелких артерий, неуточненный подтип) [4]. В другом субанализе группа пациентов со стенозом каротидных артерий (без уточнения его выраженности и метода визуализации) имела достоверные преимущества в виде снижения риска развития повторного инсульта любой этиологии и кардиоваскулярных событий [10]. В противовес этим результатам, эффективность применения статинов в рамках вторичной профилактики в исследовании HPS оказалась нейтральной во многом из-за гетерогенности ИИ [8]. Мета-анализ Amarengo P. et al. (2009) показал, что высокоинтенсивная терапия статинами (исследования SPARCL, HPS, LIPID, CARE) у пациентов с некардиоэмболическим инсультом приводит к значительному снижению риска повторного инсульта (ОР 0,84; 0,71–0,99; $p=0,03$) и других больших кардиоваскулярных событий (ОР 0,80; 0,69–0,92; $p=0,002$) [9]. Однако, при исключении из анализа подгруппы пациентов с каротидным стенозом из исследования SPARCL, наблюдаемое снижение риска развития повторного инсульта в оставшихся группах оказалось значительно меньшим в сравнении с анализом, учитывавшим данную группу изначально. Из этого результата авторы делают выводы, что наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня ЛПНП и риском развития повторного ИИ отмечается при атеротромботическом подтипе ИИ, в то время как при других патогенетических вариантах (не связанных с каротидным стенозом) такая взаимосвязь требует уточнения как с позиции дальнейших исследований, так и с позиции принятия решения в конкретной практической ситуации. В подтверждение этому в регистровом исследовании Wu Y.L. (2017) прием статинов в рамках вторичной профилактики ИИ у пациентов с мерцательной аритмией никак не повлиял на риск развития повторных цереброваскулярных событий [11].

Анализируя клинические рекомендации в части касающейся коррекции дислипидемии в рамках вторичной профилактики ИИ, найти исчерпывающий алгоритм определения показаний для назначения гиполипидемической терапии затруднительно. Так, рекомендации по вторичной профилактике ИИ (2014) определяют необходимость назначения статинов с достижением соответствующих целевых значений пациентам, перенесшим ИИ или ТИА атеросклеротического генеза без уточнения конкретных патогенетических подтипов мозговой катастрофы (Класс I; Уровень А) [9]. Обновленные клинические рекомендации по коррекции дислипидемии Европейского общества кардиологов содержат отсутствующее в предыдущей версии суждение, которое выглядит логичным: «Дислипидемия может играть различную роль в патогенезе ИИ в зависимости от его подтипа, однако рекомендуется всем пациентам с ИИ или ТИА (без указания подтипа) назначать высокоинтенсивную терапию статинами (Класс I; Уровень А). Ранее данная рекомендация предназначалась только пациентам с некардиоэмболическим инсультом того же класса и уровня доказательности [3].

С практической точки зрения, важность выявления взаимосвязи между дислипидемией и ИИ не вызывает сомнений, но может занимать определенное время, требуя дополнительных консультаций специалистов и инструментальных исследований, препятствуя реализации принципа как можно более раннего назначения гиполипидемической терапии у пациентов с ИИ с целью улучшения прогноза заболевания [9]. Кроме того, в случае отсутствия убедительной взаимосвязи между атеросклеротическим генезом развившегося ИИ, но при выявлении заболевания, на течение которого оказывает влияние дислипидемия, гиполипидемическая терапия может назначаться с другой (более низкой) степенью интенсивности с соответствующими другими (более низкими) целевыми значениями ЛПНП.

Таким образом, вывод о необходимости назначения гиполипидемической терапии пациентам, перенесшим ИИ, необходимо делать, прежде всего, после выявления взаимосвязи сосудистого события и атеросклеротического процесса. В то же время, некоторые причины ИИ сами по себе могут требовать коррекции дислипидемии. На наш взгляд, для практического использования целесообразно предложить дихотомическое деление ИИ на «атеросклеротического/неатеросклеротического» генеза не только по установленной роли дислипидемии в развитии ишемического события, но и по наличию других заболеваний, которые сами по себе требуют назначения гиполипидемической терапии. Данное деление не является заменой патогенетической классификации TOAST, а лишь представляет собой рабочий инструмент при принятии решения о назначении гиполипидемической терапии, определении ее интенсивности и установке соответствующих целевых значений ЛПНП.

Литература

1. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Карпов Ю.А., Мишнев О.Д., Никулина Н.Н., Орехов О.О., Самородская И.В., Соболева Г.Н., Черкасов С.Н., Шахнович Р.М., Шилова А.С., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция) // РКЖ. – 2019. – №6. – 7-21.
2. Вознюк И.А., Янишевский С.Н. и др. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике/ СПб.: Стикс, 2018. — 32 с.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // European Heart Journal. – 2016. – № 37. – 2999-3058.
4. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes // Stroke. – 2009. – DOI: 10.1161/strokeaha.108.534107.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J., Callahan A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – 549-559.
6. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention // Lancet Neurol. – 2009. – № 8. – 453-463.
7. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2018: DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Heart Protection Collaborative Study Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // Lancet. – 2004. – № 363. – 757-767.
9. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association // Stroke. — 2014. — № 45. — 2160-2236.
10. Sillesen H., Amarenco P., Hennerici M.G. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial // Stroke. – 2008. – № 39. – 3297–3302.
11. Wu Y.L., Saver J.L., Chen P.C. Effect of statin use on clinical outcomes in ischemic stroke patients with atrial fibrillation // Medicine (Baltimore). —2017. — № 5 (96). — doi:10.1097/MD.0000000000005918.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-137-139>

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Скребицкий В.Г., Шаронова И.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Проблема нарушений когнитивных функций остается одной из наиболее значимых в современной неврологии, поскольку когнитивный дефицит сопровождает развитие многих неврологических заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона и другие нейродегенеративные патологии, а также цереброваскулярные расстройства. Для коррекции когнитивных нарушений используют фармакологические препараты, объединяемые под общим названием «ноотропы», представляющие собой большой круг веществ с разными фармакологическими свойствами, оказывающими активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность. В настоящее время активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые препараты этого класса, однако для многих из них механизмы действия остаются неясными. Выявление свойств и отбор веществ с ноотропными свойствами осуществляются главным образом на основании эмпирических наблюдений и поведенческих экспериментов на животных, в то время как их клеточные и рецепторные мишени остаются неизученными. Понимание нейрональных механизмов действия этих препаратов, включая данные об изменениях эффективности синапсов, модуляции рецепторов и ионных каналов, несомненно, будет способствовать их более эффективному использованию и созданию новых соединений с ноотропными свойствами.

Одной из современных технологий, применяемых для изучения клеточных механизмов действия ноотропов, наряду с молекулярно-биологическими, фармакологическими и другими подходами, является использование широкого спектра электрофизиологических методов, позволяющих получить важную информацию о механизмах действия лекарственных средств этого класса. Одним из наиболее современных электрофизиологических подходов, используемых для изучения свойств рецепторов, ионных каналов и механизмов действия лекарственных препаратов, является метод регистрации токов в условиях фиксации напряжения – так называемый пэтч-кламп метод (patch clamp method) или метод локальной фиксации потенциала [4]. Этот метод даёт возможность экспериментатору контролировать разность потенциалов между сторонами мембраны нейрона и измерять ионные токи, проходящие через нее, что, в конечном итоге, позволяет делать выводы о том, как ионные каналы реагируют на электрическое и химическое воздействие.

Одна из существующих конфигураций этого метода – регистрация от целой клетки (“whole-cell recording”) наиболее часто применяется для записи активности нейронов в срезах мозга, сохраняющих синаптические связи с другими клетками. На рис 1 представлена микрофотография расположения клеток в пирамидном слое поля СА1 гиппокампа и пирамидной клетки в месте с регистрирующей микропипеткой. На том же рисунке показана типичная запись спонтанных ионных токов в нейроне, показанном на фотографии. Видно, что активность состоит из миниатюрных токов амплитудой от 10-15 до 300-400 пА, которые являются результатом воздействия на клеточ-

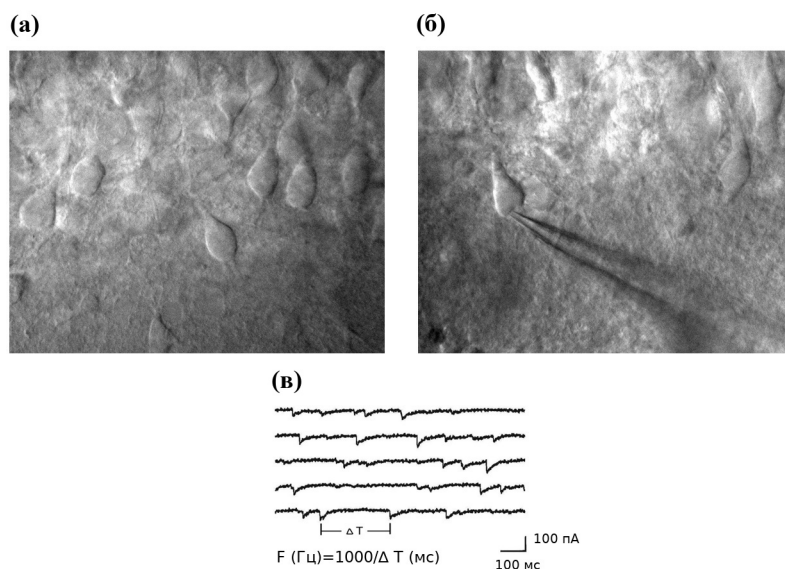


Рис. 1. Фотографии пирамидных клеток в слое *str. pyramidale* поля СА1 гиппокампа (а) и отдельная клетка с регистрирующей микропипеткой (б); (в) – спонтанные тормозные токи, зарегистрированные в этой клетке.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

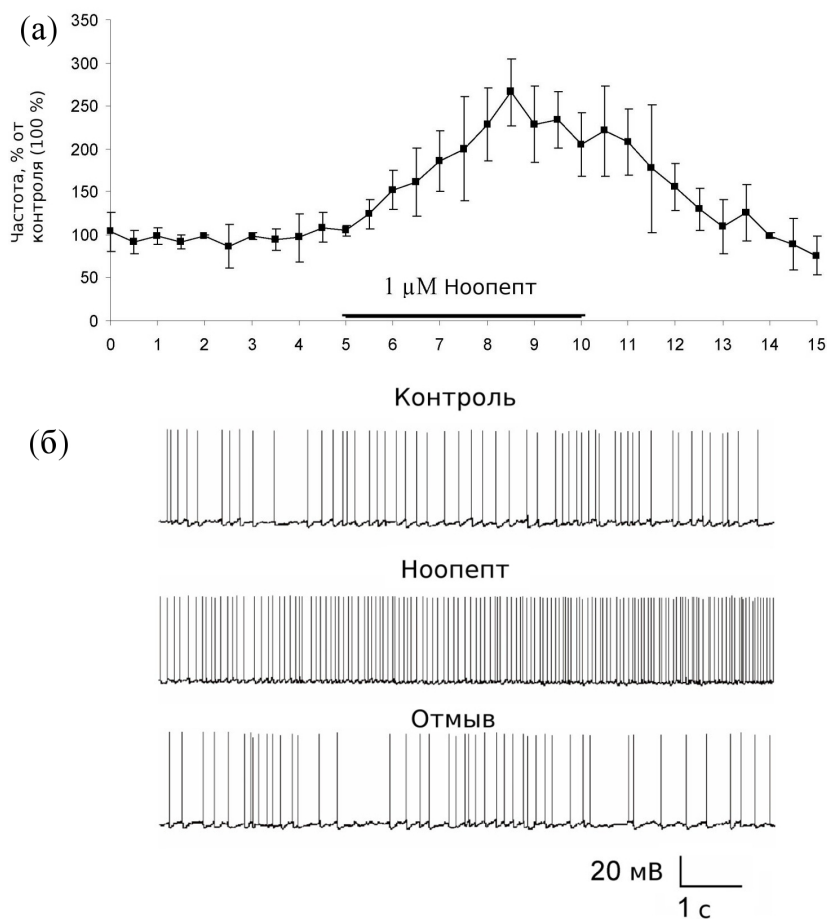


Рис. 2. Влияние Ноопепта (1 мкМ) на активность интернейронов в str. radiatum поля CA1 (регистрация в режиме фиксации тока). (а) – временной ход измененной частоты разрядов интернейронов под действием Ноопепта (усреднение по 5 клеткам ± SEM). (б) – Типичный пример влияния Ноопепта на спонтанные разряды интернейрона.

ную мембрану квантов ГАМК, спонтанно выделяющихся из терминалей тормозных интернейронов, расположенных в разных слоях поля CA1.

Технология регистрации ионных токов в срезах мозга позволяет получить информацию о механизмах действия веществ с ноотропными свойствами. Нами получены данные о синаптических механизмах действия одного из ноотропных препаратов – Ноопепта. Этот препарат обладает ноотропным, нейропротекторным и анксиолитическим действием, он улучшает способность к обучению и память [2]. В опытах на срезах гиппокампа мы обнаружили, что введение в проточную среду 1 мкМ Ноопепта приводит к существенному увеличению амплитуды и частоты миниатюрных токов, связанных с активацией ГАМК_A рецепторов. При блокаде синаптической передачи с помощью тетродотоксина изменений спонтанных тормозных токов под действием Ноопепта не наблюдали, что позволило предположить, что мишенью Ноопепта являются не сами пирамидные нейроны, а тормозные интернейроны, заканчивающиеся на них. Это предположение нашло подтверждение в экспериментах с регистрацией активности интернейронов радиального слоя поля CA1, в которых было обнаружено, что их спонтанная активность значительно усиливается в присутствии Ноопепта (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов действия Ноопепта является усиление тормозных процессов в гиппокампе. Физиологическое значение обнаруженного эффекта состоит в увеличении тонического торможения во внутригиппокампальных путях, что может лежать в основе анксиолитического действия препарата.

Существенный прогресс в изучении рецепторных и молекулярных механизмов действия физиологически активных веществ, включая препараты, улучшающие когнитивные функции, был достигнут благодаря внедрению в практику экспериментальных исследований технологии регистрации ионных токов в изолированных нейронах. Преимущество регистрации с помощью пэтч-кламп метода от изолированных нейронов по сравнению со срезами мозга состоит в возможности проведения исследований на нейронах, изолированных от синаптических воздействий со стороны других нейронов, а также исключать другие неконтролируемые влияния. Экспериментатор может помещать клетку в среду с определённым химическим составом, что обеспечивает возможность

активировать определенный тип рецепторов и потенциал-управляемых ионных каналов и точно контролировать концентрацию исследуемых веществ. В лаборатории функциональной синаптологии была разработана оригинальная методика изоляции клеток из срезов мозга с помощью вибродиссоциации [5], которая позволяет выделять нейроны без применения протеолитических ферментов. Эта методика нашла широкое применение в различных лабораториях по всему миру. С ее использованием нами были проведены исследования влияния на активность лиганд-управляемых каналов ряда препаратов, обладающих нейропротекторными и прокогнитивными свойствами. Одним из таких препаратов является лекарственное средство Семакс. Несмотря на то, что Семакс широко используется в неврологической практике при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, а также в качестве ноотропного и нейропротекторного лекарственного средства, механизм его действия до настоящего времени не выяснен. Используя технологию регистрации токов с помощью пэтч-кламп метода, мы обнаружили, что Семакс потенцирует ГАМК-активируемые токи в изолированных клетках Пуркиньи мозжечка и угнетает активность глициновых рецепторов в пирамидных нейронах гиппокампа [3]. Обнаруженная модуляция активности ГАМК_A рецепторов может быть одним из механизмов, обеспечивающих нейропротекторные и ноотропные эффекты Семакса.

Для выявления клеточных мишеней и механизмов действия ноотропных препаратов используется также технология оптической регистрации активности нейронов, в частности, метод оптической регистрации Ca²⁺ сигнала, который позволяет количественно оценить влияние препарата на динамику изменений концентрации внутриклеточного Ca²⁺, а также выявить локализацию и клеточную специфичность действия этих веществ. Эта информация также важна для понимания механизмов действия исследуемых препаратов, поскольку изменение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ является начальным звеном многих сигнальных каскадов, запускаемых при действии физиологически активных веществ. В опытах на культурах гиппокампа обнаружили, что под действием Ноопепта возрастает частота кальциевых сигналов в str. radiatum (область локализации тормозных интернейронов), в слое же пирамидных нейронов значимого изменения этого параметра не происходит [1]. Эти наблюдения находятся в соответствии с полученными ранее данными об усилении активности тормозных интернейронов радиального слоя и подтверждают сделанное ранее предположение о том, что первичной мишенью Ноопепта являются ГАМКергические интернейроны области str. radiatum.

Одной из современных технологий, используемых для понимания механизмов функционирования нейрональных рецепторов и ионных каналов, является молекулярное моделирование, которое стало одной из наиболее интенсивно развивающихся областей науки. Такой подход позволяет определить конкретное место связывания лиганда на белковой молекуле рецептора/канала, а также исследовать связь структура-активность, что имеет важное практическое значение для разработки новых лекарственных препаратов.

Таким образом, применение современных технологий исследования нейрональной активности мозга позволяет идентифицировать клеточные и молекулярные мишени действия препаратов, влияющих на когнитивные функции, а именно, типы нейронов, вовлеченных в реализацию эффектов, и рецепторные системы и ионные каналы, с которыми взаимодействуют эти препараты. Все это очень важно для совершенствования уже применяемых и создания новых отечественных препаратов, предотвращающих развитие разных форм нарушения когнитивной деятельности и способствующих улучшению памяти и обучения.

Литература

1. Колбаев, С.Н. Влияние ноопепта на динамику [Ca²⁺]_i в нейронах культивируемых срезов гиппокампа крысы / С.Н. Колбаев., О.П. Александрова, И.Н. Шаронова, В.Г. Скребицкий // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, №9. – С. 309-313.
2. Островская, Р.У. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111) / Р.У. Островская, Т.А. Гудашева, Т.А. Воронина Т.А., С.Б. Середенин // Эксперим. клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, №5. – С. 66–72.
3. Шаронова, И.Н. Модуляция ГАМК- и глициноактивируемых токов препаратом “Семакс” в изолированных нейронах мозга / И.Н. Шаронова, Ю.В. Буканова, Н.Ф. Мясоедов, В.Г. Скребицкий // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, №11. – С. 564-569.
4. Hamill, O.P. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches / O.P. Hamill, A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, F.J. Sigworth // Pflügers Arch. – 1981. – V. 391, № 2. – P. 85-100.
5. Vorobjev, V.S. Vibrodissociation of sliced mammalian tissue / V.S. Vorobjev // J. Neurosci. Methods. – 1991. – V. 38. – С. 145-151.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-140-142>

ВЫЯВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ставровская А.В., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Воронков Д.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. К нейродегенеративным заболеваниям, имеющим огромную социальную значимость в силу своего широкого распространения, относится болезнь Альцгеймера (БА), которая развивается преимущественно в пожилом возрасте и приводит к прогрессирующему снижению интеллекта, нарушениям памяти и изменениям личности [7]. Наиболее характерным патоморфологическим признаком БА является накопление бета-амилоида (А β) во внутриклеточных нейрофибриллярных клубках и внеклеточных бляшках в мозге у больных. В последние годы в многочисленных исследованиях получили развитие гипотезы о роли А β , тау-белка [4, 5] и инфекционного поражения в происхождении и развитии БА [9].

Помимо психопатологической симптоматики при БА описан широкий спектр неврологических симптомов, в том числе двигательные расстройства: паркинсонизм, нарушения ходьбы, пирамидный синдром и др. [2]. Уточнение их характера и представленность на разных стадиях БА, особенно на стадии умеренной и тяжелой деменции, может иметь значение для улучшения диагностики этого заболевания.

Необходимость изучения причин возникновения, развития и способов лечения нейродегенеративных заболеваний и, в частности, БА, диктует совершенствование экспериментальных моделей на животных. Такие модели должны имитировать как можно больше патологических процессов, т.к. они должны быть полезными как для более ясного и детального понимания комплексных биохимических изменений в мозге при БА, так и в трансляционных исследованиях для выбора экспериментальной терапии. Идея использования стрептозоцина (STZ) – вещества, повреждающего бета-клетки поджелудочной железы – для моделирования БА возникла на основании представлений о спорадической БА как о заболевании, этиологически сходном с сахарным диабетом («диабет 3-го типа») [8]. Модель, индуцированная интрацеребровентрикулярным (icv) введением STZ, имитирует спорадическую форму БА и весьма сходна с ее развитием по стадиям у пациентов, что, по-видимому, менее четко видно на трансгенных моделях.

Цель данной работы – выявление двигательных нарушений у крыс на разных сроках после icv введения STZ.

Материалы и методы. Моделирование БА проводилось на крысах линии Wistar в возрасте 3-4 месяца (n=18). Для получения модели БА крысам (n=9) билатерально во время стереотаксических операций вводили STZ в 0,9 % растворе NaCl в дозе 3 мг/кг по 5 μ l в каждый боковой желудочек мозга. Для стереотаксического введения использовали следующие координаты: AP=-0,8; L=1,5; V=3,5. Контрольным крысам (n=9) вводили физиологический раствор в том же объеме. Через 2, 4 и 9 недель после введения определяли изменения двигательной активности и пространственной памяти животных с помощью тестов «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (только через 4 и 9 недель). Установка «открытое поле» представляла собой короб 75 \times 75 \times 35 см, где регистрировали расстояние, пройденное экспериментальным животным за 3 минуты; в ПКЛ («Открытая наука», Россия) крысу помещали на конце одного из открытых рукавов лабиринта, головой от центральной площадки. Регистрировали время, затраченное животным для перехода с конца открытого рукава в закрытый рукав (латентный период, ЛП) [6].

Фиксирование и анализ поведенческих экспериментов проводили с помощью системы видео наблюдения за поведением животных Any-maze.

По окончании эксперимента было проведено стандартное морфохимическое исследование мозга экспериментальных крыс.

Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 12, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями по критерию Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Тестирования в ПКЛ показали, что у крыс контрольной группы ЛП перехода в закрытый рукав в первый день 1-го и 2-го тестирований не различался, однако во второй день 1-го тестирования ЛП значительно снижался, а во 2-й день при 2-м тестировании динамики изменения ЛП не было. У животных с введением STZ ЛП был значительно выше, чем у контрольных крыс, во все дни тестирования; внутри группы этот показатель не различался между первым и вторым днем (таб. 1).

Исследование в ОП показало, что к 9-й неделе эксперимента двигательная активность крыс с STZ-моделью БА драматично снизилась, тогда как ложнооперированные животные продолжали демонстрировать достаточно высокий уровень локомоции (таб. 2).

Ниже приведены примеры характерных треков в ОП для одного и того же животного (рис. 1).

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 1.

Латентный период (с) перехода в закрытый рукав ПКЛ у ложнооперированных крыс (NaCl) и крыс с STZ-моделью БА (STZ).

	4 недели		9 недель	
	1-й день	2-й день	1-й день	2-й день
NaCl	45,75±6,13	25,41±4,24*	58,25±14,13	81,08±18,51
STZ	102,72±19,71#	76,36±22,95#	140,09±17,45#	135,81±19,11#

Примечание: различия значимы: * – по сравнению с первым днем, # – между группами при $p \leq 0,05$. Данные приведены в виде $m \pm sem$.

Таблица 2.

Длина пробега (м) в ОП ложнооперированных крыс (NaCl) и крыс с STZ-моделью БА (STZ).

	2 недели	4 недели	9 недель
NaCl	12,30±0,66	11,12±1,39	7,10±0,72*
STZ	9,93±1,51#	9,87±1,40	1,70±0,12* #

Примечание: обозначения – как в таб.1.

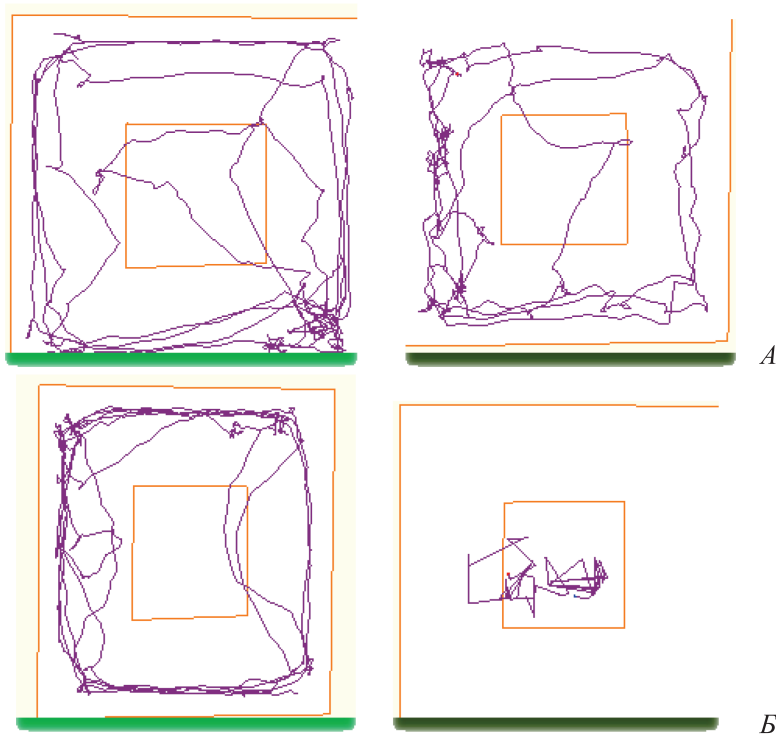


Рис. 1. Характерные треки в ОП ложнооперированных (А) и животных с STZ-моделью (Б) через 4 и 9 недель после введения STZ (слева направо).

Действие STZ на структуры мозга было верифицировано в последующем морфохимическом исследовании (рис. 2). Были выявлены увеличение просвета желудочков, дегенерация белого вещества (см. рис. 2), а также снижение плотности и размеров нейронов и активация глии в поле СА3 гиппокампа.

Обсуждение. Нарушения при БА затрагивают память, способность воспринимать окружающее, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности и др. В течении заболевания традиционно выделяют 3 основные стадии: инициальную, стадии умеренной и тяжелой деменций. На стадии клинически выраженных проявлений болезни (стадия умеренной деменции) преобладают признаки синдрома нарушений высших корковых функций. На этом этапе появляются различные неврологические симптомы, в том числе паркинсоноподобные

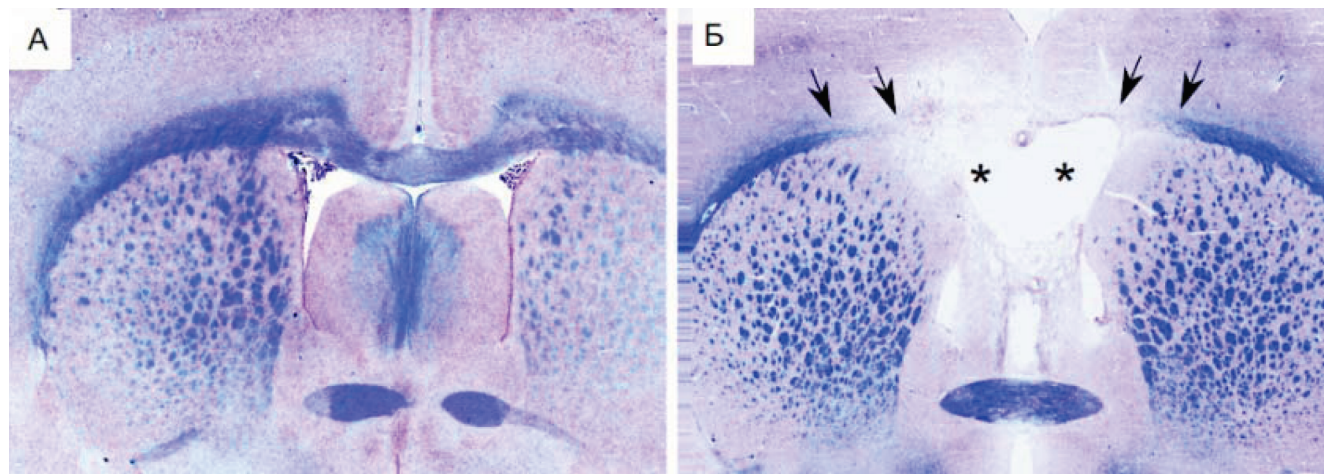


Рис. 2. Морфологические изменения под действием STZ.

А – контроль, Б – стрептозоцин; увеличение просвета желудочков (отмечено «*») и дегенерация белого вещества (отмечено стрелками), окраска по Клювер-Барреру, ув.об. $\times 0,75$.

расстройства (акинетико-ригидный, амиостатический синдром). Несмотря на то, что неврологическая симптоматика при БА хорошо описана, проблема неврологических нарушений при БА нуждается в дополнительном исследовании, поскольку в последние годы взгляды на этиологию, патогенез БА и систематизацию двигательных нарушений изменились. Кроме того, изменились и представления о диагностических критериях и фенотипических градациях БА [2], и здесь детальное изучение двигательных нарушений может иметь значение для улучшения диагностики этого заболевания [1].

Воспроизведение с той или иной степенью точности нарушений, выявленных у пациентов с БА, на моделях является основополагающим условием для установления механизмов развития патологических процессов в мозге и разработки новых методов диагностики и лечения. Очевидно, что с объективной точки зрения получение «идеальной» модели какого-либо заболевания на отличном от человека объекте практически невозможно; тем не менее, STZ-индуцированная модель воспроизводит основные клинические и патологические особенности, характерные для БА. Введение стрептозоцина в желудочки мозга вызывало у крыс глубокие нарушения обучаемости и долговременной памяти при отставленном тестировании, а также приводило к снижению латентного периода захода в темный отсек, что свидетельствует об амнестическом эффекте этого токсина у крыс [3].

В данном исследовании получены новые данные, свидетельствующие о развитии двигательных нарушений, которые имитируют таковые на клинических стадиях БА. Это открывает новые перспективы исследования возможностей коррекции полученных неврологических и поведенческих проявлений, что, в свою очередь, поможет ускорению трансляции результатов фундаментальных и экспериментальных исследований в клиническую практику.

Литература

1. Жданеева, Л.В. Двигательные расстройства при болезни Альцгеймера // Психиатрия. – 2010. – № 5. – С. 44–51.
2. Левин, О.С., Неврологические нарушения при болезни Альцгеймера / О.С. Левин, С.И. Гаврилова, Жданеева Л.В. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 7. – С. 4-8.
3. Островская, Р.У. Эффективность ноотропного и нейропротективного дипептида ноопепт на стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс / Р.У. Островская, А.П.Цаплина, Ю.В. Вахитова, М.Х. Салимгареева, Р.С. Ямиданов // Экспер. клин. фармакол. – 2010. – Т.73, №1. – С. 2-6.
4. Demetrius, L. Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis and the inverse Warburg test / Demetrius L., Magistretti P., Pellerin L. // Front. Physiol. – 2015. – №5. – P. 2-20.
5. Iqbal, K. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: focus on the disease and not just the lesions / Iqbal K., Bolognin S., Wang X., Basurto-Islas G., Blanchard J., Tung Y. // J. Alzheimer's dis. – 2013. – №37. – P. 469-474.
6. Javed, H., Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type / H. Javed, M.M. Khan, A. Ahmad, K. Vaibhav. // Neuroscience. – 2012. – Vol.210, №3. – P. 340–352.
7. Jellinger, K.F. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update // J. Neural Transm. 2002. – Vol.109, iss.5-6. – P.813-836.
8. Lester-Coll, N., Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease / Lester-Coll, N., Rivera, E.J., Soscia, S.J., Doiron, K., Wands, J.R., de la Monte, S.M. // J. Alzheimers Dis. – 2006. – №9. – P. 13-33.
9. Potempa, J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors / Jan Potempa, Mike Dragunow, Maurice A. Curtis, Richard L. M. Faull, Eric C. Reynolds // Sci. Adv. — 2019. — Vol. 5, iss. 1. — P. eaau3333.
10. Van Dam, D. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease / Van Dam D., De Deyn P.-P. // Br. J. Pharmacol. – 2011. – №164. – P. 1285-1300.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-143-144>

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АКТИВНОСТИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Степанов Я.А.

*НИЦ биологической защиты специального назначения
48 Центрального НИИ Минобороны России, Екатеринбург*

Деменция – синдром, обусловленный поражением головного мозга (обычно хронического или прогрессирующего характера), при котором нарушаются многие высшие корковые функции, включая память, мышление, ориентацию, понимание, счет, способность к обучению, речь и суждения [1]. Данный синдром характерен для ряда нейродегенеративных и сосудистых заболеваний. До 80 % больных с деменцией имеют альцгеймеровские изменения различной выраженности. Лечение деменции является актуальной проблемой в современной неврологии. Это обусловлено сложностью и долгосрочностью течения заболеваний и отсутствием полного понимания этиологии, что ставит фармакотерапию больше в симптоматическую. На сегодняшний день активно изучаются проблемы нейрогенетики деменций различных типов с целью поиска новых этиотропных и патогенетических подходов к лечению заболеваний, а также персонифицированной симптоматической терапии, основанной на генетической чувствительности организма к лекарственным препаратам и их комбинациям.

Результаты исследований молекулярной генетики деменций выявили основные три гена, ответственные за развитие семейных форм заболеваний: на 21-й хромосоме ген APP, на 14-й хромосоме – PSN1, на 1-й хромосоме PSN2 [2]. Выявлено генетическое подтверждение взаимосвязи развития спорадической Болезни Альцгеймера (БА) с поздним началом, что обусловлено геном Аполипопротеином Е (АПОЕ) [3, 4]. Многие авторы выделяют основным недостатком генетических исследований деменций отсутствие доказательной базы для обоснования новых направлений поиска этиотропной и патогенетической терапии.

При симптоматической терапии деменций рекомендовано назначение ингибиторов холинэстеразы (ИХА). В работе Чеботаревой А.Д. и соавт. (2018) оценена возможность персонифицированной терапии деменций на основе полиморфизма гена CYP2D6 из-за его влияния на метаболизм ИХА в организме [5]. Анализ научно-практических исследований свидетельствует о существующей проблеме выбора ИХЭ, в частности обоснования назначения селективных или неселективных ингибиторов [6, 7].

Целью работы является оценка возможности персонифицированного подхода к назначению ингибиторов холинэстеразы при терапии деменции на основе генетически обусловленной вариабельности активности бутирилхолинэстеразы.

В патогенезе деменций значимую роль отводят нарушениям функций нейротрансмиттерных систем, основной из которых является холинэргическая система. Холинэргический дефицит называют гипохолинэргическим синдромом, а на стадиях легкой и умеренной деменции проявления данного синдрома могут преобладать, поэтому эффективность ИХЭ выше за счет увеличения количества ацетилхолина в синаптической щели. Выявлено прямое соответствие между тяжестью деменции и центральным холинэргическим дефицитом [8].

На сегодняшний день для применения в клинической практике одобрены следующие как селективные, так и неселективные ИХЭ:

- донезепил обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ, КФ 3.1.1.7);
- ривастигмин ингибирует АХЭ и бутирилхолинэстеразу (БХЭ, КФ 3.1.1.8);
- галантамин ингибирует АХЭ, а также потенцирует чувствительность и восприимчивость никотиновых рецепторов к ацетилхолину;
- ипидакрин (нейромидин) ингибирует ацетилхолинэстеразу, блокирует калиевые каналы мембран, вызывая их деполяризацию.

Вызывает трудность выделить явные клинические преимущества каждого из трех ИХЭ. Однако, целесообразность и объем назначения антихолинэстеразной терапии могут быть обоснованы холинэстеразным профилем организма. Несмотря на гомологичность в аминокислотной последовательности АХЭ и БХЭ, данные ферменты имеют существенные различия между собой в субстратной специфичности. Высокий уровень экспрессии гена, расположенного на хромосоме 3 в регионе 3q26.1-q26.2 на минус-нити обуславливает вариабельность в активности БХЭ плазмы крови человека, что подразумевает наличие нескольких фенотипических изоформ [9]. К ним относят «атипичные» (А), «молчание» (S), фторидрезистентные (F), а также K (Kalow) и J (James) (таблица).

В ранее проведенном доклиническом исследовании подтверждена неоднородная чувствительность различных фенотипов по БХЭ организма к воздействию модельного антихолинэстеразного препарата. Группа животных с высоким дибукаиновым числом имела устойчивость к формированию антихолинэстеразного эффекта (угнетение АХЭ на 30 %) в сравнении с группой с меньшим дибукаиновым числом при введении одинаковых доз препарата [10].

Таблица.

Генетическая вариабельность активности бутирилхолинэстеразы

Общепринятое наименование фермента	Генотип	Замена аминокислот	Генотип гомозигот
Обычный (usual)	E ₁ ^u	Нет	E ₁ ^u E ₁ ^u
Атипичный (atypical)	E ₁ ^a	Asp (70) → Gly	E ₁ ^a E ₁ ^a
Неактивный (silent)	E ₁ ^s	Gly (117) → сдвиг рамки считывания	E ₁ ^s E ₁ ^s
Н-вариант	E ₁ ^h	Val (142) → Met	E ₁ ^h E ₁ ^h
Фторрезистентный	E ₁ ^f	Thr (243) → Met или Gly (390) → Val	E ₁ ^f E ₁ ^f
К-вариант	E ₁ ^k	Ala (539) → Thr	E ₁ ^k E ₁ ^k
Ј-вариант	E ₁ ^j	Glu (497) → Val	E ₁ ^j E ₁ ^j

На основании анализа доклинических исследований и данных литературных источников обращает на себя внимание вариант «молчащего» генотипа БХЭ, при котором фермент является неактивным. В данном случае выбор неселективного ИХА может быть не обоснован. Также различные уровни активности АХЭ и БХЭ организма при вариациях генетического полиморфизма активности БХЭ, могут послужить поводом к корректировке антихолинэстеразной терапии. Персонализированный подход к назначению ИХА с учетом холинэстеразного профиля может пролонгировать симптоматический эффект данной группы препаратов.

Таким образом, предварительное генотипирование пациентов с деменцией различного генеза на носительство олигонуклеотидного полиморфизма гена БХЭ или фенотипирование по дибукаиновому тесту может улучшить прогнозирование ответа на терапию ИХА.

Литература

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра / Приказ Минздрава России от 27.05.1997 г. №170. – Москва, 1999.
2. Рязанская, Н. Полиморфизм в 5'-области пресенилина 2 (PS2) / Н. Рязанская, Г. Дворянчиков, А. Григоренко, Е. Рогаев // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. – М.: НИЦЗ РАМН, 1999. – С. 129-130.
3. Coon, K.D. A high-density whole-genom association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease / K.D. Coon, A.J. Myers, D.W. Craig, [et al.] // J. Clin Psychiatry. – Vol. 68, № 4. – P. 613-618.
4. Couzin, J. Genetics. Once shunned, test for Alzheimer's risk headed to market / J Couzin // Science. – 2008. – Vol. 319, № 5866. – P. 1022-1023.
5. Чеботарева, А.Д. Возможна ли персонализированная терапия деменции на основе полиморфизма гена СYP2D6 / А.Д. Чеботарева, О.С. Левин, Д.Д. Маркин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина // Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 90-94.
6. Васенина, Е.Е. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 2 – С. 10-14.
7. Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2 – С. 100-105.
8. Яхно, Н.Н. Деменции / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян // М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 264 с.
9. Петров, К.А. Холинэстеразы: взгляд нейрофизиолога / К.А. Петров, А.Д. Харламов, Е.Е. Никольский // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3 – С. 160-167.
10. Степанов, Я.А. Методические аспекты дегазации объектов посредством биотестирования на простейших / Я.А. Степанов, Л.П. Эрдниев, И.В. Мокшанов [и др.]. // Материалы конференции «Медико-биологические аспекты химической безопасности». – 2018. – С. 149-150.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-145-146>

РЕЗУЛЬТАТЫ 50-ЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ СМЕРТИ МОЗГА

Стулин И.Д.¹, Мусин Р.С.¹, Солонский Д.С.¹, Тардов М.В.², Кащеев А.В.¹, Савин Л.А.¹,
Синкин М.В.³, Болотнов М.В.¹, Мнушкин А.О.¹, Труханов С.А.¹, Знайко Г.Г.⁴

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ²НИКИО им. Л.И. Свержевского
³НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ⁴ИНЭУМ им. И.С. Брука, Москва

По решению Гарвардской комиссии в 1968 сформулировано новое понятие в медицинской науке. Смерть мозга – ятрогенное состояние (возникшее вследствие успехов в реанимации), прекращение и невозобновление внутримозгового кровотока и, следовательно, гибель человека как личности, а не как организма, при бьющемся сердце и искусственной вентиляции легких.

Наши клинические исследования по данной тематике проводятся с 1970 года на базе нейророботических отделений больницы №1 МПС, клинических больниц №№ 36, 6, 40, 5, а также в реанимационном отделении НИИ трансплантологии, в отделении искусственного сердца того же института.

В частности, в остром эксперименте проводился мониторинг показателей гемо-ликвороциркуляции при смерти мозга с помощью эхоэнцефалографии, ультразвуковой доплерографии, транскраниальной доплерографии и термографии у 2 групп животных, первой из которых осуществлялась остановка сердца на 5 или 10 минут с последующим восстановлением сердечбиения; второй группе животных мониторинг осуществлялись до, во время и после создания искусственной проградиянтной внутричерепной гипертензии. Танатогенез смерти мозга в указанных группах был различным, что согласуется с мнением известного нейроанестезиолога Л.М. Поповой о «неравноправии» «общего» и нейрореаниматолога. Если в первой группе показатели гемо-ликвороциркуляции восстанавливались почти тотчас по возобновлении сердечной деятельности, то у собак с моделью отека мозга время восстановления значительно удлинялось.

Сопоставление показателей гемо- и ликвороциркуляции, полученных при ангиографии полностью коррелировали с результатами неинвазивных ультразвуковых и тепловизионных приемов, подтверждающих уникальную «кровожадность» мозга. Этот факт особенно ярко иллюстрирует известный феномен артериовенозной разницы по кислороду между сонными артериями и яремными венами. При этом особенно «ненасытна» кора, потребляющая до 70 % глюкозы, в то время как мозжечок и продолговатый мозг – по 10 %.

Полученные данные перенесены нами в клинику с отслеживанием большого числа пациентов с прогрессирующей церебральной комой. При этом подтвердились диагностические возможности неинвазивного комплекса ультразвуковых и тепловизионных методов в определении субкритических и фатальных признаков прекращения и последующего невозобновления внутричерепной циркуляции. На этом основании при активной поддержке академика Шумакова нами была создана независимая мобильная нейророботическая бригада (МНДБ), признанная уникальным инновационным подразделением на международном конгрессе «Кома и смерть» в 2000 г. на Кубе.

В результате работы МНДБ с 1995 года клинко-инструментальный мониторинг осуществлен более чем 3000 больных с прогрессирующей церебральной комой в 19 клиниках Москвы, Подмосковья, Санкт-Петербурга. Кроме того, сотрудниками МНДБ по приглашению главного трансплантолога Минздрава РФ академика Готье С.В. проводились лекции и семинары в 15 городах России и за рубежом – всего 40 циклов.

Опубликовано 4 диссертационных исследования по данной тематике, десятки статей, глава в национальном руководстве по неврологии, методические рекомендации и монография «Диагностика смерти мозга», в которых представлен расширенный алгоритм диагностики смерти мозга с целью регистрации прекращения и последующего невозобновления мозгового кровотока. Это в том числе:

1. Падение до 5 % или исчезновение пульсации 3 желудочка;
2. Ревербирующий тип кровотока по ВСА;
3. Снижение до 10 см/сек или прекращение регистрации потока крови от внутримозговых артерий;

При этом в ряде сопоставлений с одновременным применением контрастной ангиографии показана большая чувствительность повторной транскраниальной доплерографии с регистрацией бездиастолического низкоамплитудного потока (в совокупности с реверберацией в прецеребральных сегментах) уже после установления «стоп-феномена» на ангиограмме.

Комплекс указанных признаков вкпе с использованием разработанного совместно с ИНЭУМ им. И.С. Брука прибора для гальванической вестибулярной стимуляции окуловестибулярного рефлекса позволял документировать гибель не только полушарий, но и ствола мозга.

Помимо этого, для неинвазивной диагностики прекращения и невозобновления потока по глазничной артерии – первой крупной внутричерепной ветви внутренней сонной артерии проводили динамическую термографию орбитальных зон. Падение инфракрасного излучения орбит до уровня меньше 30 градусов с одновременным «разогревом» области носа и щек, так называемый «hot nose симптом», весьма характерно, если не патогномично, для прекращения кровотока по глазничной артерии из-за сброса крови в наружную сонную артерию. Это особенно типично при отеке-тампонаде мозга.

Литература

1. Попова, Л. М. Нейрореаниматология / Л.М. Попова. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
2. Стулин, И.Д. Диагностика смерти мозга / И.Д. Стулин, М.В. Синкин, Д.С. Солонский, Р.С. Мусин, А.О. Мнушкин, А.В. Кашеев, А.Л. Шибалев, Г.Г. Знайко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
3. Стулин, И.Д. Смерть мозга / И.Д. Стулин, Р.С. Мусин // Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т. 1. – С. 284-295.
4. Latin American Consensus on the use of transcranial Doppler in the diagnosis of brain death // Revista Brasileira De Terapia Intensiva. – 2014. – Vol. 26, Iss.3. – P. 240–252.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-147-149>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

Ткач В.В., Бобрик Ю.В., Федосов И.Е., Федосов Е.И., Ткач А.В.

МА им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского, Симферополь

Нейромикозы (НМ), как проявление оппортунистических инфекций, являются важной клинической проблемой в связи с их ростом в структуре нейроинфекций и сложностью диагностики. Увеличение частоты встречаемости инвазивных форм микозов связано со снижением резистентности в связи с нерациональным использованием антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, проводимыми трансплантациями органов и распространением ВИЧ-инфекции [1, 2].

Наиболее частыми этиологическими агентами НМ являются *Cryptococcus neoformans var. Neoformans* и грибы рода *Candida*. Основные клинические формы инвазивных НМ – менингиты и менингоэнцефалиты. [3, 4]. Ранняя диагностика НМ имеет большое значение в связи с наличием прямой корреляции между началом антимикотической терапии и уровнем смертности пациентов. В случае проведения адекватного лечения кандидозной инфекции в первые 2 суток показатель летальности составляет 40 %, позднее данного срока – 78 %.

В диагностике кандидоза ЦНС важно оценить возможные факторы риска грибковой инфекции, такие как длительная антибактериальная терапия, катетеризация мочевого пузыря, применение назогастрального зонда и центрального сосудистого катетера, полное парентеральное питание, ИВЛ, хирургическое вмешательство, продолжительное пребывание в лечебном учреждении, почечная недостаточность, длительные курсы лучевой, иммуносупрессивной терапии, прием глюкокортикоидов, сахарный диабет [5].

Гистопатологические и микологические методы исследования крови и ликвора являются золотым стандартом в постановке диагноза кандидоза [6]. Биохимические методы выступают дополнительными методами диагностики. Утвержденным и рекомендованным МЗ РФ в клинической практике является метод хроматографии с определением концентрации D-арабинитола и маннозы. В случае кандидозной инфекции отмечают повышение концентрации арабинитола, связанной с его гиперпродукцией микроорганизмами. Серологические методы диагностики инвазивного кандидоза основываются на определении антигена маннана (основного компонента клеточной стенки *Candida spp.*) и специфических антимикотических антител, повышает чувствительность (80 %) и специфичность (93 %) диагностики инвазивных микозов [1]. Наиболее достоверным и современным методом диагностики НМ является метод ПЦР крови и СМЖ с выявлением специфических участков ДНК определенного вида возбудителя [7].

Методы нейровизуализации (МРТ и КТ) имеют важное клиническое значение при установлении первичного диагноза и в дальнейшей дифференциальной диагностике повреждений мозга (лимфом), а так же мониторинге ответа на проводимую терапию. В случае кандидоза ЦНС центральное ядро ограниченной диффузии окружено кольцом усиленного МР-сигнала, что является индикатором воспалительного ответа. Кроме этого, на МРТ для инвазивных микозов характерна многослойность кольцевидных паттернов, что отличает их от бактериального поражения.

Амфотерицин В деоксихолат является стандартным антимикотическим средством в случае инвазивного кандидоза. Терапевтическая доза составляет 0,6-1,0 мг/кг/сут, Данный препарат является высокотоксичным [7]. Нефротоксичность амфотерицина В деоксихолата является главным противопоказанием его применения у лиц с почечной дисфункцией и при одновременном использовании других нефротоксических средств (аминогликозидов, циклоспоринов и др.) [8].

Разработаны три формы липид-ассоциированного амфотерицина В – липидный комплекс амфотерицина В (ABLC, Abelcet, Абелсет), коллоидная дисперсия амфотерицина В (Amphotec, Amphocil) и липосомальный амфотерицин В (AmBisome, амбизом), применяемые в случае непереносимости или фармакорезистентности к терапии амфотерицином деоксихолатом в качестве фармакологических средств 2 линии [8]. Средняя доза липид-ассоциированных форм амфотерицина В составляет 3-5 мг/кг/сут. На сегодняшний день только ABLC и липосомальный амфотерицин В рекомендованы к применению при инвазивном кандидозе [9].

Препараты амфотерицина В при НМ комбинируют с флуцитозином, обладающего низкой токсичностью. Комбинация флуцитозина и амфотерицина позволяет снизить терапевтическую дозу последнего, что соответственно уменьшает проявление токсических побочных эффектов и укорачивает продолжительность курса лечения. В качестве начальной терапии применяют амфотерицин В деоксихолат (0,7-1 мг/кг/сут) в сочетании в флуцитозином 25 мг/кг/ в четыре приема. Доза флуцитозина регулируется до достижения концентрации в сыворотке крови 40-60 мг/мл [6].

Флуконазол применяют с целью предупреждения рецидивов в течение не менее 4 недель после разрешения клинических проявлений инфекции в дозе 200 мг. При комбинированном применении данного препарата и зидовудина у иммунокомпрометированных ВИЧ-инфицированных больных, наблюдается снижение трансформации последнего в главный метаболит, что приводит к увеличению побочных эффектов последнего [7].

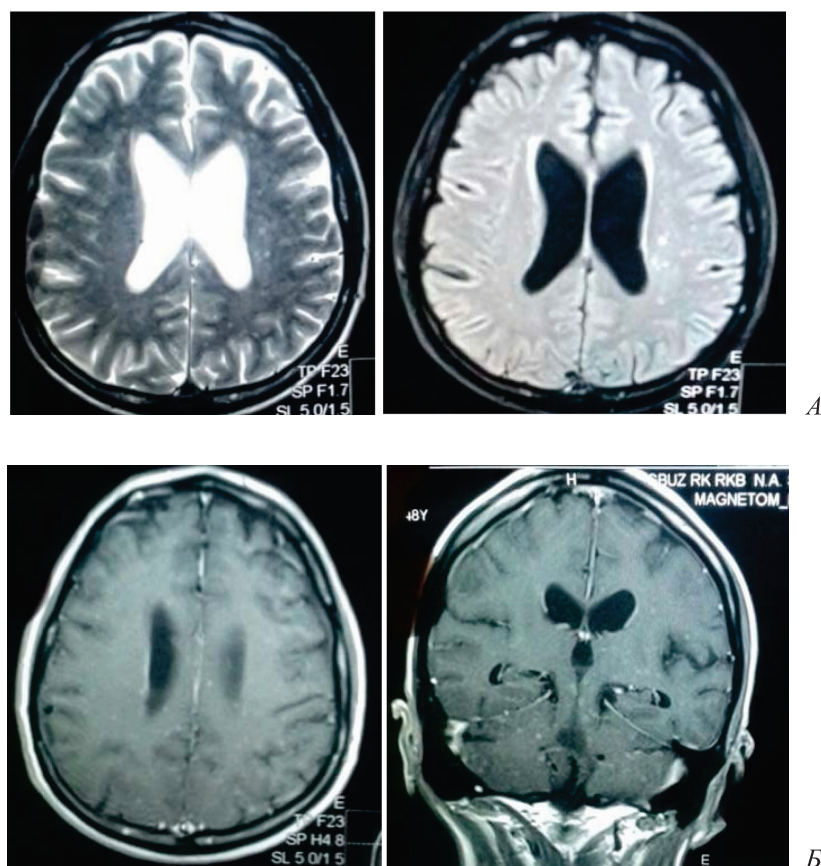


Рис. 1.

Приводим клинический случай проявлений кандидозного энцефалита у ВИЧ-инфицированного пациента.

Больной Л., 45 лет, поступил в ГБУЗ РК РКБ им. Н. А. Семашко с жалобами на головную боль, тошноту, рвоту, лихорадку и боли в крупных суставах конечностей, повышенную чувствительность к свету, сонливость, преходящее двоение в глазах.

Анамнез заболевания: с 2014 г. находился на учете по поводу ВИЧ-инфекции, с 2015 г. получал антиретровирусную терапию и проводились повторные курсы противотуберкулезной терапии. С 01.02.2017 стал дезориентированным, «начал заговариваться», доставлен в состоянии оглушения сознания в приемное отделение. Учитывая тяжесть состояния пациента был госпитализирован в реанимационное отделение.

Объективно: Субиктеричные кожные покровы, местами с багрово-цианотичным оттенком. Глубокое оглушение, дезориентированность во времени и месте. Температура тела 38,5 °С, АД 110/70 мм. рт. ст., ЧСС 84 уд/мин. Увеличены периферические лимфатические узлы (подмышечные, паховые). Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Край печени выступает на 3 см из-под края правой реберной дуги.

В неврологическом статусе: на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота, светобоязнь) выявляются менингеальные знаки (ригидность мышц затылка и симптом Кернига положительный). ЧН – снижение остроты зрения, диплопия, элементы дизартрии и дисфагии, симптомы орального автоматизма выражены. Тетрапарез. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей торпидные, симптом Бабинского положительный с обеих сторон.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием («Гадовист» 5,0 мл). В белом веществе больших полушарий головного мозга, а также в продолговатом мозгу, мосту, среднем мозге и обоих полушариях мозжечка визуализируются множественные очаги округлой формы повышенной интенсивности на T2W и FLAIR размером 2-4 мм, без перифокального отека, ограничивающие диффузию (рис. 1А). С накоплением контрастного вещества в правой половине мозжечка, в правой лобной доле, а также в теменной доле слева определяются по одному очагу выпадения сигнала в режиме SWI размерами 2-7 мм (рис. 1Б). **Заключение:** МР-картина множественного мелкоочагового поражения вещества головного мозга (более вероятно, грибкового генеза).

В связи с наличием тромбоцитопении ЛП пациенту не проводилась. С диагностической целью проведена ПЦР и выявлены специфические для *S. albicans* последовательности ДНК, что позволило поставить диагноз кандидозного энцефалита.

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния больного. Нарастали явления дисфагии, в связи с чем больного перевели на зондовое питание, дыхание было спонтанное с инсуфляцией кислорода. Отмечена тенденция к артериальной гипотензии, тахикардии, диффузной мышечной атонии и арефлексии. В связи с прогрессированием сосудистой и дыхательной недостаточности больной был переведен на ИВЛ, на фоне нарастающего отека мозга зафиксирован летальный исход.

Литература

1. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев // М., 2008.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. М.: Р. Валент. – 2010.
3. Лесовой, В. С. Микозы центральной нервной системы (обзор) / В. С. Лесовой, А.В. Липницкий // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т.10, №1. – С. 3–6.
4. Рахманова, А. Г. Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных с ВИЧ/СПИДом/ А.Г. Рахманова, Ю.В. Лобзин, Е.В. Степанова// Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 9-12.
5. Клишко, Н.Н. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов/ Н. Н. Клишко, Н. В. Васильева, Н.П. Елинов. СПб.: СПб МАПО, 2001.
6. Елинов, Н. П. Candida species и кандидемия. Состояние проблемы. /Н.П.Елинов // Проблемы медицинской микологии.— 2001. — Т.3, № 1. — С. 4-11.
7. Rex, J. H., Detection of amphotericin B-resistant Candida isolates in a broth-based system / J.H. Rex, C.R. Cooper, W.G. Merz, J.N. Galgiani, E.J. Anaissie // Antimicrob Agents Chemother. – 1995. – №39. –P. 906– 913.
8. Yoon S.A. High-frequency, in vitro reversible switching of Candida lusitanae clinical isolates from amphotericin B susceptibility to resistance/ S.A. Yoon, J.A. Vazquez, P.E. Steffan, J.D. Sobel, R. A. Akins // Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – №43.- P. 836 – 845.
9. Clancy, C.J. Correlation between in vitro susceptibility determined by Etest and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia/ C.J. Clancy, M.H. Nguyen // Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – № 43. P. 1289–1290.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-150-151>

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ КРИПТОКОККОЗ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ КРИПТОГЕННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Улюкин И.М., Булыгин М.А., Буланьков Ю.И., Орлова Е.С.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Известно, что в настоящее время в России наиболее высокий уровень поражённости ВИЧ-инфекцией отмечен в возрастной группе 30-43 года [2]. На этом фоне, по разным данным [1], у 2-6 % больных развивается криптококковая инфекция, сложности ранней диагностики которой обусловлены невыраженностью общемозговых симптомов и сочетанием с другой коморбидной патологией.

Цель исследования – исследование случая генерализованного криптококкоза при ВИЧ-инфекции на фоне криптогенного цирроза печени.

Материалы и методы. Исследование клинического случая генерализованного криптококкоза при ВИЧ-инфекции на фоне криптогенного цирроза печени и анализ научной литературы по проблеме.

Результаты и обсуждение. Пациент NN, 39 лет, доставлен в стационар 14 декабря с жалобами на отеки, задержку мочи в течение 18 часов, головокружение, слабость в конечностях; при поступлении состояние тяжёлое, больной заторможен в отсутствие менингеальных симптомов; кожные покровы бледные, выраженные отёки лица, верхних и нижних конечностей; в лёгких дыхание с жёстким оттенком без хрипов, ЧДД 21/мин.; тоны сердца приглушены, ритмичные, А/Д 90/60 мм рт ст., ЧСС – 102 уд./мин.; язык сухой, обложен густым белым налётом, живот вздут, болезненный по всем отделам. Печень ниже края рёберной дуги на 3 см, болезненная при пальпации; при катетеризации мочевого пузыря получено 50 мл мочи тёмного цвета. Из анамнеза выяснено, что у больного в 2009 году была диагностирована ВИЧ-инфекция, которую он на протяжении следующих лет скрывал. Поэтому диагноз при госпитализации был сформулирован как «B20. Внебольничная очаговая пневмония нижней доли правого лёгкого. Полисерозит. Отёчный синдром неясного генеза».

В ходе лабораторного и инструментального обследования установлено, что в клиническом анализе крови эритроциты составили $2,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 98 г/л, СОЭ 65 мм/час, лейкоциты $2,3 \times 10^9/л$, п/я 9 %, с/я 58 %, мон. 11 %, лимф. 18 %, эоз. 4 %. гематокрит 43 %, ТЗН 100 %; в биохимическом анализе крови билирубин был 5,5 мкмоль/л, АСТ 51 Е/л, АЛТ 56 Е/л, креатинин 84 мкмоль/л, мочевины 7,3 ммоль/л, общий белок 62 г/л, альбумин 21,5 г/л, амилаза 34 Е/л, сахар 3,4 ммоль/л, ПТИ 82 %; в общем анализе мочи удельный вес был 1028, белок 0,33 г/л, лейкоциты 8-10 в поле зрения, эпителий плоский 2-4 в поле зрения; рентгенологически была выявлена инфильтрация в 10-м сегменте правого лёгкого, а по данным УЗИ-исследования – наличие жидкости в плевральных и брюшной полостях, гепатоспленомегалия.

По тяжести состояния пациент помещен в ОРИТ, назначена дезинтоксикационная, антибактериальная, противогрибковая терапия; отмечена необходимость назначения антиретровирусной терапии после стабилизации состояния.

На 6 день лечения отёки значительно уменьшились, стабилизировалась гемодинамика, отмечена положительная динамика лабораторных данных и инструментальных методов исследования, что послужило основанием для перевода больного в инфекционное отделение.

Однако на 13 день нахождения в стационаре отмечено ухудшение состояния пациента в виде угнетения сознания до сопорозного состояния, стала нарастать неврологическая симптоматика, характерная для менингоэнцефалита, вследствие чего пациент переведён в ОРИТ.

В ходе ЯМРТ были выявлены признаки мультифокального поражения головного мозга, клинически проявляющиеся развитием менингоэнцефалита, правосторонним центральным гемипарезом, судорожным, бульбарным, гипертермическим синдромом. В ликворе лимфоцитарный цитоз 30/3, увеличение содержания белка до 0.88 г/л.

В общеклинических анализах диагностирован лейкоцитоз до $10,6 \times 10^9/л$ с нейтрофильным сдвигом влево, CD4-лимфоциты составили $0,048 \times 10^9/л$.

Биохимические анализы крови свидетельствовали о нарастании печёночно-почечной недостаточности (билирубин 26,5 мкмоль/л, АСТ 530 Е/л, АЛТ 284 Е/л, креатинин 132 мкмоль/л, мочевины 13,4 ммоль/л, общий белок 50 г/л, альбумин 20,0 г/л, амилаза 69 Е/л, сахар 2,9 ммоль/л, ПТИ 55 %, кальций 2,5 ммоль/л, магний 0,81 ммоль/л, калий 5,0 ммоль/л, фибриноген 3,5 г/л. СРБ -18 мг/л). Бактериологическое исследование ликвора, мокроты, крови, мочи патологической микрофлоры не выявило.

К лечению добавлена противовирусная терапия (Вифирон 2 млн МЕ в сутки)

В последующие дни состояние пациента прогрессивно ухудшилось, уровень сознания снижался, присоединились бульбарные расстройства, пролежень крестцовой области 3 стадии, выросла дыхательная недостаточность; на 35 день лечения проведена интубация трахеи, пациент переведён на парентеральное питание. В смывах из трахеобронхиального дерева бактериологически выделена культура *Cryptococcus neoformans*.

На фоне проводимого лечения в последующих общих анализах крови лейкоцитоз сменился на прогрессирующую лейкопению и анемию (гемоглобин 107,0→82,0 г/л; эритроциты 3,5→2,7×10¹²/л; лейкоциты 10,6→1,9×10⁹/л). В биохимических анализах на фоне снижения уровня трансаминаз отмечена продолжающаяся гипоальбуминемия, что привело к значительному нарастанию периферических отёков. Учитывая неустойчивую гемодинамику, на 41 день к лечению добавлен дофамин в «сосудистой дозировке». Однако на 48 день нахождения в стационаре произошла остановка сердечной деятельности, констатирована биологическая смерть вследствие отека головного мозга, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, смешанной формы острого гломерулонефрита, осложненного острой почечной недостаточностью, полисерозита (гидроперикард, двусторонний гидроторакс, асцит).

Кроме того, при аутопсии у больного был диагностирован криптогенный цирроз печени (класс «В» по Чайлд-Пью), в стадии декомпенсации, осложненный портальной гипертензией, который также внес свой вклад в исход заболевания.

Заключение. Данный клинический случай представляет практический интерес в плане дифференциальной диагностики с той точки зрения, что при криптококковой пневмонии спектр изменений в легких, выявляемых с помощью компьютерной томографии отличается разнообразием – могут наблюдаться мелкие, разбросанные очаги, как при туберкулезе, или инфильтраты с четкими границами, как при бронхопневмонии, возможно образование каверн и бронхоэктазов (поэтому всегда следует пытаться однозначно идентифицировать возбудитель заболевания в бронхо-альвеолярном лаваже. Признаки криптококкоза головного мозга (ГМ) часто незаметны на МРТ, в отличие от токсоплазмоза и лимфомы ГМ (криптококкомы – отдельные или множественные поражения с масс-эффектом – выявляются редко). Тем не менее, у этих пациентов часто наблюдается повышение внутричерепного давления. Важно подчеркнуть, что в данном случае поражение ГМ имело смешанный генез (ВИЧ+криптококк), что разделить не представлялось возможным. Надежным показателем считается содержание криптококкового антигена в крови (титр > 1:8), выполнение данного анализа обязательно, особенно при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл [4].

Вместе с тем, в плане лечения вопрос о том, какие именно комбинации антимикотических препаратов должны назначаться, остается нерешенным, хотя показано, что при применении одного антимикотика смертность от криптококкового менингита в течение первых недель составила 54-59 % [5, 6]. Точные сроки для начала специфической антиретровирусной терапии также остаются неустановленными, так как в одних исследованиях показано, что немедленное начало этой терапии сопровождалось повышением смертности в течение первых недель [6], а в других – что при быстром начале такой терапии наблюдалось значительное увеличение количества случаев воспалительного синдрома восстановления иммунитета [3].

Литература

1. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие заболевания / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. – СПб: Балт. мед. образоват. центр, 2019. – 252 с.
2. Ладная, Н.Н. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 году / Н.Н. Ладная [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Мат. Международ. научно-практ. конф., Санкт-Петербург, 10-11.06.2019 г. – СПб: Человек и его здоровье, 2019. – С. 3–12.
3. Bisson, G.P. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis / G.P. Bisson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2013. – V. 56, №8. – P. 1165-73.
4. Jarvis, J.N. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis / J.N. Jarvis [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – V. 53, № 10. – P. 1019-23.
5. Longley, N. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda / N. Longley [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 47, № 12. – P. 1556-61.
6. Makadzange, A.T. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa / A.T. Makadzange [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – V. 50, № 11. – P. 1532-38.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-152-154>

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И РАННЕЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю.

Научный центр неврологии, Москва

Повышение эффективности и дальнейшее совершенствование системы нейрореабилитации является актуальной задачей ангионеврологии. В период ранней реабилитации (первые 3-4 недели от момента развития инсульта) создается база, позволяющая на следующих этапах лечения достичь максимально возможного результата [1, 2]. Результаты обобщенного опыта показывают, что скорость восстановления выше всего в ранний постинсультный период, что объясняется началом функционирования нейронов, обратимо поврежденных при первичном поражении [3]. Известно, что острый период инсульта протекает на фоне разнообразных кардиальных нарушений, объединенных общим понятием «цереброкардиальный синдром» [4]. Одним из проявлений данного синдрома служат кардиальные аритмии, обнаруживающиеся у большинства больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения [5]. Вне зависимости от причин их появления, эпизоды аритмогенного снижения артериального давления (АД) в условиях срыва ауторегуляции мозгового кровотока могут приводить к дополнительному ухудшению кровоснабжения мозга [6, 7]. Исследование возможной тесной связи кардиальной патологии и раннего постинсультного восстановления сохраняет актуальность и в настоящее время.

Цель исследования: изучение нарушений ритма сердца и кардиальной патологии во взаимосвязи с величиной инфаркта мозга и динамикой неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование включено 95 больных ишемическим инсультом, поступивших в клинику в первые 72 часа от момента развития неврологической симптоматики. Среди пациентов было 62 (65 %) мужчины и 33 (35 %) женщины. Возраст больных варьировал от 33 до 85 лет, составив в среднем 61 ± 11 лет. Больные с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), искусственным водителем сердечного ритма, а также получающие антиаритмические препараты в исследование не включались. Артериальная гипертензия (АГ) 1-3 степени диагностирована у 79 (83 %) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II стадии – у 65 (68 %) пациентов. ИБС (стабильная стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз) имела место у 24 (25 %) больных.

Всем больным выполнено компьютерное или магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга. Оценивались величина и локализация инфаркта мозга, наличие других очаговых или диффузных изменений головного мозга. Неврологический дефицит оценивали по Скандинавской шкале, учитывающей состояние сознания, наличие и выраженность речевых нарушений, движений в конечностях, походку. При отсутствии нарушений максимальная оценка по данной шкале составляет 60 баллов, минимальная оценка – 0 баллов.

Кардиологическое обследование включало проведение всем больным стандартной ЭКГ в 12-ти отведениях, трансторакальной эхокардиографии и 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ). ХМ проводили дважды: в острейшем периоде инсульта (1-4 сутки) и по окончании острого периода (21-22 сутки). Количественно оценивали одиночные и парные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ); эпизоды залповых наджелудочковых аритмий, включая групповые ФП, ускоренный суправентрикулярный ритм и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию; пароксизмы ФП. Желудочковые аритмии анализировались как одиночные, парные и залповые желудочковые экстрасистолы (ЖЭ). Регистрация более 10 экстрасистол в час расценивалась как частая экстрасистолия. Эпизоды брадиаритмий включали переходящую синоаурикулярную или атриовентрикулярную блокады II или III степени. Отмечали наличие эпизодов безболевого ишемии миокарда (БИМ) в соответствии с приведенными ранее критериями [8].

Компьютерная статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений и межквартильный интервал [Me (25 %; 75 %)]. Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использованы Mann-Whitney U-test, Wilcoxon matched pairs test, t-test. Анализ связи (корреляции) двух признаков проводился с помощью непараметрического метода Spearman (R). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выраженность неврологических расстройств, оцененных по Скандинавской шкале, при поступлении и через 3 недели в среднем соответствовала средней/легкой степени тяжести ($41,2 \pm 15,9$ и $50,4 \pm 12,9$ баллов соответственно). Регресс неврологического дефицита составил $9,4 \pm 7,8$ баллов. По данным эхокардиографии параметры левого желудочка (ЛЖ) и его систолическая функция были в пределах нормы. При проведении корреляционного анализа зависимости динамики неврологического восстановления от показателей систолической функции сердца не выявлено.

При первом ХМ по сравнению с повторным исследованием статистически значимо чаще отмечались одиночные и залповые НЖЭ, также несколько чаще регистрировали пароксизмы ФП, одиночные ЖЭ и частые ЖЭ (табл. 1). Брадиаритмии и БИМ при повторных ХМ регистрировались со сходной частотой. Обнаружена отрица-

Таблица 1.

Нарушения сердечного ритма в динамике острого периода ишемического инсульта

Нарушения сердечного ритма	1 ХМ	2 ХМ
Одиночные НЖЭ	48 (12; 458)	24 (10; 117) **
Парные НЖЭ	1 (0;6)	1 (0;3)
Залповые НЖЭ	1 (0;3)	0 (0;1) *
Число пароксизмов ФП	0 (0; 1)	0 (0; 0)
Пароксизмы ФП (число больных, %)	26 (27 %)	20 (21 %)
Одиночные ЖЭ	8 (1; 132)	5 (1; 54)
Парные ЖЭ	0 (0;1)	0 (0; 0)
Залповые ЖЭ (число больных, %)	5 (5 %)	4 (4 %)
Частая ЖЭ (число больных, %)	19 (20 %)	11 (12 %)
Брадиаритмии (число больных, %)	11 (12 %)	8 (8 %)
БИМ (число больных, %)	5 (5 %)	3 (3 %)

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ при сравнении с 1 ХМ.

Таблица 2.

Динамика неврологических расстройств в остром периоде инсульта в зависимости от величины церебрального ишемического очага и наличия ИБС

Характеристика неврологических расстройств (Скандинавская шкала)	Неврологический дефицит			
	При поступлении		21 сутки	
	Величина очага (n – число больных)			
	1 группа (n=39)	2 группа (n=56)	1 группа (n=39)	2 группа (n=56)
Баллы	50,0±11,3*	36,2±16,2	55,7±7,6*#	46,7±14,5 #
Прирост баллов	-	-	7,2±5,3	10,6±8,7
	ИБС (n – число больных)			
	Нет ИБС (n=70)	ИБС (n=25)	Нет ИБС (n=70)	ИБС (n=25)
Баллы	41,1±16,4	44,2±14,2	49,9±13,3 #	51,9±11,8 #
Прирост баллов	-	-	10,0±8,2	7,5±6,4

* – $p < 0,05$ при сравнении с 2 группой;

– $p < 0,001$ при сравнении с оценкой при поступлении в стационар.

тельная корреляция между оценкой неврологического дефицита (по Скандинавской шкале) и эпизодами брадиаритмий как при первом ХМ ($R = -0,47$, $p = 0,008$), так и при повторном ХМ ($R = -0,41$, $p = 0,03$). Кроме того, степень прироста баллов также была взаимосвязана с количеством БИМ ($R = -0,67$, $p = 0,02$), зарегистрированных при повторном ХМ.

Далее была сопоставлена динамика неврологических расстройств с состоянием сердца в зависимости от величины инфаркта мозга. Для этого больные были разделены на две группы: 39 (41 %) пациентов с малыми очагами отнесены в 1-ю группу, 56 (59 %) больных со средними, большими и обширными очагами – во 2-ю группу. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию АГ, ХСН и ИБС, а также по локализации церебрального поражения. Параметры систолической функции сердца были нормальными и не различались между группами.

При поступлении у пациентов 2 группы неврологические расстройства были тяжелее, что объяснялось более обширным церебральным поражением (табл. 2). Через 3 недели отмечено улучшение в виде увеличения оценки по Скандинавской шкале, но неврологические расстройства во 2-ой группе по-прежнему были более выраженными.

При поступлении у пациентов 2 группы одиночные, парные и залповые НЖЭ регистрировались чаще, чем в 1 группе ($p < 0,05$), эта тенденция прослеживалась и при повторном ХМ. В то же время через 3 недели число эпизодов брадиаритмий и БИМ у больных 2 группы не уменьшилось, тогда, как в 1 группе число таких эпизодов снизилось в 2 раза. В 1 группе связи кардиальных нарушений и степени неврологического восстановления не выявлено. Во 2 группе обнаружена связь динамики неврологических расстройств с количеством парных НЖЭ ($R = -0,31$, $p = 0,01$), залповых НЖЭ ($R = -0,22$, $p = 0,04$) и эпизодов брадиаритмии ($R = -0,47$, $p = 0,03$). Также выявлена отрицательная связь постинсультного восстановления с числом пароксизмов ФП ($R = -0,31$, $p = 0,04$) и БИМ ($R = -0,72$, $p = 0,02$).

При прогнозировании раннего восстановления необходимо учитывать не только объем и локализацию инфаркта мозга, но и состояние больного до инсульта. Пожилой возраст, сахарный диабет, предшествующий инсульт, коронарная патология, нарушения ЭКГ наряду с большим очагом ишемического поражения, дислокацией мозга, снижением уровня сознания рассматриваются в качестве самостоятельных факторов неблагоприятного функционального исхода после инсульта [3, 4].

Больные с ИБС не отличались по полу, возрасту, наличию АГ, величине инфаркта мозга от остальных пациентов. Неврологические расстройства при поступлении в группу ИБС были даже менее выраженными (см. табл. 2). Отличия касались только наличия симптомной ХСН и эхокардиографических параметров. Так, при ИБС у 17 (71 %) больных диагностировали ХСН II стадии, а в отсутствие ИБС – у 18 (25 %) пациентов ($p < 0,001$). Показатели ФВ ЛЖ при коронарной патологии были ниже: $62,4 \pm 9,6$ % против $68,2 \pm 6,7$ % ($p < 0,01$). В то же время показатели УО ЛЖ и МОС не различались. При этом больные с ИБС восстановились несколько хуже, что могло быть обусловлено кардиальными аритмиями. У больных с ИБС, как при первом, так и повторном ХМ, значительно чаще регистрировались все изучаемые виды наджелудочковых и желудочковых аритмий, а также – брадиаритмии и эпизоды БИМ. Корреляционный анализ в группе ИБС обнаружил отрицательную связь между частотой эпизодов брадиаритмий и динамикой неврологического дефицита ($R = -0,88$, $p = 0,03$) и тенденцию к прямой зависимости прироста баллов по Скандинавской шкале от значений УО ЛЖ ($p = 0,07$) и МОС ($p = 0,06$).

Заключение. Таким образом, больные в острой стадии ишемического инсульта нуждаются в кардиологическом обследовании с целью своевременной диагностики нарушений ритма сердца, ИБС и ХСН. У больных с коронарной патологией определяется прямая связь между параметрами систолической функции сердца и темпами восстановления после инсульта. При средней и большой величине инфаркта мозга наличие парной и залповой НЖЭ, брадиаритмий, пароксизмов ФП и БИМ способно замедлить восстановление неврологических функций. Поэтому у пациентов с большим церебральным поражением, наличием ИБС и ХСН может возникнуть необходимость антиаритмической и антиангинальной терапии. Принимая во внимание полученные результаты, ведение пациентов после ишемического инсульта необходимо считать сложной междисциплинарной проблемой, требующей выработки индивидуальной тактики лечения с учетом величины церебрального поражения и состояния сердца.

Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А., Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
2. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под ред. проф. Л.В. Стаховской. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208 с.
3. Гудкова, В.В. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта / В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская, Т.Д. Кирильченко // *Consilium medicum*. – 2005. – № 8. – С. 692-696.
4. Трунова, Е.С. Ишемический инсульт: состояние сердца и течение постинсультного периода / Е.С. Трунова, Е.В. Самохвалова, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2007. – №5. – С. 55-58.
5. Фонякин, А.В. Современные технологии в кардионеврологии / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина В кн. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии*. (Руководство к 70-летию юбилею Научного центра неврологии) // Под общей ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. В 3-х томах. ООО «АТМО», 2015. – Том II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитологии в неврологии – С. 377-415.
6. Eicke, В.М. Carotid volume flow depends on cardiac ejection fraction / В.М. Eicke, J. Von Schlichting, S. Mohr-Kahaly et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 1999. – Vol. 9 (suppl 2). – P. 43.
7. Lane, R.D. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes / R.D. Lane, J.D. Wallace, P.P. Petrovsky et al. // *Stroke*. -1992. – Vol. 23. – 362-366.
8. Дабровски, А. Суточное мониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович // М.: Медпрактика – 1998. – 208 с.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-155-158>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Харисов А.М.¹, Сухотерин А.Ф.¹, Скиба Я.Б.²

¹Филиал №3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

²ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Фундаментальный принцип диагностики головной боли – это строгое соответствие конкретного типа цефалгии клиническим критериям Международной классификации головных болей (МКГБ), обновленная версия которой была опубликована в январе 2018 г. (3-й пересмотр) [4]. Один из первых диагностических вопросов, который решает врач при обследовании пациента с головной болью: является ли головная боль первичной (когда не удается выявить признаки органической патологии головного мозга) или является вторичной (вследствие органического поражения головного мозга или других органов и систем)? Ответом на данный вопрос является статистика – до 90 % пациентов, обращающихся за помощью, страдают первичными формами головной боли [1]. Такие результаты обуславливают наибольший интерес именно данной группы головных болей в повседневной практике.

Цель исследования: провести ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с первичной головной болью и предложить рекомендации по совершенствованию системы оказания помощи данной группе больных.

Материалы и методы: для анализа были выбраны амбулаторные карты и истории болезни пациентов с первичной головной болью, которые обращались за амбулаторной помощью или проходили стационарное лечение в филиале №3 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России (г. Одинцово) в период с 2015 г. по 2017 г. Анализировался диагноз направления, цель направления на госпитализацию или консультацию к неврологу, окончательный диагноз после стационарного лечения или амбулаторной консультации (нескольких консультаций), а также отдельные клинические характеристики головной боли. Из анализа были исключены пациенты, у которых после проведенной диагностики было выявлено сочетание различных форм первичной и вторичной головной боли (за исключением пациентов с лекарственно индуцированной головной болью) или только вторичная головная боль.

Результаты и их обсуждение. За выбранный период (2015-2017 гг.) за медицинской помощью обратились 96 пациентов, при этом 45 пациентов проходили стационарное лечение в неврологическом отделении, а 51 пациент получал амбулаторную помощь. Наиболее частыми диагнозами направления были «вегетативно-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом» и «цервикалгия с цефалгическим синдромом», а также сосудистая головная боль в рамках дисциркуляторной энцефалопатии и вторичная головная боль после перенесенной черепно-мозговой травмы. Наиболее частой причиной направления явилась «уточнение окончательного диагноза» (табл. 1).

Анализируя эти результаты можно предполагать, что в реальной практике сложные клинические случаи врачами поликлиник и рассматриваются как вариант вторичной головной боли. Необходимость дополнительного диагностического поиска (а не в коррекции лечения) оказывается основной потребностью врача поликлинического звена, которая мотивирует его на направление пациента в стационар. Трое пациентов за истекший период поступали с мигренозным статусом, что потребовало проведения неотложного лечения. У 6-ти пациентов жалобы на головную боль были ведущими при направлении их на экспертизу. Стоит отметить, что большая часть сформулированных диагнозов направления не соответствовала номенклатуре МКГБ-3.

Таблица 1.

Диагноз направления в стационар и цель направления на консультацию или госпитализацию пациентов с головной болью.

Диагноз направления в стационар	Количество пациентов, N (%)	Цель направления на консультацию или госпитализацию	Количество пациентов, N (%)
Вегетативно-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом	33 (34,5 %)	Коррекция терапии	7 (7,3 %)
Цервикалгия с цефалгическим синдромом	17 (17,7 %)	Уточнение окончательного диагноза	71 (73,4 %)
Последствия перенесенной нейроинфекции с цефалгическим синдромом	8 (8,3 %)	Развитие осложнений на фоне лечения	4 (4,2 %)
Мигрень	9 (9,4 %)	Неэффективность терапии	5 (5,2 %)
Дисциркуляторная энцефалопатия с цефалгическим синдромом	17 (18,7 %)	Экспертиза	6 (6,3 %)
Транзиторная ишемическая атака	1 (1,1 %)		
Последствия перенесенной черепно-мозговой травмы	11 (11,4 %)	По неотложным показаниям	3 (3,1 %)

Таблица 2.

Окончательный диагноз у пациентов, направлявшихся в стационар для консультации невролога или прохождения стационарного обследования и лечения.

Форма головной боли	Количество пациентов, N (%)
Мигрень	37 (38,5 %)
Головная боль напряжения	28 (29,2 %)
Хроническая мигрень	18 (18,7 %)
Лекарственно индуцированная головная боль	21 (21,8 %)
Кластерная головная боль	3 (3,1 %)
Пароксизмальная гемикрания	1 (1,1 %)
Первичная колющая головная боль	1 (1,1 %)
Посткоитальная головная боль	2 (2,1 %)
Первичная громopodobная головная боль	1 (1,1 %)
Головная боль, ассоциированная с физической нагрузкой	2 (2,1)
Гипническая головная боль	2 (2,1)
Гемикрания континуа	1 (1,1 %)

После проведенного стационарного обследования и лечения (или амбулаторной консультации/консультаций невролога) профиль пациентов с первичной головной болью выглядел следующим образом (табл. 2).

Наиболее часто у пациентов диагностировалась мигрень, что подтверждает клиническую и социальную значимость данной формы головной боли. Мигрень без ауры была наиболее частой формой, при этом средняя частота приступов $4,5 \pm 1,8$ в месяц. Мигрень с аурой наблюдалась значительно реже, и в одном клиническом случае была представлена классическим каскадом – зрительные феномены, развитие сенсорных нарушений и последующим нарушением речи. С учетом наличия семейного анамнеза и типичности ауры диагноз четко соответствовал критериям МКГБ-3 и позволил избежать ложной трактовки данных эпизодов как проявлений острой сосудистой катастрофы. Среди пациентов с мигренью только 15 из них (40,5 %) принимали противоречивую терапию. Прием ноотропных препаратов, назначавшихся 32 пациентам из этой группы (86,4 %) не расценивался нами как противоречивое лечение мигрени, так как не соответствует общепризнанным клиническим рекомендациям. Abortивная терапия, которая рекомендовалась пациентам на амбулаторном этапе, была представлена простыми и комбинированными анальгетиками в большинстве случаев. У половины пациентов с диагностированной мигренью ($n=16$; 43,2 %) диагнозом направления была цервикогенная головная боль; на наш взгляд, причиной ложной диагностики была оценка мышечно-тонического синдрома как причины. Действительно, провокатор приступов мигрени в виде скелетно-мышечной боли хорошо известен, часто встречается, рассматривается как один из факторов хронизации головной боли, но, что важно, не является причиной самих приступов мигрени. Стоит добавить, что за анализируемый период нами наблюдался лишь 1 пациент у которого, кроме наличия мигрени, была диагностирована цервикогенная головная боль строго по критериям МКГБ-3.

Одной из клинических особенностей пациентов с эпизодической мигренью было выявление у ряда из них системного головокружения в структуре ряда приступов или в рамках ауры. По мнению ряда авторов, именно головокружение зачастую является причиной обращения в стационар (в том числе по неотложным показаниям), и наши наблюдения подтверждают эту точку зрения – именно головокружение и сопутствующие вегетативные симптомы зачастую переносятся пациентами особенно тяжело и заставляют обращаться за помощью [3]. Выявление головокружения в структуре приступов мигрени позволяет расширить терапевтические возможности по купированию приступов – назначать антиэметики, ветибулолитики, рекомендовать запивание таблеток большим количеством жидкости. В точки зрения классификационных подходов, выделение таких случаев в особую форму «вестибулярная мигрень» возможно, однако на практике сталкивается с определенными трудностями – нет четкого круга симптомов, которые были исчерпывающе описывали симптомы головокружения. Именно поэтому «вестибулярная мигрень» не вошла в основные рубрики МКГБ-3, а указана там в приложении среди форм головных болей, по которым нет согласованной позиции экспертов [4].

Среди пациентов с хронической мигренью ни в одном из случаев диагноз направления не соответствовал окончательному, что может быть связано со «стиранием» типичных дескрипторов мигрени при хронизации боли. Основной причиной направления таких пациентов в стационар была неэффективность терапии и как следствие наличие лекарственного абзуса (16 из 18 пациентов, 88,8 %). На наш взгляд, такие пациенты безусловно требуют стационарного лечения, а проведение курса детокс-терапии может рассматриваться как вариант приоритетного лечения у данной группы больных [5]. По нашему мнению, достоинством стационарного подхода у таких пациентов является возможность не только сгладить симптомы, возникающие при отмене абзусного препарата, но и начать терапию противоречивую (амитриптиллин, топирамат), которая, как известно, на начальных этапах может сопровождаться побочными эффектами и требовать индивидуальной коррекции дозы.

Головная боль напряжения была диагностирована у 28 пациентов (29,2 %). Несмотря на то что, распространенность ГБН в течение жизни может достигать 78 % [1], распространенность ГБН за год на территории России в реальной практике составляет 30,8 % [2]. Несмотря на наличие типичного клинического паттерна у данных пациентов (двухсторонняя умеренная головная боль преимущественной давящего характера различной длительности), до обращения в стационар клиническая картина у пациентов расценивалась как цефалгия на фоне сосудистых изменений или вторичная головная боль на фоне перенесенной ранее нейроинфекции («арахноидит»). Данный подход реализовывался в выполнении пациенту на амбулаторном этапе большого количества различных дополнительных исследований и назначении данной группе пациентов медикаментозного лечения, лишённого таргетной направленности. Кроме того, на амбулаторном этапе ни у одного пациента не была диагностирована коморбидная тревожно-депрессивная патология. Ретроспективно у 18 пациентов (62,6 %) данной группы было диагностировано тревожно-депрессивное состояние, которое требовало медикаментозной и немедикаментозной коррекции. Такие результаты полностью укладываются в патогенетическую концепцию головной боли напряжения, в которой высокий уровень депрессии и тревожности рассматривается как один из ключевых факторов приводящих к каскаду изменений – включения центральных и периферических механизмов сенситизации, формирования мышечно-тонического синдрома, облегчения болевой трансмиссии и, в итоге, хронизации болевого синдрома.

Пациенты с кластерной головной болью направлялись в госпиталь как правило в период обострения и проходили стационарное лечение – такой подход позволял реализовывать верную тактику лечения – инсуффляция кислородом, проведение курса терапии кортикостероидами, начало терапии верапамилом. У пациентов, направлявшихся в стационар с последствиями ЧМТ, в анамнезе, как правило, регистрировались легкие травмы (сотрясение головного мозга), которые не имели должной временной связи с развитием события, сочетались с тревожно-депрессивной симптоматикой, при этом дескрипторы головной боли носили черты головной боли напряжения. Некоторые из этих пациентов имели четкую рентную установку на взаимосвязь головной боли и ранее имевшегося эпизода получения травмы головы. За период анализа у целого ряда пациентов были диагностированы относительно редкие формы первичной цефалгии – пароксизмальная гемикарния, гипническая головная боль и другие. С одной стороны диагностика данных форм абсолютно обоснованно требовала исключения реальной органической причины с учетом строгой односторонности приступов. С другой стороны, среди этих форм были заболевания, требовавшие определенных лечебных подходов, в частности назначения индометацина, имеющего в целом очень узкий профиль эффективного применения при лечении головных болей и других неврологических заболеваний.

Обсуждение. Проведенный нами анализ позволяет сделать суждение касательно совершенствования организации специализированной помощи больным с головными болями. Основной идеей дальнейшего совершенствования оказания помощи пациентам с первичной головной болью должна являться функциональная преемственность различных специалистов, подразделений, учреждений и видов медицинской помощи. Позитивная диагностика первичной головной боли должна базироваться исключительно на данных жалоб и анамнеза. Негативный подход, т.е. исключение вторичных и симптоматических головных болей, должен быть основан на выявлении знаков особого внимания – красных флагов. Спектр диагностических исследований должен включать необходимые методики, при этом не должен быть избыточным (наиболее «злоупотребляемые» методики – УЗДГ, ЭЭГ, РЭГ и др.). Подход терапии должен быть сформирован исключительно после определения конкретного вида головной боли и направлен не только на купирование приступов, но и включать противорецидивную терапию. Стационарное лечение безусловно необходимо проводить определенным группам пациентов – пациентам с абюзусной головной болью, пациентам с ежедневной головной болью и тяжелой коморбидностью, резистентным к адекватной терапии и поведенческими нарушениями.

Важной особенностью терапии пациентов с первичной головной болью является мультидисциплинарный подход с коррекцией часто формирующихся у пациентов пассивных форм психологической защиты, грубой дезадаптацией и снижением качества жизни. Образовательная деятельность может являться еще одним звеном системы оказания помощи пациентам с головной болью. Обучающие программы должны включать не только проведение школ головной боли для врачей, но и соответствующих школ для пациентов; целью данных мероприятий должно являться повышение информирования пациентов о биологических основах головных болей, роли стресса и образа жизни на течение заболевания, стимулирование и поощрение активных форм поведения пациента и борьба с любыми формами пассивных стратегий преодоления заболевания. Исследовательская деятельность включающая в себя проведение клинических исследований, анализ данных медицинской статистики и регистров, научные публикации и научное консультирование.

Заключение. Проведенный нами анализ показал, наиболее частым диагнозом направления являлся «вегетативно-сосудистая дистония» (n=33; 34,5 %), а наиболее частой причиной направления пациентов с первичной головной болью в стационар являлось уточнение окончательного диагноза (n=71; 73,4 %). Окончательным диагнозом как правило являлась эпизодическая мигрень и хроническая форма заболевания с частым наличием лекарственного абзуса (n=37; 38,5 %). Совершенствование оказания помощи пациентам с головной болью должно строиться на возможности повышения уровня знаний врачей в области диагностики и лечения головной боли, приверженности использования критериев диагностики в строгом соответствии с современной международной классификацией, реализации мультидисциплинарного лечебного подхода с коррекцией коморбидных нарушений.

Литература

1. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей // Российский журнал боли. – 2010. – № 3-4. – 12-8.
2. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути её решения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – №2 (6). – 16-22.
3. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Головокружение. Новейшая интерпретация в неврологии / СПб.: Медпресс-информ. – 2019. – 200 с.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – №1 (38). – 1-211.
5. Schnider P., Aull S., Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year followup // Cephalalgia. – 1996. – № 16. – 481-485.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-159-161>

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНСУЛЬТ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ» ОКНЕ

Цыган Н.В.^{1,2}, Андреев Р.В.¹, Рябцев А.В.¹, Яковлева В.А.¹, Коломенцев С.В.¹,
Трашков А.П.², Пелешок А.С.¹, Одинак М.М.¹, Хубулава Г.Г.¹, Литвиненко И.В.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Периоперационный инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения с формированием инфаркта мозга (значительно реже – внутричерепного кровоизлияния) и внезапным развитием или нарастанием неврологической симптоматики в интраоперационном периоде или в течение 30 дней после хирургической операции, при этом возникшая неврологическая симптоматика сохраняется не менее 24 часов либо приводит к летальному исходу в более короткий срок (Цыган Н.В. с соавт., 2018).

Ввиду отчетливых временных рамок возможного дебюта, периоперационный инсульт является уникальной формой острых нарушений мозгового кровообращения, имеющей прогнозируемый характер, что формирует дополнительные возможности его диагностики, лечения и профилактики. В то же время, сравнительно низкая частота периоперационного инсульта существенно затрудняет исследование особенностей его патогенеза и создание эффективных алгоритмов профилактики и лечения. Периоперационный инсульт также является видом внутригоспитального инсульта, который имеет определенные трудности диагностики и особенности лечения (Коломенцев С.В. с соавт., 2017).

В 2019 г. опубликованы результаты исследования NeuroVISION – первого крупного международного многоцентрового клинического исследования эпидемиологии периоперационного инфаркта мозга и его влияния на ближайшие и отдаленные исходы некардиохирургических операций (Mrkobrada M. et al., 2019). Согласно результатам исследования NeuroVISION периоперационный инсульт развивается после 0,5% некардиохирургических операций, ежегодно в мире выполняется 200 миллионов крупных некардиохирургических операций у взрослых (Mrkobrada M. et al., 2019), таким образом, ежегодно в мире развивается 1 миллион периоперационных инсультов при некардиохирургических операциях у взрослых. В 2016 г. в мире развилось 13,7 миллионов новых инсультов (Johnson C.O. et al., 2019). С учетом вышеизложенных данных, периоперационные инсульты составляют не менее 7% от общего количества мозговых инсультов.

Важными особенностями патогенеза периоперационных инсультов на примере операций коронарного шунтирования являются низкая частота (1%) геморрагического типа и высокая доля эмболического подтипа в структуре патогенетических подтипов ишемического периоперационного инсульта (Likosky D.S. et al., 2003): эмболический – 62%; вследствие гипоперфузии – 9%; лакунарный – 3%; тромботический – 1%; несколько причин – 10%; неклассифицированный – 14%.

В 2010-2013 гг. в Военно-медицинской академии им. 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 хирургических операциях, а также патогенетически обосновать соответствующие им клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции (рис.):

- периоперационный инсульт,
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода,
- отсроченные когнитивные нарушения.

Необходимо отметить, что в исследовании NeuroVISION (Mrkobrada M. et al., 2019) изменения нервной системы после хирургических операций у пациентов старше 65 лет оценивали также по наличию трех патологических состояний:

– асимптомный периоперационный инфаркт мозга (диагностирован после 7,1% операций, отношение рисков инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение 1 года после операции – 4,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14-14,99, абсолютное повышение риска 3%, $p=0,019$);

– делирий в течение 3 дней после операции (диагностирован у 5% пациентов без периоперационного инфаркта мозга, а также у 10% пациентов с асимптомным периоперационным инфарктом мозга; отношение рисков 2,24, 95% ДИ 1,06-4,73, абсолютное повышение риска 6%, $p=0,029$);

– отсроченные когнитивные нарушения через 1 год после операции (диагностированы у 42% пациентов с асимптомным периоперационным инфарктом мозга, а также у 29% пациентов без периоперационного инфаркта мозга; отношение шансов 1,98, 95% ДИ 1,22-3,2, $p=0,005$).

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ



Рис. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях (цит. по: Цыган Н.В., Трашков А.П., 2014).

У 13% пациентов с асимптомным инфарктом мозга были выявлены множественные очаги остро́го ишемического повреждения головного мозга, что косвенно свидетельствует в пользу их эмболического генеза (Mrkobrada M. et al., 2019).

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 (Цыган Н.В. с соавт., 2017). Единство патогенетических механизмов развития периоперационного инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений позволяет экстраполировать данные о факторах риска, возможностях профилактики и лечения наиболее частых клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (отсроченных когнитивных нарушений, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода) на периоперационный инсульт. Кроме того, отсроченные когнитивные нарушения и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода развиваются ориентировочно в 40 раз чаще, чем периоперационный инсульт, что позволяет значительно уменьшить размер выборочной совокупности при проведении клинических исследований периоперационного инсульта в структуре послеоперационной мозговой дисфункции.

В хирургической практике сроки дебюта периоперационного инсульта ограничены интраоперационным и ранним послеоперационным периодами, что формирует предоперационное «профилактическое» окно, когда стандартную тактику профилактики инсульта целесообразно дополнять интенсивной церебропротекцией. В рамках интраоперационного «профилактического» окна и послеоперационного «профилактического» окна может потребоваться профилактика и коррекция факторов риска периоперационного инсульта – нарушений прецеребральной и церебральной гемодинамики, из которых наибольшую значимость имеет фибрилляция предсердий.

С учетом особенностей патогенеза периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции, оптимальной схемой интенсивной церебропротекции в рамках предоперационного «профилактического» окна является сочетание ангиопоксантного лекарственного препарата на основе янтарной кислоты, оказывающего цитопротективное влияние на нейроны, нейроглию и эндотелий, а также лекарственного препарата холина альфосцерата, обладающего высокой биодоступностью и способствующего сохранению функциональной активности холинергической нейромедиаторной системы, состояние которой в наибольшей степени определяет клиническую картину и степень тяжести периоперационного инсульта и отсроченных когнитивных нарушений.

Таким образом, особенности патогенеза и профилактики периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции необходимо учитывать в хирургической практике в пред-, интра- и послеоперационном периодах, в терапевтической практике при подготовке пациента к операции, а также в неврологической практике при работе в составе мультидисциплинарной бригады.

Литература

1. Коломенцев, С.В. Актуальные вопросы клинической диагностики внутригоспитального ишемического инсульта / С.В. Коломенцев, И.А. Вознюк, М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2017. – №3. – С. 98-104.
2. Цыган, Н.В. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган, А.П. Трашков // Воен.-мед. журн. – 2014. – Т. 335, №10. – С. 34-45.
3. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, №4. – С. 34-39.
4. Цыган, Н.В. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Цыган, Р.В. Андреев, А.С. Пелешок [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №4. – С. 52-60.
5. Johnson, C.O. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / C.O. Johnson, M. Nguyen, G.A. Roth [et al.] // Lancet Neurol. – 2019. – Vol. 18, N5. – P. 439-458.
6. Likosky, D.S. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery / D.S. Likosky, C.A. Marrin, L.R. Caplan [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34, N12. – P. 2830-2834.
7. Mrkobrada, M. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study / M. Mrkobrada, M.T.V. Chan, D. Cowan [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394, N10203. – P. 1022-1029.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-162-164>

ЛЕГОЧНЫЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫЙ ШУНТ КАК ПРИЧИНА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ: ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Чечеткин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В.,
Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Парадоксальная эмболия (ПЭ) венозного происхождения как причина транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта у лиц молодого возраста вызывает большой интерес среди исследователей. Ее основными установленными факторами развития являются: дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, незарощенное овальное отверстие, легочный венозно-артериальный шунт, общий атриовентрикулярный канал, открытый артериальный проток. Открытое овальное окно (ООО) наиболее часто встречается в популяции (около 25 %) и расценивается как доминирующий путь реализации ПЭ [1]. Исследования убедительно продемонстрировали значительное преобладание выявления ООО у больных, перенесших инсульт, по сравнению со здоровыми лицами и особо тесную взаимосвязь ООО с криптогенным инсультом, при котором данное состояние обнаруживается в 44–66 % случаев [2].

Артерио-венозная мальформация (АВМ) легочной локализации является менее распространенным источником шунтирования кровотока справа налево, чем ООО, способствуя повышению риска развития инсульта у молодых. Частота встречаемости легочной АВМ составляет от 2 до 3 случаев на 100000 населения, при этом большинство АВМ (50–80 %) встречаются у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией [3]. Большинство пациентов с легочной АВМ остаются бессимптомными в течение всей своей жизни. Предполагаемый риск инсульта, ассоциированный с легочным венозно-артериальным шунтом, составляет от 2,6 % до 25,0 % [3, 4]. Диагностический поиск у больных с криптогенным инсультом и предполагаемой ПЭ должен обязательно включать контрастную транскраниальную доплерографию (ТКД) как первичный скрининг-метод, имеющий высокую чувствительность в выявлении центральных право-левых шунтов кардиальной и не кардиальной локализации [5], а также трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографии с введением контрастного вещества. Окончательный диагноз ставится на основании спиральной компьютерно-томографической ангиографии. Основным преимуществом контрастной ТКД является то, что она в отличие от эхокардиографических исследований обладает высокой чувствительностью в выявлении центральных венозно-артериальных шунтов как кардиальной, так и некардиальной локализации, в немалой степени благодаря тому, что можно адекватно провести маневр Вальсальвы, повышающий давление в правых отделах сердца. И хотя она не позволяет измерять анатомические размеры шунта и абсолютно точно определять его локализацию, методика обладает высокой чувствительностью в его выявлении и указывает на его функциональную значимость [6–8]. Полученная при контрастной ТКД информация дает основание для продолжения диагностического поиска и играет немаловажную роль в принятии решения о проведении оперативного вмешательства. Стандартные трансторакальная и чреспищеводная эхокардиографии позволяют исключить кардиальный источник шунта на основании целостности межпредсердной и межжелудочковой перегородки. Введение контрастного вещества, особенно при последней методике, дает возможность визуализации места попадания контраста в левое предсердие и при необходимости продолжить правильный диагностический поиск.

В статье освещается редкий случай, когда ультразвуковые методы исследования помогли диагностировать ранее не выявленный венозно-артериальный легочный шунт, приводящий к рецидивирующей церебральной ПЭ.

Клиническое наблюдение. Пациентка К., 22 лет, поступила в ФГБНУ НЦН с диагнозом “Последствия повторных инфарктов мозга в вертебрально-базилярной системе и в бассейне левой средней мозговой артерии”. Из анамнеза известно, что в 2015, 2018 и 2019 годах перенесла инсульты с формированием очагов ишемии в обоих полушариях большого мозга и в правом полушарии мозжечка (по данным магнитно-резонансной томографии). По данным дуплексного сканирования структурных и гемодинамических изменений в сонных и позвоночных артериях не выявлено. По данным магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографий, а также панангиографии какой-либо патологии экстра- и интракраниальных артерий не обнаружено. При проведении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографий также не выявлено врожденной или приобретенной патологии сердца. Не было получено микроэмболических сигналов при ТКД-мониторинге кровотока в режиме эмболдетекции, что указывало на отсутствие источника артериальной эмболии. По результатам анализов крови не выявлено коагулопатий.

В связи с не уточненным генезом повторных ишемических инсультов в различных сосудистых бассейнах головного мозга было принято решение о проведении ТКД с введением контрастного препарата для диагностики шунта справа-налево в качестве потенциальной предрасположенности к развитию инсульта по механизму ПЭ. Методика была выполнена согласно принятому в мире стандартизированному протоколу [8]. Двумя 2 МГц датчиками, установленными на головном шлеме, мониторировался кровоток по обоим средним мозговым артериям (Pioneer TC 2020, Nicolet Biomedical, США). В локтевую вену болюсно вводился контраст (9 мл 0,9 % физио-

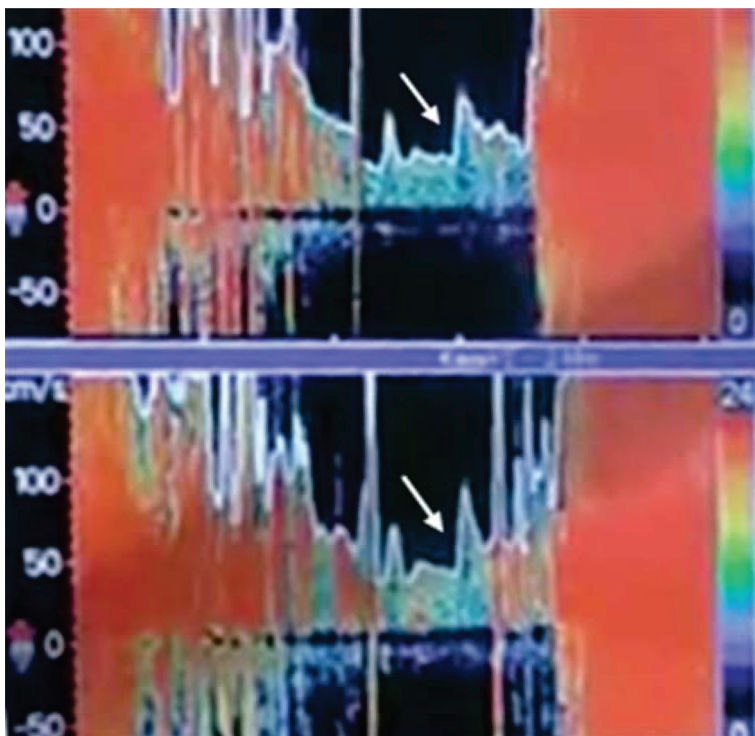


Рис. 1. Контрастная транскраниальная доплерография с режимом эмболодетекции. Спектры кровотока по правой (вверху) и по левой (внизу) средним мозговым артериям указаны стрелками. Множественные высокоинтенсивные микроэмболические сигналы от микропузырьков воздуха, визуализируются в виде красного цвета, которые выступают за пределы спектра, сливаются между собой в сплошной поток и определяются как “ливень” или “занавес”.

логического раствора и 1 мл воздуха), предварительно интенсивно смешанный между двумя 10 мл шприцами (не менее 10 раз), имеющими замок Люера. Инъекция делалась в браунюлю G18, соединенную с короткой подвижной трубкой (около 15 см), которая другим концом была прикреплена к тройнику с краном, который в свою очередь соединялся с шприцами. После введения контраста без проведения пробы Вальсальвы было получено множество микроэмболических сигналов в обеих средних мозговых артериях, которые выглядели как “ливень” или “занавес” (рисунок) и, согласно международной классификации, их количество относилось к 4-й степени функциональной значимости центрального венозно-артериального шунта. Это дало основание для прицельного поиска места локализации выявленного шунта. Для этого была выполнена трансторакальная эхокардиография с введением того же контраста. После заполнения микропузырьками контраста правых отделов сердца через 3 сердечных цикла появились микропузырьки в левых отделах и через 14 сердечных циклов визуализировалось их тугое заполнение контрастом. Большое количество пузырьков воздуха в полости левого желудочка наблюдалось в течение довольно длительного времени (36 секунд или 52 сердечных цикла). Однако убедительных данных за наличие открытого овального окна, дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородки получено не было. По результатам исследования рекомендована чреспищеводная эхокардиография с контрастированием для выявления источника патологического шунтирования. При контрастном мониторинговании (то же контраст) на третий сердечный цикл отмечалось поступление большого количества контраста по правой верхней легочной вене и небольшое количество по левой верхней легочной вене в полость левого предсердия, что может указывать на наличие либо легочного шунта, либо добавочной верхней полой вены, либо аномального дренажа легочных вен. Поиск источника шунта был продолжен и пациентке выполнена мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография сердца и легких. Проведенное исследование выявило множественные артерио-венозные мальформации в обоих легких, в большей степени справа. По результатам выполненных обследований больная была направлена на консультацию к сосудистому хирургу для решения вопроса об оперативном лечении выявленной патологии с целью предотвращения повторных нарушений мозгового кровообращения.

Таким образом, у пациентки с неясным генезом повторных нарушений мозгового кровообращения благодаря проведению контрастной ТКД, был установлен значительный венозно-артериальный шунт. Источником право-левого сброса оказались множественные артерио-венозные мальформации в легких. Правильный целенаправленный диагностический поиск позволил установить причины рецидивирующих инсультов и направить пациентку к хирургам. Запланированное ангиохирургическое лечение и антитромботическая терапия должны предотвратить у больной повторные инсульты.

Описанный нами случай подчеркивает необходимость рассмотрения легочной АВМ в дифференциальной диагностике криптогенного инсульта у молодых людей с признаками правостороннего шунтирования по данным контрастной транскраниальной доплерографии и визуализации сердца с контрастированием.

Литература

1. Petty, G. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events / Petty G., Khandheria B., Meissner I. et al. // Mayo. Clin. Proc. – 2006. – V.81. – P.597-601.
2. Homma, S. Patent foramen ovale and stroke / Homma S., Sacco R. // Circulation. – 2005. – V.112. – N7. – P.1063-1072.
3. Holzer, R. Pulmonary Arteriovenous Malformations and Risk of Stroke / Holzer R., Cua C. // Cardiol. Clin. – 2016. – V.34. – N2. – P.241-246.
4. Cappa, R. Stroke Secondary to Paradoxical embolism Through a Pulmonary Arteriovenous Malformation: Case Report and Review of the Literature / Cappa R., Du J., Carrera J. et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2018. – V.27. – N7. – e125-e127.
5. Чечёткин, А.О. Методические аспекты диагностики открытого овального окна с помощью контрастной транскраниальной доплерографии (обзор литературы) / Чечёткин А.О. // Журн. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – №1. – С.102-118.
6. Horner, S. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts / Horner S., Ni X., Weihs W. et al. // J. Neurol. Sci. – 1997. – V.150. – P.49-57.
7. Kimura, K. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula / Kimura K., Minematsu K., Wada K. et al. // Am. J. Neuroradiol. – 1999. – V.20. – P.1881-1884.
8. Jauss, M. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography / Jauss M., Zanette E. // Cerebrovasc. Dis. – 2000. – V.10. – P.490-496.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-165-166>

ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПЛОЩАДИ ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ ПО ДАННЫМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Кравченко М.А., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием человека, которое встречается с частотой 150-250 случаев на 100 000 населения, или в 2–4 % среди лиц старше 65 лет. Среди методов нейровизуализации большое внимание уделяется ультразвуковому исследованию структур головного мозга – транскраниальной сонографии (ТКС), при которой был выявлен характерный для БП феномен – гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС) [1]. Считается, что ГЧС отражает повышенное содержание железа. Это подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у человека, а также данными специальных режимов МРТ, способных к детекции железа [2, 3]. Многочисленными независимыми исследованиями, в том числе с дизайном слепых исследований, показано, что ГЧС выявляется в более чем в 90 % случаев БП, тогда как в группе контроля гиперэхогенность наблюдается достаточно редко (около 10 %) [4]. Значимость ТКС в диагностике БП подтвердилась во многих исследованиях и в 2013 году в международных рекомендациях методу ТКС был присвоен уровень А в дифференциальной диагностики БП с атипичным и вторичным паркинсонизмом, в ранней диагностике БП и в определении лиц с риском развития БП [5]. Однако в литературе крайне мало изучен вопрос о динамике ГЧС со временем течения заболевания, что, возможно, могло бы дать информацию о прогрессировании нейродегенерации в области черной субстанции. **Целью нашей работы** стала проспективная оценка динамики площади черной субстанции по данным ТКС у больных с БП.

Материалы и методы. В исследование вошли 32 пациента (13 мужчин, 19 женщин) с клинически установленной БП: средний возраст на момент первичного исследования составил $52,6 \pm 7,8$ лет, продолжительность заболевания составила $7,4 \pm 6,4$ лет, стадия по шкале Hoehn–Yahr – $2,5 \pm 0,6$; акинетико-ригидная форма БП диагностирована у 8 пациентов и смешанная – у 24.

Всем больным в момент включения в исследование и в указанные повторные сроки выполняли ТКС на ультразвуковом сканере “Logiq 9” фирмы “GE” (США) в В-режиме фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц через транстемпоральное ультразвуковое окно с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования на уровне среднего мозга. На приборе выставляли следующие предустановки: глубина локации 140-160 мм, зона фокуса на глубине 7-8 см, динамический диапазон в пределах 45-50 дБ. При аксиальном сканировании получали изображение среднего мозга, который визуализируется в виде «бабочки», пониженной эхогенности, окруженной эхогенными базальными цистернами. В ножках мозга, преимущественно гомолатерально по отношению к датчику, оценивали область черной субстанции, которая в норме имеет пониженную эхогенность и не отличается от окружающей ее структуры среднего мозга. Для детального рассмотрения области черной субстанции изображение среднего мозга оптимизировали, увеличивая его в 2-3 раза. В случае обнаружения ГЧС эту область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади в мм². Измерение площади ГЧС проводилось с гомолатеральной стороны по отношению к датчику, либо с двух сторон при неудовлетворительном ультразвуковом окне с другой стороны. Патологическими значениями площади ГЧС считались 5 мм² и более хотя бы с одной стороны [6]. Значения площади ГЧС, полученные при первичном исследовании, сравнивали данными повторного исследования, проведенном через $7,3 \pm 1,2$ лет (при минимальном периоде 5 лет и максимальном – 8 лет). Все ультразвуковые исследования были выполнены одним специалистом, имеющим многолетний опыт в проведении такого рода исследований.

Обработка данных проводилась в пакете Statistica 10. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты. При первичном ультразвуковом исследовании площадь ГЧС была выявлена у всех пациентов и ее площадь составила в среднем $25,4 \pm 7,4$ мм². При динамическом наблюдении величина площади ГЧС не изменилась, составив $25,5 \pm 4,3$ мм² ($p = 0,24$). На рисунке представлены изменения площади черной субстанции в динамике, при первичном обследовании («до») и при повторном обследовании («после»).

При повторном неврологическом осмотре тяжесть БП по шкале Hoehn–Yahr составила $3,1 \pm 0,7$, то есть в группе отмечалось прогрессирование заболевания по клиническим данным.

Обсуждение. Феномен ГЧС выявлен у всех наших больных с БП, что говорит о высокой информативности метода ТКС в диагностическом ряду данного заболевания. Отсутствие динамики площади черной субстанции спустя продолжительное время после первого исследования говорит о стабильности данного маркера на протяжении нейродегенеративного процесса. Схожие данные были продемонстрированы и в ряде зарубежных работ. Отсутствие очевидной взаимосвязи между ГЧС и клиническим прогрессированием было доказано в двух проспективных исследованиях, в которых период между двумя последовательными ТКС исследованиями составил до 8 лет и более [7, 8]. Подобные результаты были получены в исследованиях Iranzo A. и Mahlknecht P. с соавт. с интервалом между обследованиями больше 5 лет [9, 10]. Анализ работ и наши данные наводят на мысль, что ГЧС

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

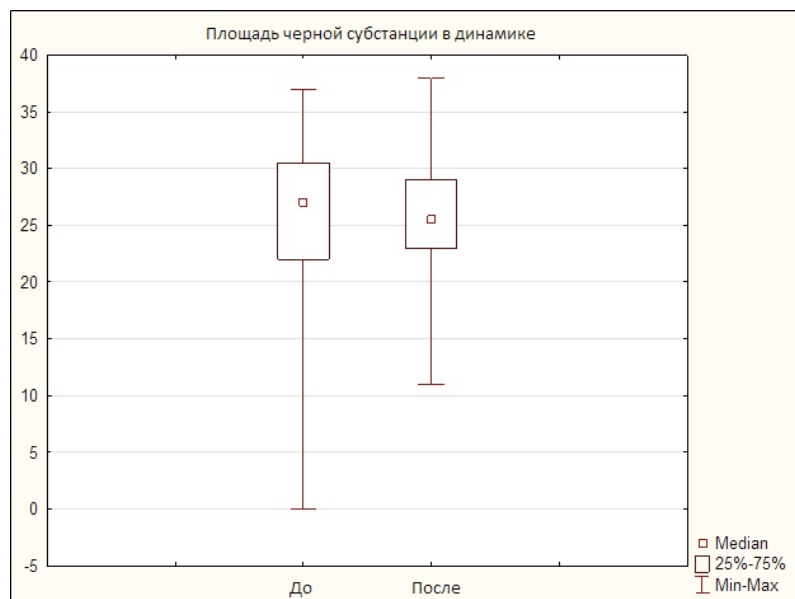


Рис. 1. Площадь черной субстанции в динамике – при первом и повторном исследовании.

является маркером самого заболевания БП, но не маркером прогрессирования и клинического ухудшения патологического процесса, который мог бы быть использован для оценки степени нейродегенерации. Экстраполируя полученные в клинической фазе БП данные на самые ранние стадии, можно полагать, что, благодаря стабильности во времени, ГЧС может использоваться в качестве отправной точки для формирования группы риска БП с последующей диагностикой продромальной стадии.

Выводы. Гиперэхогенность черной субстанции, выявляемая с помощью ТКС, является стабильным биомаркером БП, характеристика которого (площадь гиперэхогенного сигнала) не меняется на протяжении, как минимум, 5-летнего периода наблюдения. Это позволяет использовать данный биомаркер как для диагностики БП на любых стадиях, так и в качестве основы для формирования группы риска.

Литература

1. Becker, G. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography / Becker G., Seufert J., Bogdahn U. et al. // Neurology. – 1995. – V.45. – P.182-184.
2. Berg, D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms / Berg D. // Neurochem. Res. – 2007. – V.32. – P.1646-1654.
3. Stankiewicz, J. Iron in chronic brain disorders: Imaging and neurotherapeutic implications / Stankiewicz J., Panter S.S., Neema M. et al. // Neurotherapeutics. – 2007. – V.4. – N3. – P.371-386.
4. Prestel, J. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease / Prestel J., Schweitzer K.J., Hofer A. et al. // Mov. Disord. – 2006. – V.21. – P.1763-1765.
5. Berardelli, A. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease / Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. // Eur. J. Neurol. – 2013. – V.20. N.1. – P.16-34.
6. Федотова, Е.Ю. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона / Федотова Е.Ю., Чечёткин А.О., Шадрина М.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. – 2011. – №11. – С. 49-55.
7. Behnke, S. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease / Behnke S., Runkel A., Kassar H.A. et al. // Mov. Disord. – 2013. – V.28. – N.4. – P.455-459.
8. Berg, D. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease / Berg D., Merz B., Reiners K. et al. // Mov. Disord. – 2005. – V.20. – N.3. – P.383-385.
9. Iranzo, A. Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder / Iranzo A., Stockner H., Serradell M. et al. // Mov. Disord. – 2014. – V.29. – N.14. – P.1774-1780.
10. Mahlkecht, P. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study / Mahlkecht P., Seppi K., Stockner H. et al. // Neurodegener. Dis. – 2013. – V.12. – N.4. – P.212-218.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-167-168>

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Чигалейчик Л.А., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основные моторные проявления которого обусловлены преимущественным поражением дофаминергической системы мозга. «Ядром» клинической картины БП являются: гипокинезия, тремор покоя, постуральная неустойчивость (ПН) и мышечная ригидность [1]. ПН и связанные с ней падения представляют наиболее инвалидизирующий симптом БП [4]. В типичных случаях ПН возникает при БП на стадиях 2,5-3 по шкале Хен–Яра. Наличие ПН на начальных стадиях заболевания требует пересмотра диагноза в пользу других паркинсонических синдромов. Согласно новым критериям диагностики БП Международного общества по изучению расстройств движений (2015), частые падения (более 1 раза в год), вызванные нарушением равновесия в первые 3 года заболевания, относятся к «красным флажкам». При наличии одного или двух «красных флажков» и равного или большего количества поддерживающих критериев диагностируется лишь клинически возможная БП, а при наличии трех «красных флажков» диагноз БП исключается [3]. Раннее и точное выявление ПН позволяет определиться с диагнозом и своевременно назначить оптимальную для пациента схему лечения.

Существующий в повседневной врачебной практике подход к диагностике ПН с применением теста Ромберга и его различных модификаций во многом субъективен и не позволяет проводить точную количественную и качественную оценку выявленных изменений. Эту проблему позволяет решить применение инструментальных методик исследований, таких как компьютерная стабилметрия. Считается, что стабилметрическое исследование является наиболее точным методом, позволяющим провести оценку баланса тела, исследовать качество функции равновесия, изучить вклад различных систем в поддержание вертикальной стойки, прямо или косвенно влияющих на постуральные реакции [7]. Использование стабилметрических методик позволило изучить патофизиологические основы и особенности развития ПН при различных стадиях и формах БП [2; 4; 6; 8; 9]. За вертикальную позу человека и функцию равновесия отвечают ряд систем ЦНС – зрительно-глазодвигательная, вестибулярная, кинестетическая, цервикальная системы, опорно-двигательная, от комплексного взаимодействия которых зависят двигательные и адаптационные возможности организма. На начальных стадиях БП формируются цервико-вестибуло-окуломоторные расстройства в виде нарушений фиксации удержания глаза на неподвижной мишени, находящейся в поле зрения человека, что играют важную роль в развитии ПН [10]. Это означает, что предпосылки для развития падений, отмечаемых на поздних стадиях БП, формируются на более ранних стадиях заболевания.

Большой интерес вызывают исследования, в которых описан прогностический потенциал стабилметрии для комплексной оценки ПН у пациентов с ранними стадиями БП [6; 9]. В клинической практике у пациентов с БП (как на этапе первичной диагностики, так и в процессе динамического наблюдения) могут присутствовать сопутствующие заболевания: сосудистые (вертебро-базилярная недостаточность, инсульты), эндокринные (сахарный диабет), ортопедические заболевания, травмы опорно-двигательного аппарата. Эти заболевания сами по себе также сопровождаются высоким риском падений и затруднением передвижения. Поэтому для объективизации выявленных нарушений ПН и решений диагностических вопросов важно включение стабилметрии в комплекс обследования при БП. Однако, несмотря на имеющийся в научной и клинической практике задел, широкое внедрение стабилметрии в клиническую неврологию затруднено. Это вызвано, на наш взгляд, прежде всего недостаточной информированностью клиницистов о возможностях и диагностической значимости стабилметрии для оценки ПН.

В Научном центре неврологии в течение последних лет проводилось изучение постуральных расстройств различных, в том числе на ранних (1-1,5 по шкале Хен–Яра) стадиях БП [6; 9; 10] с применением отечественной стабилосистемы ST-150 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07900) со штатным программным обеспечением STPL (свидетельство о госрегистрации №2013610968). Этот аппаратно-компьютерный комплекс позволяет применять большой набор различных тестов и получать достаточный объем аналитической информации в автоматическом режиме. После завершения теста программа STPL выводит на экран экспресс-шкалу, отображающую общий результат теста. При повторном исследовании пациента шкала отражает динамику показателей. Результаты, полученные при исследовании пациентов, сравниваются с вариантом усредненных данных для взрослых, заложенных в программное обеспечение устройства [5]. С помощью данной платформы возможно проведение следующих тестов:

1. Проба Ромберга: двухфазная проба с открытыми и закрытыми глазами (30+30) сек. Выполняется в «европейской установке» стоп «пятки вместе носки врозь» под углом 30 градусов, и в «американской» – ноги расставлены на платформе параллельно друг другу. Проба позволяет исследовать влияние зрения на организацию вертикальной позы, её стабильность, устойчивость.

2. Проба на стопную перцепцию (30+30) сек. Представляет двухфазный тест, который выполняется с закрытыми глазами (для «выключения» зрения в организации позы) на различных по своим свойствам поверхностях под

стопами. В первой фазе испытуемый вертикально стоит на обычной твердой поверхности стабиллоплатформы, а во второй – на мягком коврике. Особенностью теста является автоматическое «подстраивание» системы под установку опорных конечностей – за начало координат принимается то положение центра давления испытуемого на опору, которое для него удобно, то есть реальное, не зависящее от удаленности от центра стабиллоплатформы (определяется программой после установки испытуемого на платформу). Это позволяет исключить возможно неодинаковые положения стоп при сходе и новой установке на платформе после смены опорной поверхности. Проба позволяет выявить нарушение проведения по периферическим нервным окончаниям. Среднее время исследования в 2-х пробах не более 20 минут с занесением пациента в базу данных, постановкой его на платформу и распечаткой полученных результатов.

Исходя из опыта обследования более 200 пациентов с 1-2 стадиями БП по шкале Хен-Яра (без выраженных когнитивных нарушений), представляется целесообразным проведение следующего алгоритма скрининга для объективизации ПН при БП. На 1-м этапе проводится проба Ромберга как в «европейской», так и в «американской» установке стоп. Пациентам с выраженными проявлениями ПН находиться в «европейской» установке стоп бывает затруднительно, им больше подходит «американская». Проведение пробы позволяет получить в автоматическом режиме данные по состоянию системы равновесия (норма, умеренные или выраженные нарушения согласно шкале автоматического заключения), а также заключение по оценке влияния зрения на функцию равновесия (также показатели автоматической шкалы заключения). При выраженных нарушениях функции равновесия по данным исследования пациентам рекомендуется пройти более тщательное клинико-диагностическое обследование: осмотр отоневролога, консультация эндокринолога с исследованием гликированного гемоглобина, консультация окулиста, кардиолога, проведение МРТ головного мозга и других необходимых исследований для выявления сосудистой, эндокринной, вестибулярной и др. патологии. В среднем у одного из 10 исследуемых больных после стабиллометрического исследования выявляются различные сопутствующие патологии, неучтенные при первичной постановке диагноза.

На 2-м этапе всем пациентам необходимо провести пробу на стопную перцепцию. В большинстве случаев в этой пробе отмечаются нормальные показатели. Но при выявлении отклонений по данным шкалы автоматического заключения (выраженных нарушений стопной перцепции) необходимо провести уточнение причины нарушения проведения по нервным окончаниям. Данная проба является высокочувствительной для выявления скрытой при простом неврологическом осмотре патологии. Больным нужно прежде всего исключить сахарный диабет (наиболее частая причина развития субклинической периферической полинейропатии). Также возможной причиной ПН может быть ортопедическая патология, последствия травм и другие вероятные причины, вызывающие нарушение стопной перцепции. Пациентам может быть рекомендовано МРТ-исследование поясничного отдела позвоночника, суставов, ЭНМГ мышц конечностей, УЗИ суставов и другие необходимые исследования.

Выполнение такого небольшого по времени стабиллографического исследования, состоящего всего из двух тестов (не инвазивного, экономически мало затратного), позволяет быстро выделить пациентов с проявлениями БП (особенно это важно для впервые обратившихся), которые нуждаются в дополнительном обследовании для уточнения причин ПН и подбора терапии. Стабиллография позволяет объективизировать параметры системы равновесия для дальнейшего динамического контроля (например, ежегодного) каждого из исследуемых пациентов с БП (поскольку при повторном исследовании данные сравниваются в автоматическом режиме, что очень удобно в практическом применении), а также составить индивидуальную программу занятий, направленных на профилактику падений. При успешной диагностике и терапии сопутствующих заболеваний в группе пациентов с БП, дообследованных после проведения стабиллометрии, возможно существенное уменьшение в ряде случаев проявлений ПН, улучшение активности и качества жизни больных.

Литература

1. Connolly, B.S. Pharmacological treatment of Parkinson disease / Connolly B.S., Lang A.E. // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 1670-1683.
2. Shumway-Cook, A. Motor Control: Translating Research into Clinical Practice, 4th. edition / Shumway-Cook A., Woollacott M.H. Boston: Lippincott, Williams & Wilkins. – 2011. — 661 p.
3. Иллариошкин, С.Н. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2017. – 336 с.
4. Карпова, Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабиллометрический анализ) / Карпова Е.А. // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 26 с.
5. Кубряк, О.В. Практическая стабиллометрия. Статические двигательные-когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции / Кубряк О.В., Гроховский С.С. М.: Маска. – 2012. – С. 1-88.
6. Потрясова, А.Н. Комплексная оценка постуральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона / Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Иллариошкин С.Н. // Нервные болезни. – 2018. – №2. – С. 12-16.
7. Скворцов, Д.В. Стабиллометрическое исследование. М.: Маска. – 2010. – С. 176.
8. Третьякова, Н.А. Компьютерная стабиллометрия в диагностике постуральных нарушений при болезни Паркинсона / Третьякова Н.А. // Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Саратов. – 2012. – 24 с.
9. Чигалейчик, Л.А. Современные технологии изучения постуральных нарушений при болезни Паркинсона / Чигалейчик Л.А., Карabanov A.B., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №3 (63). – С. 116-117.
10. Швецов, А.Ю. Механизмы цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях болезни Паркинсона / Швецов А.Ю., Иванова Е.А., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152. – С. 25-27.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-169-171>

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РАННЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Шарипов Г.Г., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Лутохин Г.М., Максимова М.Ю.

Научный центр неврологии, Москва

Введение. Реабилитация пациентов, перенесших инсульт, является важнейшей медико-социальной проблемой, значимость которой неуклонно возрастает благодаря совершенствованию системы неотложной помощи и снижению смертности этих пациентов [1]. Анализ накопленных данных свидетельствует, что скорость неврологического восстановления нарушенных функций наиболее высока в ранние сроки заболевания. Это связано с началом функционирования обратимо поврежденных нейронов области «ишемической полутени» [2]. Возобновление функции нервных клеток при этом происходит за счет улучшения их кровоснабжения, восстановления метаболизма и купирования отека мозга. Инициация реабилитационных мероприятий, именно в ранние сроки заболевания (в первые 3-4 недели развития инсульта) позволяет создать базу для достижения максимально возможного результата на следующих стадиях лечения.

Известно, что успех реабилитации зависит от множества факторов, важнейшими из которых являются возраст, тяжесть инсульта, величина и локализация ишемического очага, уровень артериального давления, наличие анемии, ишемической болезни сердца, атеросклероза, мерцательной аритмии, сердечной и почечной недостаточности, сахарного диабета, а также выраженных когнитивных нарушений и деменции [2, 3]. Персонифицированный анализ комплекса факторов риска важен для определения прогноза и индивидуализации постинсультного ведения пациента.

Среди факторов сердечно-сосудистого риска в последнее время стали уделять особое внимание нарушению дыхания во сне. Известно, что синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) встречается у 70 % процентов пациентов с острым ишемическим инсультом [4]. При этом установлено, что СНДС может негативно влиять не только на течение острого периода инсульта, но и восстановление неврологических функций [5]. Однако количественные характеристики СНДС, сопряженные с неблагоприятным прогнозом постинсультного неврологического восстановления не известны, хотя решение этого вопроса может способствовать выделению группы риска и совершенствованию терапевтических подходов к ведению больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и СНДС.

Цель исследования: установить влияние СНДС на раннее функциональное восстановление пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование было включено 56 пациентов (24 [43 %] мужчины) с ишемическим инсультом в первые 1-3 дня от развития заболевания. Возраст пациентов варьировал от 19 до 87 лет, в среднем – 62±15 лет. Сердечно-сосудистая патология была представлена артериальной гипертонией (n=47, 84 %), хронической сердечной недостаточностью (n=34, 61 %), ИБС (n=25, 45 %), фибрилляцией предсердий (n=8, 15 %). Сахарный диабет 2 типа выявлен у 7 (13 %) пациентов. Гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий (стенки более 60 % по диаметру артерии) выявлен при дуплексном сканировании у 16 (28 %) больных, гемодинамически незначимый – у 38 (68 %) больных.

ОНМК с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 26 (46 %) больных, в правом – 24 (43 %) и в вертебрально-базиллярной системе – 6 (11 %) больных. При МРТ инфаркт мозга большого размера визуализирован у 19 (34 %), среднего – у 10 (18 %), малый инфаркт – у 27 (48 %) больных.

Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале инсульта национальных институтов здоровья США (NIHSS). Оценка повседневной активности – функционального состояния – больного осуществлялась с помощью модифицированной шкалы Рэнкин (mRS). Оценку выполняли исходно (при госпитализации больного, на 1-3 сутки), а также через 2-3 недели, на фоне проведения реабилитационных мероприятий.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали на 2-5 сутки от дебюта заболевания методом суточного кардиореспираторного мониторирования (КТ-04-ЗР(М), “Инкарт”, СПб). Анализ дыхательных нарушений осуществлялся в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой каждого фрагмента. Регистрировали: общее число эпизодов нарушения дыхания во сне (НДС); эпизоды апноэ – снижение поточковой скорости вдоха на 90 % и более в течение 10 секунд и более во время всего эпизода; индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количество апноэ/гипопноэ в час [6].

Компьютерная статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA). Для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания использовали сравнение двух независимых групп с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$. Для подтверждения роли факторов, рассматриваемых в качестве предикторов, и выявления их вклада в исход проводился дискриминантный анализ. Рассчитывали (по методу Woolf) отношение шансов (ОШ) и 95 %-доверительный интервал (95 % ДИ) ОШ наступления неблагоприятного исхода.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика 1 и 2 групп больных

Характеристика	1 группа	2 группа	p
Оценка NIHSS, балл	5 (4; 7)	13 (8; 15)	0,001
Оценка mRS, балл	2 (1; 4)	5 (4,5; 5)	0,001
НДС, количество эпизодов	107 (75; 153)	197 (107; 337)	0,025
Апноэ, количество эпизодов	87 (49; 123)	159 (70; 216)	0,036
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	17 (8; 20)	25 (15; 49)	0,012

Таблица 2.

Дискриминантный анализ факторов неблагоприятного раннего функционального восстановления при ишемическом инсульте (Wilks' Lambda: 0,45603; approx. F (6,44)=8,7477; p< 0,0000)

	Wilks' – Lambda	Partial – Lambda	F-remove – (1,44)	p-level	Toler.	1-Toler. – (R-Sqr.)
Величина очага	0,457772	0,996183	0,168597	0,683355	0,543497	0,456503
NIHSS	0,474465	0,961135	1,779222	0,189109	0,255843	0,744157
mRS	0,477759	0,954508	2,097066	0,154671	0,361100	0,638900
НДС	0,481199	0,947685	2,428930	0,126279	0,107831	0,892169
Апноэ	0,505055	0,902921	4,730732	0,035045	0,143278	0,856722
ИАГ	0,458839	0,993868	0,271492	0,604945	0,168831	0,831169

Результаты и их обсуждение. При госпитализации тяжесть неврологического дефицита при оценке по шкале NIHSS варьировала от 2 до 18 баллов, медиана 6 (4; 10) баллов. Оценка повседневной активности – функционального состояния по mRS варьировала от 1 до 5, медиана – 3 (2; 5). Через 2 недели, на фоне реабилитационных мероприятий, отмечена различная динамика неврологических расстройств. При повторной оценке средний балл по NIHSS составил 3 (1,5; 5), по mRS – 1 (0; 3). В зависимости от степени достигнутой функциональной независимости больные были распределены в 2 группы: 1 группа (n=40) – оценка повседневной активности 2 и менее баллов по mRS (функционально независимые); 2 группа (n=16) – оценка по mRS 3 и более баллов (нуждаются в посторонней помощи/уходе). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и патогенетическому подтипу инсульта, выраженности окклюзирующего атеросклероза сосудов головы, частоте кардиальной патологии. Вместе с тем, группы исходно различались по выраженности неврологического дефицита, тяжести дыхательных расстройств (табл. 1), а также по величине инфаркта мозга: во 2 группе чаще имели место большие и средние очаги: 12/16 (75 %) по сравнению с 12/40 (30 %) в 1 группе больных (p=0,01).

Перечисленные признаки были далее проанализированы как возможные предикторы низкого потенциала раннего восстановления. Очевидно, что их влияние может быть сочетанным, поэтому для подтверждения собственной прогностической значимости факторов, рассматриваемых в качестве предикторов неблагоприятного раннего функционального восстановления, и выявления их конкретного вклада в исход был выполнен дискриминантный анализ (табл. 2).

Установлена прогностическая значимость исследованной модели в целом в отношении раннего функционального восстановления больных. При этом среди всех изучаемых факторов только количество эпизодов апноэ во время ночного сна продемонстрировало собственную значимость (p=0,035) как предиктора неблагоприятного прогноза (см. табл. 2).

Для определения величины показателя апноэ, ассоциирующейся с неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления повседневной функциональной активности после ишемического инсульта, выполнено сопоставление абсолютных значений медиан и 25- и 75-перцентилей в сравниваемых группах. Установлено, что количество апноэ в ночные часы более 123 сопряжено с худшим функциональным восстановлением (хи-квадрат с поправкой Йетса, p=0,005); ОШ 7,5 (95 % ДИ 4,99-11,31). Патогенетические механизмы негативного влияния СНДС на неврологическое восстановление тесно сопряжены с ограничением нейропластических процессов в условиях гипоксии и гипоксемии, сопровождающих СНДС.

Заключение. Таким образом, реабилитационный потенциал в ранние сроки (первые 3 недели) после ишемического инсульта определяется не только особенностями церебральных изменений, но и наличием и тяжестью СНДС, прежде всего, умеренной/тяжелой степени (ИАГ более 15), а увеличение абсолютного количества эпизодов апноэ в ночные часы более 123 является самостоятельным прогностическим фактором неблагоприятного функционального восстановления. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка безопасности и эффективности применения СРАР (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях – от англ. Continuous Positive Airway Pressure) в ранние сроки ишемического инсульта с целью улучшения неврологического восстановления и повседневного функционирования.

Литература

1. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под ред. проф. Л.В. Стаховской. – М.: МЕДпресс-информ. – 2017. – 208 с.
2. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей / Под ред. М.А. Пирадова М.М. Танащян, М.Ю. Максимовой. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ. – 2018. – 360 с.
3. Saposnik, G. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network, Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group SO. / G. Saposnik, M.K. Kapral, Y. Liu et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 739-49.
4. Hermann, D.M. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. / D.M. Hermann, C.L. Bassetti // *Neurology*. - 2009. –Vol. 73. – P. 1313–1322.
5. Parra, O. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial / O. Parra, A. Sónchez-Armengol, M. Bonnin et al. // *Eur Respir J*. – 2011. – Vol. 37. – P. 1128-1136.
6. Tsara, V. Guidelines for Diagnosing and Treating Sleep related Breathing Disorders in Adults and Children / V. Tsara, A. Amfilochiou, J.M. Papagrigorakis // *Hippokratia*. – 2010. – Vol. 14. – P. 57-62.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-172-173>

СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЕЕ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ ПРИ ПЛАНОВЫХ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО И ЖЕЛУДКА

Элесханов И.Р.¹, Яковлева В.А.¹, Фуфаев Е.Е.¹, Гунят Р.Я.², Гаврилов П.С.³, Нечипорук В.М.¹,
Кротов М.Ю.², Емельянов А.А.¹, Цыган Н.В.^{1,4}, Литвиненко И.В.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²Городской клинический онкологический диспансер,

³ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Введение. В общей структуре онкологической патологии злокачественные новообразования легкого и желудка относятся к одним из наиболее распространенных: на долю новообразований легкого приходится 10% случаев, желудка – 6,0% (Каприн А.Д., 2018).

При операциях по поводу злокачественных новообразований легкого частота таких хорошо известных осложнений, как раневая инфекция, ателектаз, кровотечение, составляет 1,1%, 2,6% и 1,1% соответственно. Для сравнения, частота периоперационного инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода составляет до 1,5% и до 4,5% соответственно, что подчеркивает высокую актуальность послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии (Mitas L.A. et al., 2010; Jeong S.S. et al., 2017).

Целью исследования явилось изучить структуру послеоперационной мозговой дисфункции и факторы риска развития ее клинических типов при хирургических операциях по поводу рака легкого и рака желудка для совершенствования методов профилактики.

Материалы и методы. В ходе исследования было обследовано 47 пациентов (33 мужчины и 14 женщин), чей средний возраст составил 65 [62; 68] лет (от 25 до 85 лет), которым выполняли плановую радикальную хирургическую операцию по поводу злокачественного новообразования легкого или по поводу злокачественного новообразования желудка. Оценен неврологический статус, проведены нейропсихологическое тестирование по шкале MoCA, батарее FAB и оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS до и после хирургического лечения по ранее разработанному алгоритму.

Результаты и их обсуждение. По результатам предоперационного обследования пациентов, неврологические нарушения были диагностированы в виде рассеянной неврологической симптоматики или неврологического синдрома у 25 (53,1%) пациентов, из них 5 (10,6%) пациентов в анамнезе перенесли мозговой инсульт, 4 (8,5%) – транзиторную ишемическую атаку. По результатам нейропсихологического обследования, проведенного в предоперационном периоде, средний балл по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) составил 21,5 [20; 23] балл, по батарее лобной дисфункции (FAB) – 15 [14; 16] баллов. Когнитивные нарушения (менее 26 баллов по шкале MoCA, менее 16 баллов по батарее лобной дисфункции FAB) были диагностированы у 27 (57,4%) пациентов. Средний балл по подшкале тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) в предоперационном периоде составил 6 [5; 7] баллов, у 7 (14,8%) пациентов была диагностирована субклинически выраженная тревога. Средний балл по подшкале депрессии в предоперационном периоде составил 4 [3; 5] балла, у 4 (8,5%) пациентов была диагностирована субклинически выраженная депрессия.

По результатам нейропсихологического обследования, проведенного в послеоперационном периоде (n=34), средний балл по шкале MoCA составил 21 [19; 23] балл и был ниже показателя в предоперационном периоде – 21,5 [20; 23]. Средний балл по батарее лобной дисфункции в послеоперационном периоде составил 15 [13; 17] баллов и не отличался от показателя в предоперационном периоде. Балл по подшкале «тревога» шкалы HADS в послеоперационном периоде составил 5 [2; 8] баллов и был ниже показателя в предоперационном периоде 6 [5; 7]. Балл по подшкале «депрессия» шкалы HADS в послеоперационном периоде составил 4 [2; 6] балла и не отличался от показателя в предоперационном периоде.

В результате проведенного исследования при операциях по поводу рака легкого и рака желудка послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована в 19 (40,4%) случаях. Частота клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (Цыган Н.В. 2014) различалась: симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован в 6 (12,8%) случаях, отсроченные когнитивные нарушения – в 13 (38,2%) случаев. За время исследования не было диагностировано случаев периоперационного инсульта, что, вероятно, связано со сравнительно низкой частотой встречаемости данного осложнения, а также небольшой продолжительностью исследования.

Отсроченные когнитивные нарушения были диагностированы почти у трети (32,8%) пациентов. Однако в послеоперационном периоде средний показатель по шкале MoCA имел лишь небольшую отрицательную динамику, а по батарее лобной дисфункции FAB отсутствовали какие-либо различия в предоперационном и послеоперационном периодах. Отсутствие отрицательной динамики в послеоперационном периоде может быть следствием

эффекта «обучаемости» пациентов при повторном выполнении идентичных заданий, но также может характеризовать послеоперационное когнитивное улучшение, вероятно, связанное с улучшением соматического статуса пациентов, уменьшением уровня тревоги в результате успешно проведенного хирургического вмешательства.

Оценка рисков развития клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции лежит в основе персонализированной церебропротекции. С целью выявления факторов риска нами проведен анализ 38 различных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Связь с частотой развития послеоперационной мозговой дисфункции установлена для трех предоперационных показателей: степень выраженности болевого синдрома, фракция выброса левого желудочка, злоупотребление алкоголем в анамнезе.

8 (17%) пациентов оценили степень выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале в предоперационном периоде от 2 до 8 баллов – болевой синдром от «слабой» до «очень сильной» интенсивности. При этом симптоматический делирий раннего послеоперационного периода достоверно чаще наблюдался при выраженности болевого синдрома более 4 баллов (отношение шансов 11,46; 95%-ный доверительный интервал 1,44-99,71; $p=0,042$).

По результатам трансторакальной эхокардиографии, выполненной в предоперационном периоде, фракция выброса левого желудочка 55% и менее была выявлена у 3 (6,4%) пациентов. У двоих из них впоследствии развился симптоматический делирий раннего послеоперационного периода. Таким образом, снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% по данным трансторакальной эхокардиографии достоверно увеличивает риск развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода ($p=0,013$).

Из 13 пациентов, у которых были диагностированы отсроченные когнитивные нарушения, 7 (53,8%) имели отягощенный по злоупотреблению алкоголем анамнез. После статистической обработки было установлено, что злоупотребление алкоголем является достоверным (отношение шансов 8,07; 95%-ный доверительный интервал 1,27-73,15; $p=0,047$) фактором риска развития отсроченных когнитивных нарушений после плановых радикальных хирургических операций по поводу рака легкого и рака желудка.

Таким образом, по результатам клинического исследования при плановых радикальных операциях по поводу рака легкого и рака желудка отсутствовал периоперационный инсульт, частота симптоматического делирия раннего послеоперационного периода составила 12,8%, отсроченных когнитивных нарушений – 38,2%. Соответственно, структура послеоперационной мозговой дисфункции в локальной хирургической практике соответствует таковой по данным литературы. Факторы риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при плановых операциях по поводу рака легкого и рака желудка могут быть оценены в предоперационном периоде и включают выраженность болевого синдрома более 4 баллов по визуально-аналоговой шкале (отношение шансов 11,46, 95%-ный доверительный интервал 1,44-99,71, $p=0,042$), а также снижение фракции выброса левого желудочка менее 55% по данным трансторакальной эхокардиографии ($p=0,013$). Фактором риска развития отсроченных когнитивных нарушений при плановых операциях по поводу рака легкого и рака желудка является злоупотребление алкоголем в анамнезе (отношение шансов 8,07; 95%-ный доверительный интервал 1,27-73,15; $p=0,047$).

Литература

1. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн. – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России – 2018. – 250 с.
2. Цыган, Н.В. Повреждение и защита головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (экспериментально-клиническое исследование): диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.11 / Н.В. Цыган [Место защиты: ГОУВПО «Военно-медицинская академия»]. – Санкт-Петербург, 2014. – 184 с.
3. Jeong, S.S. Impact of Lifestyle Diseases on Postoperative Complications and Survival in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer / S.S. Jeong, P.J. Choi, J.H. Yi, S.S. Yoon // Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – N50. – P. 86-93.
4. Mitas, L.A. Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery / L.A. Mitas, T.N. Horvath, M.T. Sobotka [et al.] // Rozhl. Chir. – 2010. – N89. – P. 113-117.
5. Murakawa, K.L. Clinical risk factors associated with postoperative delirium and evaluation of delirium management and assessment team in lung and esophageal cancer patients / K.L. Murakawa, Y.G. Kitamura, S.F. Watanabe [et al.] // J. Pharm. Health. Care Sci. – 2015. – Vol. 1, N4. – 7 p.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-174-175>

ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ РЕЧЕВОГО РАССТРОЙСТВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА: АПРАКСИЯ РЕЧИ И СИНДРОМ ИНОСТРАННОГО АКЦЕНТА

Юсов И.Е.

ГКБ им. С.С. Юдина, Москва

Нарушения мозгового кровообращения занимают одно из первых мест среди причин инвалидизации населения. Вторым по значимости и распространенности постинсультным дефектом являются речевые нарушения (Шахпаронова, 2011). Насущные задачи реабилитации больных с ОНМК определяют важность своевременной и точной диагностики речевого расстройства, находящегося в сфере компетенции не только специалиста по речевым патологиям, но и врача-невролога.

В настоящее время в отечественной логопедии возрос интерес к проблемам расстройств оральной моторики (oral motor disorders). Вместе с тем теоретическое осмысление обозначенного круга вопросов находится на том же уровне, что и три десятка лет назад. Фундаментальная монография Е.Н. Винарской и А.М. Пулатова (Винарская, Пулатов, 1989), содержащая анализ проблемы дизартрии с позиций неврологии и лингвистики, остается до сей поры единственным полным исследованием на русском языке семиотики нарушений моторной стороны речи. Топическая классификация, предложенная авторами, сохраняет свою актуальность и поныне, однако с точки зрения сегодняшней науки имеет ряд спорных моментов, в некоторых отношениях уступая признанной «золотым стандартом» в западных странах классификации клиники Майо (Darly and al. 1969; Duffy, 2005).

Зарубежные авторы рассматривают речевую апраксию (Apraxia of speech, AOS) отдельно, в то время как отечественные специалисты используют термин «корковая дизартрия», вопрос о правомочности использования которого остается открытым. Пока неясны причины, по которым в некоторых случаях артикуляционная апраксия остается «чистой», свободной от деструкции языкового механизма, а в других приводит к появлению моторной афазии. Тем не менее, речевая апраксия представляет собой сложный феномен. В свете последних данных становится ясно, что классическое понимание апраксии как исключительно коркового нарушения недостаточно. Помимо конвекситальных отделов, ответственных за обучение произвольным движениям, формирование праксиса обеспечивают подкорковые структуры (базальные ганглии, таламус), которым делегируется организация временной последовательности движений на том этапе, когда участие высокоорганизованных ассоциативных зон теменной и лобной долей становится ненужным (Григорьева, Ковязина, Тхостов, 2013).

По нашему мнению, более точным будет вывести за пределы классификации дизартрий артикуляционную (речевую) апраксию, поставив ее в один ряд с апраксиями ходьбы, одевания и т.д. Отметим также, что оральная апраксия далеко не всегда приводит к апраксии артикуляционной. В зарубежной классификации им соответствуют понятия расстройств невербального (non-verbal) и вербального (verbal) орального праксиса (Ньюкиктьен, 2018).

Клиническая картина речевой апраксии западными и российскими специалистами описывается практически одинаково. Наиболее авторитетная батарея тестов AOS взрослых лиц (Dabul) включает такие признаки, как фонематические ошибки (антиципации, транспозиции, персеверации, субституции), поиск артикулем, «нащупывание» (groping), самокоррекцию и нестойкость ошибок, трудности инициации речи, ее неплавный, напряженный характер, замедленный темп (Ogar and al. 2005). Е.Н. Винарская, вслед за А.Р. Лурией, выделяла постцентрально-кинетическую и премоторную (кинетическую) апраксию (корковую дизартрию). В основе первой разновидности лежит расстройство выбора слогов со смешением шумовых признаков согласных и постоянный поиск артикулемы, в основе второй – распад ритмических слоговых структур, превращение их в цепи открытых слогов, межслоговые паузы, персеверации и напряженность речи (Винарская, Пулатов, 1989).

Вместе с тем диагностировать речевую апраксию у постели больного бывает непросто. Рассмотрим клинический пример.

Клинический пример. У больной Р. 43 лет в результате спонтанного САК развился глубокий левосторонний гемипарез до 3 баллов по шкале Ашворт. По данным КТ головного мозга, в правой теменно-височной области определялась зона ишемии размерами 36x35x41 мм, очажки глиоза в проекции базальных ядер и перивентрикулярном белом веществе, расширение желудочков и субарахноидальных пространств. В ходе нейропсихологического обследования была отмечена контактность, доброжелательность, работоспособность больной. При игнорировании двигательного дефекта отчетливая критичность к своему речевому дефекту. Произвольная регуляция психической деятельности нарушена по типу снижения самоконтроля, дезорганизации произвольного внимания. Поведение временами подчеркнуто эгоцентрично, манерное. Таким образом, описанная симптоматика укладывается в картину правополушарного синдрома.

Понимание ситуативной и внеситуативной речи практически полностью сохранено, наблюдались лишь редкие ошибки в восприятии на слух предложных и инвертированных конструкций, неточное толкование слов и метафор. Лексико-грамматическое наполнение фразы, пересказ, чтение, письмо, гнозис, мануальный,

оральный праксис (в том числе в сенсibiliзирoванных пробах) интактны. Значимых просодических изменений не обнаруживалось.

Приводим образец речевой продукции больной (пересказ текста). Для передачи фонетических особенностей использованы элементы транскрипции. Символами [ъ] обозначается непередний гласный среднего подъёма, [ê], [û] – гласные с напряжённым передним звучанием, [ô], [ÿ], [ä] – переднее лабиализованное произнесение соответствующих гласных, ə – нейтральный гласный призывк.

Однажды / бедный / человек / встретил / пр[к]ст[ÿ]пни / преступника / который недавно / сбежал из / тюрь[м'о^н] / тюрьмы / мы // Раздевайся / пр[к]каз[к]л / грубый / и / достал / большой нож // Бедняге ничего не [у]сталось / осталось / как с[н'к]ть / дыр-дыряв[ъ] / дыря-ва-е / вые / ботинки / штаны и / кепку // Кеп[к'а] / перетянутая / кепка / так раст[р'ц]гала гр[о]милу / [ш'тä] / она / пудала / асс[ÿ]г[нə] / ассигн[к]цию // Кто же грабил//

Данный случай может интерпретироваться двояко. С одной стороны, необычное звучание, отраженное в записи фрагмента, напоминает речь иностранца, плохо владеющего русским языком. В литературе описан эффект акцента, или foreign accent syndrome (FAS), возникающий при церебральных повреждениях различного генеза; по данным ПЭТ, заинтересованными оказываются, как правило, корковые зоны островка и переднего отдела височной доли левого полушария (Christoph et al., 2004). С другой стороны, этот «акцент» не воспринимается как принадлежащий конкретной социокультурной среде. В таком случае можно говорить о речевой апраксии в рамках правополушарного синдрома: послоговое, замедленное произношение, равноударность слогов, широкая амплитуда длительности предупредительно-ударных гласных при полной нормативности артикуляции согласных, отражающая поиски нужной афферентации.

Подводя итоги, возьмем на себя смелость утверждать, что решение вопроса о квалификации речевого расстройства в остром периоде инсульта чрезвычайно важно как в теоретическом, так и в практическом смысле, поскольку, обуславливая выбор методик логопедического воздействия, прямым образом влияет на прогноз восстановления.

Литература

1. Винарская, Е.Н., Пулатов, А.М. Дизартрия и ее топиико-диагностическое значение в клинике очаговых поражений мозга. — 2-е изд., доп. и перераб. — Ташкент: Медицина, 1989.
2. Григорьева, В.Н., Ковязина, М.С., Тхостов, А.Ш. Когнитивная реабилитация больных с инсультом и черепно-мозговой травмой: монография / В.Н. Григорьева, М.С. Ковязина, А.Ш. Тхостов. — 2-е изд. — Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2013.
3. Ньюкикитъен, Ч. Детская поведенческая неврология. В 2-х томах. — М.: Теревинф, 2018.
4. Шахпаронова, Н.В. Постинсультные нарушения высших психических функций: феноменология, прогноз, реабилитация. Автореферат дисс... докт. мед. наук. — М., 2011.
5. Christoph, D.H. et al. Different perceived foreign accents in one patient after prerolandic hematoma // European Neurology. — 2004. — 52 (4). — P. 198—201.
6. Darley, F.L. Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria / Darley, F.L., Aronson, A.E., Brown, J.R. // Journal of Speech, Language and Hearing Research. — 1969. — Vol. 12. — P. 246—269.
7. Duffy, J.R. Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management. — St. Louis, MO: Elsevier Mosby, 2005.
8. Ogar, J. Apraxia of speech / Ogar, J., Slama, H., Dronkers, N., Amici, S., Gorno-Tempini, M. L. // Neurocase. — 2005. — № 11. — P. 427—432.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-176-177>

НОСИТЕЛЬСТВО МУТАЦИИ В ГЕНЕ *DJ-1 (PARK7)* ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из самых распространенных нейродегенеративных патологий, занимающей второе место по частоте после болезни Альцгеймера. Заболевание связано с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, накоплением альфа-синуклеина и образованием внутриклеточных включений – телец Леви. Клиническая картина БП характеризуется сочетанием гипокинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости. БП представляет собой полиэтиологичное заболевание, в патогенез которого вносят вклад как факторы окружающей среды, так и генетическая составляющая. За последние 20 лет было обнаружено более 20 генов, приводящих к развитию наследственных моногенных форм БП. Мутации с наиболее высокой пенетрантностью описаны в генах *SNCA*, *PARK2*, *DJ-1*, *PINK 1*, *LRRK2* и *VPS35* [1]. Моногенные формы составляют около 10 % всех случаев БП и преимущественно приводят к развитию БП с ранним началом: в возрасте от 20 до 40 лет.

Мутации в гене *DJ-1 (PARK7)* являются крайне редкими, их распространенность среди пациентов с БП с ранним началом составляет менее 1 %. Протеин DJ-1 кодируется геном *DJ-1 (PARK7)*, находящимся на коротком плече 1 хромосомы (1p36). Ген *DJ-1* состоит из 8 экзонов и имеет длину 24 кб. Впервые мутации в этом гене были описаны Bonifati et al. в 2003 году в двух европейских семьях (из Нидерландов и Италии) с аутосомно-рецессивным наследованием БП. Больные в этих семьях являлись либо компаунд-гетерозиготами с наличием миссенс-мутации Leu166Pro и протяженной делеции 1-5 экзонов, либо гомозиготами по миссенс-мутации Leu166Pro [2]. К настоящему времени описано уже более 20 мутаций как в экзонных, так и в интронных областях гена: в основном, это миссенс-мутации и несколько делеций [3].

Протеин DJ-1 состоит из 189 аминокислот и относится к семейству C56 пептидаз. Функция белка DJ-1 до сих пор остается не в полной мере ясной. Известно, что он участвует в защите клеток от оксидативного стресса и в поддержании нормального уровня дофаминергической нейротрансмиссии в nigrostriарном пути. Помимо этого описаны и другие функции DJ-1, ассоциированные с патогенезом БП: участие в активации шаперонов, ингибирование агрегации альфа-синуклеина, являющегося основным структурным компонентом телец Леви. Также предполагается, что DJ-1 может быть вовлечен в регуляцию транскрипции нейропротективных и анти-апоптотических генов, таким образом защищая клетки от индуцированного стрессом апоптоза. Нарушение работы DJ-1 приводит к развитию митохондриальной дисфункции и оксидативному стрессу в дофаминергических нейронах, снижает дофаминергическую передачу, а также характеризуется накоплением агрегированных форм альфа-синуклеина в клетках [4].

Клиническая картина БП, вызванной мутациями *DJ-1*, характеризуется ранним началом (в среднем, на третьем десятилетии жизни), сочетанием моторных симптомов (гипокинезии, ригидности и тремора) с нейропсихиатрическими, такими как психотические нарушения, тревожность и когнитивное снижение, достаточно быстрым темпом прогрессирования симптомов, однако с устойчивым ответом на леводопа-терапию [5].

Несмотря на то, что БП с мутациями в гене *DJ-1* характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, и, соответственно, требует наличия мутаций сразу в двух аллелях гена, существуют описания случаев БП с наличием только одной гетерозиготной мутации в гене *DJ-1*. Djarmati et al. привели описание пациента с типичной клинической картиной БП с ранним началом, у которого была обнаружена гетерозиготная мутация в *DJ-1* (делеция 5 экзона) [6]. Hedrich et al. выявили 2 пациентов с гетерозиготными мутациями в *DJ-1* (делеции 5-7 экзонов и части 5 интрона) [7]. Такие же данные по гетерозиготному носительству были приведены еще для одного каузального для БП гена с аутосомно-рецессивным наследованием – *PARK2* (паркина). В нескольких крупных исследованиях было описано достаточно большое число пациентов с БП с единственной мутацией в *PARK2* [8, 9]. Можно полагать, что гетерозиготные мутации в «рецессивных» генах БП повышают предрасположенность к развитию БП в более позднем возрасте.

Мы приводим серию из 2 случаев носительства мутаций в гене *DJ-1*.

Клиническое описание 1. Пациентка Р., 74 лет, обратилась в Научный центр неврологии с жалобами на неустойчивость при ходьбе, дрожание в руках при волнении и выполнении сложных действий. Дрожание в руках беспокоит пациентку с 54-х летнего возраста, однако диагноз болезни Паркинсона был установлен только 2 года назад, принимала пирибедил, клоназепам без эффекта, на фоне приема препаратов отметила появление выраженной общей слабости, в связи с чем самостоятельно отменила прием. При проведении транскраниальной сонографии выявлена гиперэхогенность черной субстанции слева минимальной выраженности, на границе порогового значения. Данные МРТ головного мозга в стандартных режимах соответствуют изменениям в обоих полушариях большого мозга, стволе мозга, вероятнее всего, сосудистого генеза (вследствие микроангиопатии). Из общего анамнеза известно, что в 1989 году перенесла тиреоидэктомию, в настоящий момент принимает L-тироксин

100 мкг в сутки, ТТГ 4,570 мкМЕ/л (при норме до 4,2 мкМЕ/л). Симптомов болезни Паркинсона у родственников не наблюдалось. При осмотре выявляется легкая гипомимия, умеренное симметричное повышение мышечного тонуса по пластическому типу, олигобрадикинезия при выполнении динамических проб, хуже слева, тремор покоя правой кисти, постурально-кинестический тремор в руках, походка замедленная, ахейрокинез справа, умеренные когнитивные нарушения. Пациентке назначена терапия препаратами леводопы в суммарной дозе 250 мг в сутки с положительным эффектом в виде уменьшения выраженности тремора в руках. По результатам ДНК-диагностики методом МЛРА выявлена гетерозиготная дупликация 1 экзона гена *DJ-1*.

Клиническое описание 2. Пациентка С., 55 лет, около 2 лет назад стала предъявлять жалобы на дрожание в левой руке, через несколько месяцев присоединилось дрожание левой ноги, возникла замедленность движений, изменилась походка. Через год после возникновения жалоб установлен диагноз болезни Паркинсона, принимала амантадин, прамипексол, при этом субъективно положительного эффекта от приема препаратов не отмечала. При транскраниальной сонографии гиперэхогенности черной субстанции с двух сторон не выявлено. На МРТ головного мозга в режиме рутинной структурной визуализации очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено. Семейный анамнез по основному заболеванию не отягощен. Из сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, хронический гастрит. При осмотре отмечаются легкая гипомимия, легкая олигобрадикинезия при выполнении динамических проб слева, легкий непостоянный тремор покоя в левых руке и ноге, легкое повышение мышечного тонуса по пластическому типу в левых руке и ноге при контрлатеральной активации, при ходьбе ахейрокинез слева. В стационаре Научного центра неврологии подобрана доза леводопы 250 мг в сутки с положительным эффектом в виде уменьшения тремора. По результатам ДНК-диагностики выявлена гетерозиготная дупликация 1 экзона гена *DJ-1*.

В обоих приведенных клинических описаниях у пациенток выявлены одинаковые мутации в гене *DJ-1*: дупликация 1 экзона в гетерозиготном состоянии. Известно, что гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DJ-1* приводят к развитию болезни Паркинсона с ранним началом, быстрым прогрессированием и частым развитием дискинезий на фоне терапии препаратами леводопы. Описанные случаи с гетерозиготной мутацией отличаются легким течением, медленным прогрессированием симптомов, преобладанием дрожания над гипокинезией и ригидностью, отсутствием постуральных нарушений, отсутствием вегетативной недостаточности и гипосмии, хорошим ответом на небольшие дозировки леводопы.

Возможно, вторая мутация в гене *DJ-1* не была обнаружена нами в связи с ограничениями метода, однако клиническая картина представленных случаев отличается от типичной для аутосомно-рецессивных форм с мутациями в *DJ-1*. Можно предполагать, что неполное снижение функциональной активности белка *DJ-1* в связи с наличием только одной мутации, приводит к развитию заболевания в более позднем возрасте и характеризуется более мягким течением, однако для подтверждения данной теории требуется большее число подобных случаев.

Литература

- Hernandez, D.G. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance / D.G. Hernandez, X. Reed, A.B. Singleton // J Neurochem. – 2016. – Vol. 139, Suppl 1. – P. 59-74.
- Bonifati, V. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism / V. Bonifati, P. Rizzu, M.J. van Baren, O. Schaap, G.J. Breedveld, E. Krieger, M.C. Dekker, F. Squitieri, P. Ibanez, M. Joosse, J.W. van Dongen, N. Vanacore, J.C. van Swieten, A. Brice, G. Meco, C.M. van Duijn, B.A. Oostra, P. Heutink // Science – 2003. – Vol. 299, № 5604. – P. 256-259.
- Repici, M. DJ-1 in Parkinson's Disease: Clinical Insights and Therapeutic Perspectives / M. Repici, F. Giorgini // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, №9.
- Dolgacheva, L.P. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease / L.P. Dolgacheva, A.V. Berezhnov, E.I. Fedotova, V.P. Zinchenko, A.Y. Abramov // J Bioenerg Biomembr. – 2019. – Vol. 51, № 3. – P. 175-188.
- Taipa, R. DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology / R. Taipa, C. Pereira, I. Reis, I. Alonso, A. Bastos-Lima, M. Melo-Pires, M. Magalhães // Brain – 2016. – Vol. 139, № 6. – P. 1680-1687.
- Djarmati, A. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early-onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients / A. Djarmati, K. Hedrich, M. Svetel, N. Schdfer, V. Juric, S. Vukosavic, R. Hering, O. Riess, S. Romac, C. Klein, V. Kostic // Hum Mutat. – 2004. – Vol. 23, № 5:525.
- Hedrich, K. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease / K. Hedrich, A. Djarmati, N. Schdfer, R. Hering, C. Wellenbrock, P.H. Weiss, R. Hilker, P. Vieregge, L.J. Ozelius, P. Heutink, V. Bonifati, E. Schwinger, A.E. Lang, J. Noth, S.B. Bressman, P.P. Pramstaller, O. Riess, C. Klein // Neurology – 2004. – Vol. 62, № 3. – P. 389-394.
- Hedrich, K. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism / K. Hedrich, M. Kann, A.J. Lanthaler, A. Dalski, C. Eskelson, O. Landt, E. Schwinger, P. Vieregge, A.E. Lang, X.O. Breakefield, L.J. Ozelius, P.P. Pramstaller, C. Klein // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10, №16. – P. 1649-1656.
- West, A. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease / A. West, M. Periquet, S. Lincoln, C.B. Lücking, D. Nicholl, V. Bonifati, N. Rawal, T. Gasser, E. Lohmann, J.F. Deleuze, D. Maraganore, A. Levey, N. Wood, A. Dьrr, J. Hardy, A. Brice, M. Farrer // Am. J. Med. Genet. – 2002. Vol 114, №5. – P. 584-591.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-178-179>

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГРУДИ И ЖИВОТА

Яковлева В.А.¹, Фуфаев Е.Е.¹, Гунят Р.Я.², Гаврилов П.С.³, Нечипорук В.М.¹, Элесханов И.Р.¹,
Кротов М.Ю.², Чиж Г.А.^{4,5}, Цыган Н.В.^{1,4}, Литвиненко И.В.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²Городской клинический онкологический диспансер,

³СПСбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

⁵СПбГПМУ, Санкт-Петербург

История изучения динамики когнитивных функций у пациентов, проходящих хирургическое лечение, насчитывает более полувека. За это время большое количество исследований осветили эпидемиологию и патогенез развития отсроченных когнитивных нарушений (в англоязычной литературе – *postoperative cognitive dysfunction* (POCD) – послеоперационная когнитивная дисфункция) при различных типах хирургических операций, накоплены данные многолетних наблюдений. В последние годы также было отмечено, что часть пациентов, напротив, демонстрируют улучшение когнитивных функций в послеоперационном периоде, что позволяет предположить наличие потенциала для компенсации имеющегося до хирургического лечения когнитивного дефицита при неких благоприятных условиях, что вызывает безусловный интерес исследователей.

Согласно статистике, онкологическая патология занимает лидирующую позицию среди общей заболеваемости: 420,3 случаев на 100 000 населения Российской Федерации (прирост за 10-летний период 22,9%) (Каприн А.Д., 2018). Однако благодаря успехам хирургов, химио- и радиотерапевтов, онкологические заболевания всё лучше поддаются лечению, увеличиваются показатели выживаемости, и тем актуальнее становится вопрос о качестве жизни и интеграции пациентов после проведенного лечения в привычный образ жизни. Помимо физической реабилитации и психологической помощи важно сохранить и, при возможности, улучшить когнитивное функционирование пациента. При этом не так важно, идёт ли речь о людях трудоспособного возраста (36,3% в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями) или о людях старших возрастных групп, которые, в случае прогрессирования когнитивных нарушений, могут потребовать ухода.

По данным мировой литературы сам факт наличия злокачественного новообразования отрицательно влияет на когнитивную сферу. При этом периоперационные события, химио- и радиотерапия также являются агрессивными факторами, повышающими риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений (Wefel J.S., 2015).

На настоящий момент когнитивные нарушения отечественными неврологами классифицируются как преимущественно сосудистые или нейродегенеративные. Морфологической основой сосудистых когнитивных нарушений чаще всего являются инфаркт или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и стратегически важных зон (таламус, фронтобазальные, лимбические отделы) (Емелин А.Ю., 2015). Для нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся снижением когнитивных функций, характерны такие патоморфологические изменения как аккумуляция бета-амилоида, образование депозитов измененного нейротоксичного тау-белка, нарушение функционирования всех нейротрансмиттерных систем (холинергической, глутаматергической, серотонинергической и др.) (Лобзин В.Ю., 2015).

Согласно представлениям многих авторов, в основе патогенеза когнитивных нарушений у онкологических пациентов лежат процессы, обусловленные нейротоксическим провоспалительным цитокиновым каскадом и нарушением репарации ДНК, аналогичные тем, что имеют место при нейродегенеративных заболеваниях (Каприн А.Д., 2018; Ahles T.A., 2007; Seigers R., Fardell J.E., 2011). Тогда как в развитие отсроченных когнитивных нарушений, вероятно, большой вклад вносят сосудистые когнитивные нарушения. Это подтверждается нестойким характером значительной части отсроченных когнитивных нарушений (в среднем, по данным разных авторов, регресс около 20% случаев отсроченных когнитивных нарушений в течение 1 года после хирургического лечения) (Locatelli F.M., Kawano T., 2017), а также неоднократными (31-81% случаев в зависимости от профиля хирургической операции) случаями когнитивного улучшения после хирургического лечения, что особенно часто встречается при операциях сосудистого профиля, устраняющих гипоперфузию головного мозга (Белов Ю.В. с соавт., 2018).

Нами было проведено исследование когнитивных функций у 78 пациентов (53 мужчины и 25 женщин) с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования груди и живота. Медиана возраста составила 55 лет.

Всем участникам исследования в предоперационном периоде проводили нейропсихологическое тестирование, включавшее оценку по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), батарею лобной дисфункции (FAB), а также психометрическую оценку по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

28 пациентов были исключены из исследования в послеоперационном периоде по следующим причинам: летальный исход в 7 случаях, 20 случаев отказа от повторного тестирования, один пациент был признан неоперабельным уже после проведения предоперационного нейропсихологического тестирования.

После статистической обработки были получены следующие результаты: в предоперационном периоде средний балл по шкале MoCA составил 22 [19,6; 22,4] баллов, по батарее FAB – 15 баллов [13,6; 16,4] 15 баллов. Умеренные когнитивные нарушения были диагностированы в 53,8% (42) случаях, из них тяжелые (лобная деменция) в 11,5% (9) случаях. У 26 пациентов отмечалось снижение балла по шкале MoCA ниже нормы, однако по шкале FAB полученный результат не достигал соответствующего степени умеренных когнитивных нарушений. У 10 пациентов (12,8%) не было выявлено когнитивных нарушений. Чаще всего страдали функции в доменах «зрительно-конструктивные/исполнительные навыки», «беглость речи» и «отсроченное воспроизведение».

В послеоперационном периоде в динамике проведено нейропсихологическое тестирование 50 пациентов, получены следующие результаты: средний балл по шкале MoCA – 25 [19,3; 30,7] баллов, по шкале FAB – 15 [13,2; 16,1] баллов. У 46% (23) пациентов не наблюдалось значимого изменения суммы баллов по данным нейропсихологического тестирования в сравнении с дооперационным результатом, отсроченные когнитивные нарушения были диагностированы у 36% (18) пациентов, послеоперационное улучшение когнитивных функций отмечалось у 18% (9) пациентов.

Широко известны прямой нейротоксический эффект цитостатиков и радиофармпрепаратов и их отрицательное влияние на когнитивную сферу. Индуцированные химиотерапией когнитивные нарушения (chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI), «chemobrain» или «chemofog») отмечаются у 75% пациентов во время лечения, а 35% пациентов сообщают о стойкости симптомов и после его завершения (Janelsins M.C., 2014). В связи с распространенностью данной проблемы нами была отдельно изучена динамика когнитивных функций у группы пациентов, получавших помимо хирургического лечения химио- (неoadьювантную или адьювантную по поводу ранее выявленного онкологического заболевания другой локализации) или радиотерапию.

Из 78 обследованных пациентов 15 пациентов ранее получали химио- или радиотерапевтическое лечение. Один из пациентов отказался от тестирования в послеоперационном периоде. Динамика когнитивных профилей оставшихся 14 пациентов выглядела следующим образом: 8 пациентов (57%) – без значимой динамики, у 2 пациентов (14,3%) диагностированы отсроченные когнитивные нарушения, у 4 пациентов (28,6%) отмечалось послеоперационное улучшение когнитивных функций. Таким образом, в нашем исследовании не было получено подтверждения отрицательного влияния предшествовавшей химио- и радиотерапии на периоперационную динамику когнитивных функций, что может быть связано с малым размером выборки и требует дальнейшего изучения.

Согласно результатам проведенного исследования, у пациентов с злокачественными новообразованиями груди и живота когнитивные нарушения различной степени тяжести встречаются достаточно часто уже в предоперационном периоде. Почти в четверти случаев впоследствии у них развиваются отсроченные когнитивные нарушения (ПОКД), однако часть пациентов в послеоперационном периоде демонстрируют лучший результат в сравнении с предоперационным тестированием, что делает актуальными дальнейшие исследования, направленные на выявление факторов риска развития отсроченных когнитивных нарушений и потенциально эффективные способы их предотвращения, замедления и обратного развития, а также факторов, способствующих послеоперационному когнитивному улучшению.

Литература

1. Белов, Ю.В. Когнитивные расстройства в раннем и отдаленном периодах у пациентов после каротидной эндартэктомии / Ю.В. Белов, Л.А. Медведева, О.И. Загоруйко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 12. – С. 5-12.
2. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? / А.Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 1. – С. 94-98.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
4. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №11. – С. 72-79.
5. Ahles, T.A. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes / T.A. Ahles, A.J. Saykin // Nat. Rev. Cancer. – 2007. – Vol. 7 – P.192-201.
6. Janelsins, M.C. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment / M.C. Janelsins, S.R. Kesler, T.A. Ahles // Int. Rev. Psych. – 2014. – Vol. 26, N1. – P. 102-113.
7. Locatelli, F.M. Postoperative Cognitive Dysfunction: Preclinical Highlights and Perspectives on Preventive Strategies / F.M. Locatelli, T. Kawano // Cur. Top. in Anesth. – 2017. doi:10.5772/66574
8. Seigers, R. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research / R. Seigers, J.E. Fardell // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2011. – Vol. 35. – P. 729-741.
9. Wefel, J.S. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults / J.S. Wefel, S.R. Kesler, K.R. Noll, S.B. Schagen // CA Cancer J. Clin. – 2015. – Vol. 65, N2. – P. 123-138.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-180-182>

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: КОГДА БЕЗОПАСНОСТЬ ВАЖНА ТАК ЖЕ КАК ЭФФЕКТИВНОСТЬ (НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ)?

Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Пучек В.Д.³, Бучин И.М.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Филиал №3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Нет никаких сомнений, что гиполипидемическая терапия у пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) снижает вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Это в полной мере справедливо и для пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) в тех случаях, когда его патогенез которого связан с нарушением липидного обмена. Целый ряд рандомизированных контролируемых исследований и результаты их субанализов, а также данные мета-анализов и регистров указывают на взаимосвязь между степенью снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением риска сердечно-сосудистых событий, а также их повторений. На основании этих данных, а также с учетом известного дозозависимого снижения уровня ЛПНП при применении гиполипидемических препаратов различной эффективности, сформулировано основное положение назначаемой терапии: в качестве первой линии терапия статинами различной степени интенсивности (легкая, умеренная и высокоинтенсивная), а также необходимость добавления к терапии препаратов других групп (эзетемиб, ингибиторы PCSK-9 и ряд других препаратов) при ее недостаточной эффективности.

Согласно отечественных и зарубежным клиническим рекомендациям пациентам, перенесшим ИИ показана высокоинтенсивная терапия статинами для достижения целевых значений, которая может осуществляться аторвастатином 40-80 мг/сут. и розувастатином 20-40 мг/сут. В то же время, клинические рекомендации дают обоснованную возможность в ряде случаев осознанно применять терапию статинами умеренной интенсивности [7]. Эта позиция становится особенно актуальной, когда речь идет о безопасности проводимого лечения у пациентов отдельных групп и в определенных клинических ситуациях. Такая необходимость формирует правило: у пациентов очень высокого риска мы не должны обосновывать терапию статинами высокой интенсивности, а должны обосновывать выбор терапии умеренной интенсивности. В таких клинических ситуациях у врача появляются новые возможности, в частности назначение препаратов, не имеющих показаний для проведения терапии в режиме высокоинтенсивной терапии – питавастатина, флувастатина, правастатина, симвастатина и ловастатина. Отсутствие вышеперечисленных препаратов в группе «высокоинтенсивная терапия» обусловлено отсутствием исследований, показавших их способности снижать уровень ЛПНП более чем на 50 %, однако данная цифра в определенной степени является условной с учетом весьма значительной индивидуальной чувствительности к проводимой терапии и как следствие – различного уровня снижения ЛПНП [17]. Условиями, при которых не стоит делать выбор в пользу высокоинтенсивной терапии, являются нижеперечисленные клинические ситуации.

1. Пациентам, имеющим противопоказания для проведения высокоинтенсивной терапии статинами, должна быть назначена терапия умеренной интенсивности со снижением уровня ЛПНП в диапазоне 30-49 % (Класс I; Уровень А) [7].

2. При наличии сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза у пациентов старше 75 лет, рекомендуется начинать терапию статинами умеренной или высокой интенсивности после оценки потенциальной пользы от такой терапии, риска побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений самого пациента и его общего физического состояния (Класс I; Уровень А) [7].

3. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, развившейся на фоне ишемической болезни сердца, которые имеют ожидаемую продолжительность жизни от 3 до 5 лет и ранее не принимали статины по поводу сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза, целесообразно рассматривать назначение терапии статинами умеренной интенсивности (Класс IIb; Уровень В) [7].

4. При возникновении статин-ассоциированных мышечных симптомов рестарт терапии статинами возможен в режиме умеренно интенсивности (алгоритм гиполипидемической терапии при развитии статин-ассоциированных мышечных симптомов) [3].

5. Рекомендовано начинать терапию статинами в пониженной дозировке при наличии значимого снижения функции почек или высокого риска лекарственных взаимодействий с последующей титрацией препарата до достижения целевых значений (Класс I; Уровень С) [3].

6. Применение статинов, являющихся препаратами первой линии у пациентов, перенесших трансплантацию, должно начинаться с пониженных доз с постепенной титрацией с учетом высокого риска лекарственных взаимодействий (прежде всего с циклоспорином) (Класс IIa; Уровень В) [3].

Как видно из представленного списка, основная причина применения пониженной дозы статинов – безопасность, особенно с учетом возрастающих рисков развития побочных эффектов у определенных групп паци-

ентов. Из вышеперечисленных клинических ситуаций обращает на себя внимание возможность назначения пониженной дозы статинов у пожилых пациентов и при высоком риске лекарственных взаимодействий. Сами по себе эти ситуации (а также их сочетание) могут часто наблюдаться у пациентов, перенесших ИИ, поэтому требуют особо рассмотрения.

Пожилый пациент. С учетом широкой распространенности в этой возрастной группе пациентов с цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, с другими не сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, хронической обструктивной болезнью легких, с сахарным диабетом, гиполипидемические препараты – одни из наиболее частых компонентов медикаментозной терапии. Тем удивительней, что исследований, прицельно посвященных вторичной профилактике у пожилых пациентов, не так много. Субанализы ряда РКИ (4S, HPS, и TNT) сфокусированные на проведении гиполипидемической терапии у пожилых пациентов, показали схожую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий в сравнении с более молодыми пациентами. Между тем, в исследовании LIPID было продемонстрировано предотвращение 45 смертей и 47 коронарных событий на 1000 пациентов старшей возрастной группы и возможность предотвращения 22 смерти и 32 коронарных события у более молодых пациентов [9]. Метаанализ СТТ, включавший в себя результаты 26 РКИ, показал что пациенты старшей возрастной группы (старше 75 лет) могут иметь на большую пользу от приема статинов по профилактике больших кардиоваскулярных событий в сравнении с более молодыми пациентами [4]. Более выраженный эффект питавастатина у пожилых пациентов был продемонстрирован в исследовании Sponseller C.A. et al. (2014): питавастатин 4 мг/сут в сравнении с правастатином 40 мг/сут значимо больше снижал уровень ЛПНП именно у лиц старше 65 лет (41,9 против 27,6 % соответственно; $p=0,02$) [15].

В дополнение к этим данным следует указать, что безопасность приема статинов особенно важна у ослабленных больных (группа пациентов с пониженной массой тела на фоне соматической патологии, обозначаемая в англоязычной литературе термином «frailty»), у которых существенно возрастает риск развития побочных эффектов гиполипидемической терапии, включая развитие мышечных симптомов и нарушения углеводного обмена [5, 16]. В настоящее время отсутствуют исследования по прямому сравнению влияния различных статинов на обмен глюкозы, поэтому однозначно сформулировать позицию по данному вопросу не представляется возможным. Однако можно учитывать мнение экспертов ESC (2018): в отдельно опубликованной согласованной позиции указано, что данные, представляемые регуляторными органами [11], дают возможность выделить ряд статинов с «нейтральным» влиянием на риск развития СД – прежде всего питавастатин [6]. Таким образом, у пациентов пожилого возраста гиполипидемическая терапия может приносить большую пользу по профилактике сердечно-сосудистых событий, однако именно в данной группе значительно возрастают риски побочных эффектов, способных препятствовать стойкому достижению целевого уровня ЛПНП. Одним из факторов риска развития побочных эффектов у данной группы больных может рассматриваться высокий риск лекарственных взаимодействий.

Лекарственные взаимодействия. В исследовании Linton et al. (2007), в которое были включены 126 000 человек в возрасте старше 65 лет, получающих медицинскую помощь в системе TRICARE, показали, что у пациентов, получающих большое количество лекарственных средств, число принимаемых препаратов неуклонно растет с возрастом, составляя в среднем 5-6 препаратов 4 классов лекарственных средств на 1 пациента [12]. Высокий риск лекарственных взаимодействий один из классических примеров, заставляющих в определенных ситуациях делать выбор в пользу метаболически нейтральных препаратов [2]. Целый ряд потенциально возможных взаимодействий между статинами и препаратами других групп подробно описан в соответствующих главах рекомендаций [1, 3]. Так например, взаимодействия между аторвастатином и варфарином хорошо известны и на практике могут приводить к срыву контроля за уровнем коагуляции. С позиции безопасности у пожилого пациента очевидно преимущество метаболически нейтральных препаратов, снижающих риск лекарственных взаимодействий, например питавастатина. И действительно, результаты анализа в подгруппах нескольких исследований свидетельствуют о том, что большинство побочных эффектов питавастатина были слабовыраженными, а частота их развития была меньше, чем при использовании аторвастатина и симвастатина [8, 13, 14]. Важно добавить, что по нашему мнению, факт отсутствия зарегистрированных показаний не должен являться препятствием для назначения питавастатина у пациентов очень высокого риска. Мировая практика говорит именно об этом: при анализе базы данных VOYAGER было показано, что розувастатин, в реальной клинической практике применяется более чем у половины пациентов в рамках вторичной профилактики, формально не имея таких показаний [10].

Таким образом, при коррекции дислипидемий в рамках вторичной профилактики ИИ при определенных клинических ситуациях возможно назначение статинов в пониженных дозах. Такой подход не является рутинным и должен быть обоснован в каждом конкретном случае. При таких ситуациях (пожилой пациент, ослабленный больной, высокий риск лекарственных взаимодействий, рестарт терапии после развившихся статин-ассоциированных мышечных симптомах, при наличии ХСН с ожидаемой продолжительностью жизни 3-5 лет, сниженная функция почек, пациенты, перенесшие трансплантацию) возможно назначение препаратов из группы умеренной интенсивности. Среди этой группы потенциальным преимуществом обладает питавастатин за счет метаболической нейтральности, низкого риска лекарственных взаимодействий и низкого риска развития побочных эффектов, включая влияние на углеводный обмен.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // Российский кардиологический журнал. – №3. – 2017. – 5-22.
2. Кузьмина И.М., Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Применение питавастатина у лиц пожилого и старческого возраста: оптимальное соотношение пользы и риска // Атеротромбоз. – 2016. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-pitavastatina-u-lits-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-optimalnoe-sootnoshenie-polzy-i-riska>.
3. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. – 2010. – № 376. – 1670-1681.
5. Clegg A., Young J., Liffie S. Frailty in elderly people // Lancet. – 2013. – № 381. – 752-762. Пожилой пациент 4-5
6. Francois M. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract // European Heart Journal. – 2018. – № 39. – 2526-2539
7. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2018: DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Gumprecht J., Goshu M., Budinski D. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – № 13. – 1047-1055.
9. Hunt D., Young P., Simes J. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 134. – 931-940. LIPID
10. Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J. To what extent high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis // Atherosclerosis. – 2015: doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029.
11. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Livazo Consolidated SmPC. Summary of Product Characteristics. http://www.kowapharmaceuticals.eu/de/assets/dl/Livazo_Consolidated_SmPC_05-12-16.pdf (29 March 2018).
12. Linton A., Garber M., Fagan N.K., Peterson M.R. Examination of multiple medication use among TRICARE benefit ciaries aged 65 years and older // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – №13. – 155-162.
13. Ose L., Budinski D. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – № 25. – 2755-2765.
14. Ose L., Budinski D., Hounslow N. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia // Atherosclerosis. – 2010. – № 210. – 202-208.
15. Sponseller C.A., Morgan R.E., Kryzhanovski V.A. et al. Comparison of the lipid-lowering effects of pitavastatin 4 mg versus pravastatin 40 mg in adults with primary hyperlipidemia or mixed (combined) dyslipidemia: a phase IV, prospective, US, multicenter, randomized, double-blind, superiority trial // Clin. Ther. – 2014. – № 36. – 1211-1222.
16. Strandberg T.E., Kolehmainen L., Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review // JAMA. – 2014. – № 312. – 1136-1144. Пожилой пациент 4-5
17. Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. – 2010. – № 2 (35). – 139-151.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-183-184>

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАМКАХ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: НОВЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ?

Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Пучек В.Д.³, Рябцев А.Ю.¹

¹ ВмедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,
³Филиал №3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Коррекция дислипидемии – одна из основных задач в рамках осуществления вторичной профилактики кардиоваскулярных событий в целом, и ишемического инсульта (ИИ) в частности. Однако, в настоящее время единственным рандомизированным клиническим исследованием, прицельно изучавшим возможность профилактики повторного инсульта при приеме статинов, остается исследование SPARCL (аторвастатин 80 мг/сут. в сравнении с плацебо). В этой связи неудивительно, что в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях, выпускаемых неврологическими сообществами, основные позиции касаются коррекции липидного обмена практически полностью заимствованы из рекомендаций, издаваемых сообществами кардиологов и липидологов. Такая ситуация выглядит вполне логичной с учетом несравнимо большего количества исследований различного уровня по вопросам нарушения липидного обмена у пациентов с кардиологической патологией, однако она не исключает неврологов из дискуссионного поля по вопросам вторичной профилактики цереброваскулярной патологии. В этой связи, недавно опубликованные Европейским обществом кардиологов клинические рекомендации по коррекции дислипидемии требуют обсуждения и неврологическим сообществом, тем более, что они содержат некоторые принципиально новые позиции [2].

Одними из ключевых изменений в обновленных клинических рекомендациях явились новые целевые значения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), определяемые риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в группе очень высокого риска, к которой относятся пациенты перенесшие ИИ, рекомендовано указывать целевое значение ЛПНП не 1,8 ммоль/л, как было ранее, а 1,4 ммоль/л (или снижение уровня ЛПНП более чем на 50 % от исходного) (Класс I, Уровень А). Более того, пациентам, у которых развилось повторное кардиоваскулярное событие в течение двух лет, рекомендовано устанавливать целевое значение ЛПНП менее 1,0 ммоль/л (новая рекомендация; Класс IIb, Уровень B). Стоит полагать, что достижение указанных целевых значений у данной группы пациентов потребует, в конечном итоге, комбинации различных гиполипидемических препаратов (статины, эзетемиб, ингибиторы PCSK-9). В этой связи, важным видится вопрос о понимании необходимости выполнения данных рекомендаций. На чем же основывалось мнение экспертов Европейского общества кардиологов, которые принимали решение о новых, более низких целевых значениях ЛПНП?

В качестве одной из отправных идей снижения рекомендуемых целевых концентраций ЛПНП можно рассматривать результаты двух мета-анализов, показавших дозозависимый эффект гиполипидемической терапии для снижения рисков ССО и смерти от них, позволивших определить формулу «чем ниже ЛПНП, тем ниже риск ССО» [4, 5]. Кроме того, одним из аспектов, которые позволили экспертам сформировать новые рекомендации, было приня-

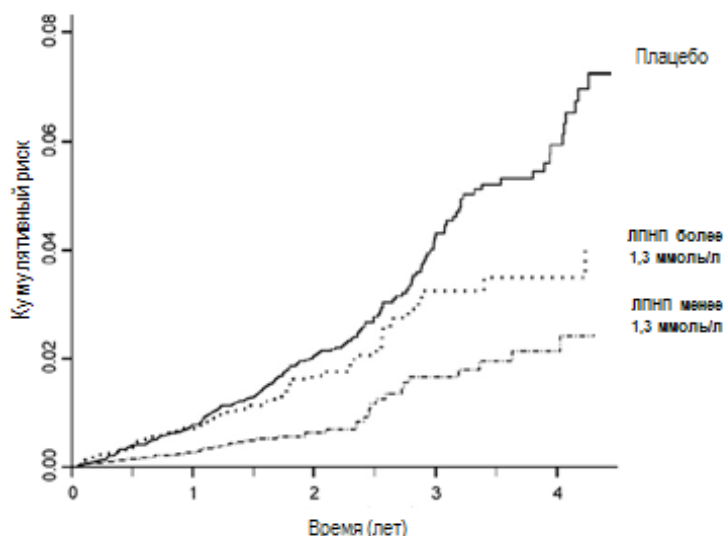


Рис. 1. Дополнительное преимущество более низкого уровня ЛПНП в виде снижения кумулятивного риска развития больших сердечно-сосудистых событий (композиционная точка: инфаркт миокарда, ИИ, реваскуляризация артерий, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть от сердечно-сосудистых событий). Исследование JUPITER [6].

тие ими во внимание целого ряда исследований (post-hoc анализ рандомизированных контролируемых исследований, исследования у пациентов с генетически обусловленным низким уровнем ЛПНП), которые раньше не учитывались ими. Так, например, post-hoc анализ исследования JUPITER (розувастатин в сравнении с плацебо) показал, что у группы пациентов с уровнями ЛПНП менее 1,3 ммоль/л было выявлено дополнительное преимущество (рис. 1) по снижению риска ССО [6]. Преимущество дополнительного снижения уровня ЛПНП было показано и при применении эзетимиба: в исследовании IMPROVE-IT дополнительное снижение уровня ЛПНП с 1,8 ммоль/л до 1,4 ммоль/л сопровождалась значительным снижением количества больших кардиоваскулярных событий [3]. В обзорной статье McCormack T. et al. (2016) авторы пришли к выводу, что такое снижение уровня ЛПНП вполне безопасно с позиции риска развития осложнений, включая риск геморрагического инсульта [7]. В отечественных рекомендациях по коррекции липидного обмена, которые были опубликованы еще в 2017 г., также указаны более низкие целевые уровни ЛПНП (менее 1,5 ммоль/л) для пациентов очень высокого риска ССО, однако не приводится доказательная база такой рекомендации, что затрудняет анализ данной позиции [1]. Авторами рекомендаций также принимались во внимание исследования с выявленным более низким кардиоваскулярным риском у пациентов с генетически обусловленным низким уровнем ЛПНП [12], но насколько правомочен автоматический перенос данных с этой когорты больных на пациентов, с уже развившимся сосудистым событием атеросклеротического генеза?

На чем основывалась рекомендация по снижению ЛПНП менее 1,0 ммоль/л у пациентов с повторными кардиоваскулярными событиями? В рекомендациях, в качестве информации, на которой базировалось данное утверждение, указаны 2 исследования, целью которых была оценка возможности улучшения прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом за счет добавления к терапии статинами ингибиторов PCSK-9. Так, в исследовании ODYSSEY OUTCOMES, назначение алирокумаба на фоне высокоинтенсивной терапии статинами позволяло достигать значений ЛПНП в диапазоне 0,6-1,3 ммоль/л и дополнительно снижать риски развития ишемических кардиоваскулярных событий [11]. В исследовании FOURIER добавление к проводимой гиполипидемической терапии эволокумаба способствовало значимому снижению первичной конечной точки (в которую входил ИИ) в сравнении с плацебо (9,8 % против 11,3 %; ДИ 95 %; 0,79-0,92; $p < 0.001$), при этом медиана уровня ЛПНП составила 0,78 ммоль/л [10]. Результаты этих двух исследований можно подкрепить и данными исследования GLAGOV, в котором дополнительное снижение уровня ЛПНП ниже целевых, вплоть до значений 0,58-0,65 ммоль/л, позволяло влиять на параметры атеросклеротической бляшки в коронарных артериях (снижение общего объема бляшки и снижения объема липидного компонента бляшки) [9].

Таким образом, новые целевые значения ЛПНП для пациентов очень высокого риска выглядят обоснованными и должны быть рассмотрены отечественным научным сообществом (включая неврологов) на предмет их возможного использования на территории Российской Федерации. Между тем, целый ряд объективных трудностей (в частности, доступность ингибиторов PCSK-9) также должны быть учтены при принятии решения.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Российский кардиологический журнал №3 2017, с 5-22.
2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. – <https://doi.org/10.103/eurheartj/ehz455>.
3. Cannon, C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *Engl. J. Med.* – 2015. – № 372. – 2387-2397.
4. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials// *Lancet*. – 2010. – № 376 – 1670-1681.
5. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J, Blackwell L., Mihaylova B., Simes J., Collins R., Kirby A., Colhoun H., Braunwald E., La Rosa J., Pedersen T.R., Tonkin A., Davis B., Sleight P., Franzosi M.G., Baigent C., Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials// *Lancet*. – 2015. – № 385. – 1397-1405.
6. Hsia J., MacFadyen J.G., Moryak J., Ridker P.M. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – №57. – 1666-1675.
7. McCormack T., Dent R., Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date// *Int. J. Clin. Pract.* – 2016. – № 70. – 886-897.
8. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M., Kolodziejczak M., Andreotti F., Bliden K., Tantry U., Kubica J., Raggi P., Gurbel P.A. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis// *JAMA*. – № 2018. – № 319. –1566-1579.
9. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial// *JAMA*. – 2016. – №316. – 2373-2384.
10. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease// *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 376. –1713-1722.
11. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome// *N. Engl. J. Med.* – 2018. – № 379. – 2097-2107.
12. Steinberg D., Witztum J.L. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels// *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2009. – № 106. – 9546-9547.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-185-187>

ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ – ОБНОВЛЕНИЕ ДАННЫХ 2019

Янишевский С.Н.^{1,2}, Цыган Н.В.^{1,3}, Голохвастов С.Ю.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,
³НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире. По степени распространенности инсульт является наиболее значимой причиной заболеваемости и длительной нетрудоспособности. Данная статья посвящена тактике диагностике и лечения в острейшем периоде ишемического инсульта и основана на «Рекомендациях по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками» Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI) от 2008 г. с поправками от 2009 г. (при указании класса рекомендации и уровня доказательности специально отмечено ниже по тексту ESO 2008), «Клинических рекомендациях по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками», утвержденными решением Президиума Всероссийского общества неврологов в 2015 г., «Клинических практических рекомендациях европейского общества кардиологов ESC» 2016 г., «Клинических рекомендаций по ранней помощи при инсульте» Американской ассоциации сердца и инсульта 2018 года (AHA/ASA, Протокола реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в РФ 2019 года, а также соответствующих главах Национального руководства по неврологии (2009). Основные изменения по сравнению с 2017 годом коснулись расширения процедур отбора пациентов для проведения эндоваскулярных вмешательств и появлению новых возможностей отбора пациентов для тромболизиса в случае приема оральных антикоагулянтов.

Понятие острейшего периода ишемического инсульта может иметь несколько трактовок. Так Национальное руководство по неврологии (2009) определяет временной интервал для острейшего периода инсульта в течение 3 суток, из них первые 4,5 часа выделяют, как «терапевтическое окно для проведения системной тромболитической терапии». Но не всегда острейший период укладывается в 3 суток, в зависимости от патогенетического подтипа, поэтому существует еще одно определение этого периода инсульта: 2-7 дней после инсульта, в течение которых происходят наиболее выраженные изменения церебральной гемодинамики и высока вероятность увеличения зоны поврежденной ткани мозга.

Организация диагностического процесса. Пациенты с симптомами инсульта должны быть без промедления доставлены в ближайший стационар с отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (инсульта) (Класс I, уровень A), в котором существует возможность выполнения необходимой диагностики и проведения экстренной терапии. При определении направления госпитализации важно учитывать, что пациенты с давностью симптомов инсульта в пределах 4,5 часов являются потенциальными кандидатами для проведения тромболитической терапии (ТЛТ). Все пациенты с подозрением на любой инсульт и транзиторной ишемической атакой (ТИА) должны быть госпитализированы, минуя приемное отделение, через кабинет компьютерной томографии (КТ) (Класс IV) в блок интенсивной терапии и реанимации на срок не менее 24 часов (Класс IV, уровень B). Если стационар не имеет возможности круглосуточно расшифровывать данные нейровизуализации рекомендовано использовать систему телерентгенологии (Класс IIa, уровень B).

Нейровизуализация является решающим методом в диагностике инсульта и ТИА, позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние и состояния, имитирующие инсульт, и зачастую определить тип инсульта, его причину, а также жизнеспособность вещества мозга, что влияет на выбор терапии. Исключение заболеваний с инсультоподобным течением позволяет продолжить недифференцированное лечение. Уточнение типа инсульта является основанием для начала дифференцированной терапии инсульта. КТ по-прежнему остается быстрым (5-7 минут) методом обследования пациента (Класс I, уровень B, АНА 2018), позволяющим исключить основные патологические состояния, препятствующие ТЛТ (кровоизлияние, опухоль, травма, гиподенсивных изменений – Класс I, уровень A), но не всегда дающим возможность диагностировать ишемическое поражение ткани мозга в первые часы, а иногда и сутки инсульта. Сегодня существуют более конкретные рекомендации об алгоритме проведения визуализации при инсульте в зависимости от тяжести пациента (балл по NIHSS) и времени, прошедшего с момента появления симптомов инсульта: пациентам с признаками инсульта и неврологическим дефицитом ≥ 6 баллов по NIHSS, поступившим до 4,5 часов выполняются нативная КТ головного мозга, при отсутствии противопоказаний вводится болюс тромболитика (выполнение других методов исследования не должно задерживать введение альтеплазы, класс I, уровень A) и далее выполняется КТ-ангиография для определения показаний к эндоваскулярной терапии. Пациентам с ≥ 6 баллов по NIHSS, поступившим в период от 4,5 до 6 часов от момента развития симптоматики выполняются последовательно КТ и КТ-ангиография. КТ-ангиография может выполняться до контроля уровня креатинина (класс II, уровень B, АНА 2018) Если время поступления пациента более 6 часов, но менее 24 часов, то дополнительным методом исследования для отбора пациентов, которым возможно оказать внутрисосудистое вмешательство (тромбэктомия, тромаспирация) является перфузионное исследование – КТ-перфузия или МР-перфузия головного мозга (класс I, уровень A, АНА 2018, протокол реперфузионной терапии РФ

2019). Магнитно-резонансная томография также рекомендована для диагностики инсульта (Класс II, уровень А, ESO 2008), могут применяться режимы диффузионно-взвешенной и FLAIR MPT для определения показаний к внутрисосудистому вмешательству пациентам, у которых инсульт произошел во сне. Пациентам с ТИА и спонтанным регрессом симптоматики рекомендовано проведение в срочном порядке методов сосудистой визуализации (ультразвук, КТ-ангиография, МР-ангиография) (Класс I, уровень А). Если пациенту рекомендована в/в ТЛТ, то ее рекомендовано начинать до выполнения неинвазивного исследования интракраниальных сосудов, которое затем может быть начато как можно быстрее (Класс I, уровень А). Альтернатива может применяться у пациентов с незначительным количеством (<10) микрокровоизлияний, выявленных при первичной томографии (класс II, уровень В, АНА 2018).

Лабораторная диагностика. При поступлении в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи в течение 20 минут необходимо провести рутинные анализы крови (Класс I, уровень А, ESO 2008): содержание глюкозы плазмы крови, количество тромбоцитов, показатели международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Если пациент применял до инсульта оральные антикоагулянты (ОАК), то проведение ТЛТ возможно при МНО $\leq 1,3$ в случае антагонистов витамина К (АВК) или по прошествии 48 часов после последнего приема не витамин-К-зависимых оральных антикоагулянтов (НОАК) (Класс III, уровень С, ESC-AF, 2016). Для приема, принимающих НОАК протокол реперфузионной терапии РФ предусматривает исследование показателей тромбинового времени в случае приема дабигатрана и определения анти-Х-активности, в случае приема пациентом апиксабана или ривароксабана. В случае получения референсных значений и по прошествии более 12 часов после приема последней дозы НОАК тромболизис может быть выполнен (при отсутствии других противопоказаний). Если же прошло менее 12 часов после последнего приема НОАК или получено увеличение значения тромбинового времени в случае анамнестического приема дабигатрана необходимо использовать прямой нейтрализатор действия идаруцизумаб 2 по 2,5 г внутривенно с последующей возможностью выполнения тромболизиса. При анамнестическом приеме ингибиторов X фактора (апиксабан и ривароксабан) в случае известного факта приема препарата менее 12 часов и/или увеличенных значений анти-Х-активности выполнение тромболизиса запрещено. В последующем в блоке реанимации и интенсивной терапии проводятся: биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи. Все результаты должны быть представлены в течение 3 часов с момента поступления. Частота исследований определяется протоколом лечения и лечащим врачом.

Клинический и инструментальный мониторинг. Пациент должен находиться в палате интенсивной терапии не менее суток. Мониторирование должно проводиться не менее 72 часов (Класс IV, GCP, ESO 2008), для некоторых групп пациентов (фибрилляция предсердий, с нарастающим угнетением сознания, нарастающим неврологическим дефицитом, кардиореспираторные заболевания в анамнезе) мониторинг может продолжаться более 72 часов. Клиническое обследование проводится с помощью шкалы NIH (Класс I, уровень В). Уровень сознания до применения седатирующих препаратов производится при помощи шкалы комы Глазго (класс IV). Рекомендуется проведение 12-канальной ЭКГ всем пациентам с острым инсультом и ТИА (Класс I, уровень А, ESO 2008). При наличии аритмий и неустановленном варианте инсульта рекомендовано проведение холтеровское мониторирование ЭКГ (Класс I, уровень А, ESO 2008) с длительностью не менее 24 часов (Класс I, уровень В). Проведение эхокардиографии рекомендовано только ряду пациентов: с подозрением на кардиальный источник эмболии, патологию аорты, парадоксальную эмболию, с наличием кардиальной патологии в анамнезе и при неустановленной причине инсульта (Класс III, уровень В, ESO 2008). Рентгенография грудной клетки должна проводиться только при наличии признаков острого заболевания легких (по показаниям) (Класс IIb, уровень В).

Лечение. Базисная терапия инсульта.

Ингаляция кислорода через назальную канюлю или ороназальную маску проводится для поддержания сатурации $>94\%$ (Класс I, уровень С). Подача кислорода пациентам без признаков гипоксии не показана (Класс III, уровень В).

Не рекомендуется рутинное снижение артериального давления в острейшем периоде инсульта (Класс IV, GCP, ESO 2008). Рекомендуется осторожное (на 15 % в течение первых 24 часов) снижение артериального давления у пациентов с высоким давлением при повторных измерениях ($>220/120$ мм рт.ст.), с выраженной сердечной недостаточностью, расслоением аорты или гипертонической энцефалопатией (Класс IV, GCP, ESO 2008, Класс I, уровень С). Перед началом ТЛТ АД должно быть меньше 185 и 110 мм рт.ст. (Класс I, уровень А, АНА 2018), такая же рекомендация применяется к пациентам с эндоваскулярным вмешательством (класс II, уровень В) и следует обеспечить стабильность АД в указанных пределах в течение 24 ч после завершения ТЛТ. У пациентов, получавших гипотензивную терапию целесообразно возобновить ее через 24 часа после инсульта при отсутствии противопоказаний (Класс IIa, уровень В). Четких рекомендаций по выбору препаратов нет, в Национальных клинических рекомендациях предлагается использовать нитроглицерин внутривенно в дозе 5 мг/ч, при диастолической гипертензии >140 мм рт.ст. – нитропруссид Na (Класс IIa, уровень С), данные международных исследований показали, что ингибиторы АПФ длительного действия (периндоприл) или сартаны (лозартан) не снижают церебральный кровоток и также могут быть использованы в острейшем периоде инсульта (ESO 2008). В США чаще применяются лабеталол или урапидил.

При гипергликемии более 10 ммоль/л (в Российских рекомендациях – более 11 ммоль/л) рекомендуется снижение уровня глюкозы крови дробным введением инсулина (Класс IV, GCP, ESO 2008). Гипогликемия менее 2,8 ммоль/л (в Российских рекомендациях <3,3 ммоль/л) устраняется путем медленного внутривенного введения 20-40 мл 40 % раствора глюкозы или инфузией 5 % раствора глюкозы (Класс I, уровень C). При гипертермии >37,5°C (>38°C в Российских рекомендациях) необходимо установить источник возможной инфекции и назначить антипиретики (парацетамол) в дополнение к физическим методам снижения температуры тела (Класс I, уровень C). Необходимо оценить функцию глотания у пациентов до первого кормления в соответствии с протоколом оценки дисфагии (Класс I, уровень B). Суточный калораж необходим на уровне 2000 ккал.

Специфическая терапия.

Основой ранней специфической помощи является ТЛТ. Внутривенное введение рекомбинантного активатора плазминогена (алтеплаза) в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимально 90 мг) рекомендуется пациентам с ишемическим инсультом при отсутствии противопоказаний в первые 4,5 часа от начала развития заболевания (Класс I, уровень C). При наличии показаний к системной ТЛТ необходимо ее проведение, даже если рассматривается вопрос о возможном эндоваскулярном лечении (Класс I, уровень A). Применение стент-ретриверов рекомендуется при наличии следующих условий (Класс I, уровень A):

- балл по модифицированной шкале Рэнкина 0 или 1 до развития инсульта;
- вероятная окклюзия ВСА или М1-сегмента СМА;
- не моложе 18 лет,
- балл по шкале инсульта NIHSS >5 баллов;
- балл по шкале ASPECTS ≥6;
- начало лечения в течение первых 6 часов от развития инсульта.

Механическая тромбэктомия рекомендована в период от 6 до 16 часов после появления симптомов отдельным пациентам с острым ишемическим инсультом в результате окклюзии крупных сосудов в бассейне сонной артерии, удовлетворяющим другим критериям включения пациентов в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) DAWN или DEFUSE 3 (класс I, уровень A), до 24 часов – только РКИ DAWN (класс II, уровень B).

Внутривенное введение tPA может быть использовано у пациентов с припадками в начале заболевания, если неврологический дефицит связан с острой церебральной ишемией (Класс IV, GCP, ESO 2008).

Рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг в течение от 24 до 48 часов от начала инсульта (Класс I, уровень A), перед ТЛТ АСК не назначается, после ТЛТ антитромботическая терапия может быть инициирована не ранее, чем через 24 часа (Класс II, уровень C). Польза применения клопидогрела в острейшем периоде инсульта не установлена (Класс IIb, уровень C). У пациентов со среднетяжелым инсультом, случившимся на приеме антикоагулянтов, следует прервать терапию оральными антикоагулянтами на 3-12 дней для мультидисциплинарной оценки инсульта и рисков кровотечений (Класс IIa, уровень C, ESC-AF, 2016). У пациентов с инсультом и ФП аспирин должен быть назначен до инициации или восстановления приема антикоагулянтов (Класс IIa, уровень B, ESC-AF, 2016). Инициация назначения ОАК после ишемического инсульта происходит на 3-12 сутки в зависимости от тяжести инсульта, оцененной по шкале NIH.

При злокачественном течении инсульта и развивающемся инфаркте мозга в бассейне СМА хирургическая декомпрессия рекомендуется в течение 48 часов после появления симптоматики у пациентов в возрасте до 60 лет (Класс I, уровень C). Вентрикулостомия или хирургическая декомпрессия может быть выполнена при больших инфарктах мозжечка, сдавливающих ствол мозга (Класс III, уровень C). Осмотр терапия для лечения повышенного внутричерепного давления также может быть использована (Класс III, уровень C).

Необходимо проводить профилактику тромбозов глубоких вен у пациентов с парезами и параличами (3 балла и менее в руке, 2 балла и менее в ноге), а также старше 40 лет, тромбозом болей в анамнезе, сепсисом, воспалительным заболеванием кишечника, злокачественных новообразованиях. Самый высокий класс доказательности принадлежит процедуре переменной пневмокомпрессии (класс I, уровень B, АНА 2018). Возможно назначение низких доз гепарина или низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах начиная со 2-х суток заболевания в сочетании с АСК, которое следует продолжать в течение всего периода обездвиженности (Класс II, уровень A, АНА 2018). Использование компрессионного трикотажа рекомендовано Российскими клиническими рекомендациями без указания класса рекомендации и не рекомендовано Европейскими рекомендациями ESO (обновление от 2016 г. с силой рекомендации «высокая-против» классом доказательности «средний») и рекомендациями АНА 2018 года («вред»).

Приведенные данные обследования и лечения касаются всех пациентов с ишемическим инсультом и ТИА, должны помочь неврологам выбирать правильную тактику. Учитывая растущий научный интерес, рекомендации будут обновляться при появлении соответствующей информации.

ТЕЗИСЫ

БИОМАРКЕРЫ АМИЛОИДОЗА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ализаде М.Р., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Лапина А.В., Гаврилов Г.В.,
Колмакова К.А., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) – заболевание, проявляющееся нарушением походки, когнитивных функций и дизурическими расстройствами, требующее хирургического лечения – вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ). Особую сложность в виду наличия когнитивных нарушений представляет дифференциация с болезнью Альцгеймера (БА) и другими вариантами деменций.

Цель исследования. Определение биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при синдроме Хакима-Адамса и болезни Альцгеймера, установление закономерности изменения показателей для повышения эффективности лечения.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 2 группы. Для определения биомаркеров ЦСЖ при синдроме Хакима-Адамса и дифференциации с БА было обследовано 24 пациента с диагнозом иНТГ и 26 с БА. Всем больным проводилась процедура диагностической люмбальной пункции по стандартной методике после комплексной оценки качества ходьбы и проведения нейропсихологического обследования. Оценка уровня белков в ЦСЖ осуществлялась при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Использовались планшеты на 96 проб для определения каждого из оцениваемых показателей: содержание бета-амилоида (Аβ-42), тау-протеина (ТАУ) и фосфорилированного тау-протеина (фТАУ).

Результаты и их обсуждение. Содержание Аβ-42 у пациентов с БА составило 398±170 пг/мл, ТАУ: 475±335 пг/мл, фТАУ: 33±29 пг/мл. У пациентов с иНТГ уровень Аβ-42: 628±216 пг/мл, ТАУ: 239±177 пг/мл, фТАУ: 9,5±11 пг/мл. У пациентов с БА наблюдалась характерная для данного заболевания картина, а именно, снижение уровня Аβ-42, повышение ТАУ- и фТАУ-протеинов. У пациентов с иНТГ было выявлено повышение уровня Аβ-42, более низкое содержание ТАУ- и фТАУ, по сравнению с пациентами с БА (p<0,05). Полученные значения Аβ-42 у пациентов с иНТГ соответствовали показателям исследуемых белков у здоровых лиц.

Выводы. Ликворологическая диагностика играет важную роль в деятельности невролога. Количественное определение Аβ-42, ТАУ и фТАУ упрощает дифференциальную диагностику БА и иНТГ и позволяет своевременно поставить диагноз. Исследование биомаркеров ЦСЖ может позволить прогнозировать эффективность планируемого ВПШ у пациентов с иНТГ. Таким образом, внедрение оценки белков в ликворе значительно упростит диагностику заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов, страдающих когнитивными нарушениями.

СОСУДИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ОСТРЕЙШЕЙ ФАЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Амелина И.П., Соловьева Э.Ю., Баранова О.А., Чеканов А.В.

РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. В основе церебральной ишемии ключевым звеном патогенеза является воспаление, носящее асептический характер. Актуальность проблемы острых НМК, сложность дифференциальной диагностики сосудистого поражения головного мозга в острейшем периоде делают перспективным изучение маркеров иммунной воспалительной реакции для разработки более быстрых методов его ранней диагностики.

Материалы и методы. В исследование включено 108 человек: 78 пациентов с впервые развившемся инфарктом головного мозга ($n=39$) и динамическим нарушением мозгового кровообращения (ТИА) ($n=39$) в острейшей фазе, в связи с чем были разделены на две основные группы; 30 человек – группа контроля (условно здоровые добровольцы). Больные с диагнозом «Инфаркт головного мозга» были разделены на четыре группы согласно классификации TOAST. Тяжесть состояния оценивалась в соответствии со шкалой тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS). Всем больным наряду с клиническим обследованием проводили оценку маркеров сосудистого воспаления ИФА-методом с использованием прибора Multiskan (D-димер, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин {NGAL}) и спектрофотометрическим методом с использованием реактивов фирмы «ПЕНАМ» (ИЛ-1, ФНО- α , протеин С, плазминоген, антиплазмин). Статистическая обработка проведена с помощью «STATISTICA» (StatSoft, USA) версия 6.

Результаты исследования. По TOAST лакунарный (49 %) был наиболее часто встречающимся подтипом инсульта, следующими были атеротромботический (26 %), кардиоэмболический (18 %) и другие инсульты (8 %). На основании шкалы NIHSS классифицировано 39 микроинсультов, 25 умеренных, 11 средней тяжести и 3 крайней степени тяжести. При определении содержания D-димера его уровень был достоверно выше у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с группой ТИА ($Me=130$ [LQ=30; UQ=550], $Me=50$ [LQ=23; UQ=128], $p=0,02$). Уровень D-димера у пациентов с острым ишемическим инсультом достоверно выше, чем в группе контроля ($Me=130$ [LQ=30; UQ=550], $Me=50$ [LQ=16; UQ=80], $p=0,04$), что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия, окислительном стрессе и воспалении. Однако, достоверного изменения величин D-димера между группой с ТИА и группой контроля не выявлено ($Me=50$ [LQ=23; UQ=128], $Me=50$ [LQ=16; UQ=80], $p=0,5$), указывая на обратимость патологического процесса у данной категории больных. При определении содержания NGAL его уровень был достоверно выше у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с группой ТИА ($Me=135$ [LQ=70; UQ=220], $Me=110$ [LQ=68; UQ=145], $p=0,04$). Уровень NGAL в обеих группах исследования выше референсных его значений (37–106 нг/мл), что отражает активацию нейтрофилов, прогрессирование окислительного стресса и наличие иммунного воспаления. Данные маркеров ИЛ-1, ФНО- α , протеина С, плазминогена, антиплазмينا, сопоставимы с данными контрольной группы ($p>0,05$), что, по-видимому, свидетельствует об отсроченности маркирования процесса воспаления, а не об отсутствии самой сосудистой воспалительной реакции.

Заключение. Уровень D-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) плазмы крови достоверно выше у пациентов с ИИ по сравнению с группой ТИА, что позволяет расценивать данные показатели в качестве диагностических маркеров ранней фазы острого нарушения мозгового кровообращения в острейшем периоде с целью проведения дифференциального диагноза между ИИ и ТИА у лиц с КТ-негативными данными инфаркта мозга в первые 48 часов.

ДИСФАГИЯ У СОСУДИСТЫХ БОЛЬНЫХ

Балашова И.Н.¹, Ванчакова Н.П.¹, Афанасьев В.В.², Баранцевич Е.Р.¹,
Пугачёва Е.Л.¹, Голиков К.В.³

¹ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ²СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
³ГМПБ №2, Санкт-Петербург

Введение. В клинической картине инсультов, ЧМТ дисфагия – одно из наиболее частых жизнеугрожающих осложнений. Осложнениями дисфагии являются аспирация, обструкция дыхательных путей, пневмонии, дисгидрии, недостаточность питания и др. Дисфагия может возникать в сочетании с речевыми и когнитивными нарушениями. Важным в восстановлении глотания и определении тактики ведения пациентов с первых дней от начала заболевания является адекватное питание пациентов с нейрогенной дисфагией.

Цель исследования. Изучить возможность фармакологической поддержки холина альфосцератом и комплексом янтарной кислоты восстановления функции глотания у больных, перенесших острый каротидный ишемический инсульт

ТЕЗИСЫ

Материалы и методы. Обследовано 80 больных с ОНМК а ЛСМА и в ПСМА, находящихся на стационарном лечении после ишемического инсульта в сочетании с дисфагией, речевыми и когнитивными нарушениями. Больные были рандомизированы в четыре группы. Первая была группой контроля. Фармакологическая поддержка к базовой терапии и логотерапии включала применение ХА (глиатилин; 2-я группа) по 14 мг/кг, КЯК (цитофлавин; 3-я группа) из расчета 0,5 мг/кг в пересчете на сукцинат и их комбинации (4-я группа). Динамика восстановления дисфагии проводилась по шкале МАСА. Методы логотерапии глотания включали выполнение упражнений (вначале - пассивно, затем – активно) для укрепления мышц речевого аппарата, восстановлению сенсорных нарушений глотания, стимуляции глоточного рефлекса, восстановлению глубины и продолжительности выдоха.

Результаты. ХА и КЯК оказывали действие: ХА преимущественно на контроль глотка и движения гортани (на 38 % выше по сравнению с контролем, $p=0,01$); КЯК – на смыкание голосовых связок (на 55 % выше контроля, $p<0,01$). Комбинированное лечение было эффективнее монотерапии ХА и КЯК: на 15 и 21 % соответственно ($p=0,01$) для показателя «контроль глотка», на 33 и 22 % соответственно для показателя «смыкание голосовых связок» ($p<0,01$), на 37 и 76 % для показателя «движение гортани» ($p=0,05$ и $p=0,01$ соответственно).

Заключение. При проведении логотерапии, базовой терапии и внутривенного назначения ХА оказывает преимущественное действие на показатель «движение гортани», а действие КЯК реализуется в отношении показателя «смыкание голосовых связок». Комбинированная фармакотерапия восстанавливает показатели контроля глотка, смыкание голосовых связок и движение гортани эффективнее в 2,2, в 1,7 и 1,6 раза соответственно по сравнению с больными группы контроля.

ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОТРАВЛЕНИЕМ ГАММА-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ ПРЕКУРСОРАМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ

Баталова У.К., Синенченко А.Г.

НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Изучение вопросов, связанных с нарушением когнитивных функций у больных, перенесших постинтоксикационный делирий, является крайне актуальным. Гамма-гидроксимасляная кислота (ГОМК) и ее прекурсоры относятся к современным веществам с наркотическим действием, систематическое употребление которых приводит к тяжелым формам абстинентного синдрома с делирием.

Цель исследования состояла в оценке когнитивных нарушений у больных с отравлением ГОМК и ее прекурсорами, перенесших постинтоксикационный делирий. Проведено изучение 23 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст составил $27,8\pm 1,2$ лет) госпитализированных в центр лечения острых травм многопрофильного стационара с отравлением ГОМК и ее прекурсорами. Исследование психических функций проводилось с использованием диагностической шкалы MMSE в период редукции делириозной симптоматики (на 5-е, 7-е, 9-е сутки лечения).

По данным проведенного исследования установлено, что на 5-е сутки госпитализации, выраженные нарушения когнитивных функций у больных, перенесших постинтоксикационный делирий, диагностировались – в 95,4 % (20) случаев, умеренные – 4,6 % (3) случаев. В неврологическом статусе преобладали пространственная дезориентировка, нарушения произвольных и целенаправленных действий, модально-специфические нарушения памяти, амнестическая афазия. Общий показатель по шкале MMSE составил $6,5\pm 1,1$ баллов. На 7-е сутки восстановление когнитивных функций отмечалось – до $18,7\pm 1,3$ баллов ($p=0,00$), на 9-е – до $23,5\pm 1,3$ баллов ($p=0,00$).

Таким образом, максимально выраженные нарушения когнитивных функций наблюдаются у больных впервые сутки после редукции делириозной симптоматики. Данные необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных с отравлением ГОМК и ее прекурсорами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЯМИ

Бобрик Ю.В., Волкова Н.С., Абибулаев С.А.

МА им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь

Введение. Исследования по диагностике, профилактике и лечению дорсалгий являются одними из приоритетных направлений в мировой медицинской практике. По данным эпидемиологических исследований, 33 % обследуемых трудоспособного возраста чувствовали боль в спине в момент исследования, 65 % в течение последнего года, 84 % респондентов страдали от боли в спине хотя бы один раз в жизни, а 60 % населения развитых стран

страдает болью в спине длительностью до 3-х дней и более. Причиной, обуславливающей до 90 % всех случаев боли в спине, являются дегенеративные изменения позвоночника (остеохондроз позвоночника с неврологическими проявлениями) – вертеброгенные радикулопатии, дорсалгии, торакалгии, люмбагии, люмбоишиалгии. Уже в возрасте 20-29 лет дегенеративные изменения в позвоночнике имеются у 57 % людей. Их частота быстро увеличивается с возрастом, достигая 97 % в 40-49 лет, а у обследованных старше 60 лет – 100 %.

Цель исследования: повышение эффективности восстановительной терапии пациентов с вертеброгенными радикулопатиями за счет использования в комплексной реабилитации транскраниальной электростимуляции.

Материалы и методы. В произведенном анализе литературы, больные пояснично-крестцовыми вертеброгенными радикулопатиями были разделены на 2 группы – основную (ОГ) и контрольную (КГ), сопоставимые по возрасту, полу и клиническим проявлениям заболевания. Все пациенты получали базисную терапию, включающую лекарственные препараты, ЛФК. Пациентам ОГ дополнительно к базовому лечению проводили курс транскраниальной электростимуляции. До начала и после окончания лечения всем пациентам проводили вертеброневрологическое исследование, определение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также измерение температуры поверхности кожи спины и нижних конечностей методом дистанционной инфракрасной термографии. Для оценки тревожности у больных был использован опросник Спилбергера-Ханина.

Результаты и их обсуждение. Результат лечения в виде регресса двигательных, чувствительных и рефлекторных нарушений был отмечен у 75,7 % больных ОГ и 58,3 % пациентов КГ. По данным термографического исследования среди пациентов ОГ снижение локальной гипертермии в зоне поражённого сегмента позвоночника, свидетельствующее об уменьшении асептического воспаления, происходило в существенно большей мере и составляло $1,46 \pm 0,07^\circ\text{C}$ по сравнению с группой контроля, где данный показатель достигал $0,91 \pm 0,04^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$). Проводимый комплекс лечебных мероприятий также способствовал сокращению разницы температур в проекции зон автономной иннервации компримированного корешка, которое было более выраженное в ОГ. К концу курса лечения у пациентов ОГ отмечено достоверное более значительное снижение значений показателя боли по ВАШ с $5,96 \pm 1,25$ см до $3,21 \pm 0,43$ см ($p < 0,05$). По данным опросника Спилбергера-Ханина у больных ОГ происходило более выраженное снижение уровня как личностной (с $36,86 \pm 4,08$ до $29,9 \pm 2,03$ Ед), так и реактивной (с $36,95 \pm 4,33$ до $28,45 \pm 2,24$ Ед ($p < 0,05$)) тревожности, чем у пациентов КГ.

Заключение. Выявлено, что включение физиотерапевтических процедур транскраниальной стимуляции в лечебный комплекс повышает эффективность восстановительной терапии пациентов с вертеброгенными радикулопатиями: оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, состояние локальной гемодинамики и микроциркуляции, а также психоэмоциональное состояние больных.

ФРАГМЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ И ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Васильева И.Н.¹, Беспалов В.Г.¹, Вознюк И.А.^{2,3}

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ²НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, ³ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Инсульт – фенотипически разнообразное заболевание: большинство инсультов являются результатом свертывания кровеносных сосудов и отрезания кровотока в части мозга, остальные инсульты связаны с кровоизлиянием. Окислительный стресс и связанное с ним окислительное повреждение являются основными причинами гибели клеток во время ишемии. После ишемии реперфузия может вызывать последовательную цепь патофизиологических каскадов, которые, в свою очередь, вызывают апоптическую или некротическую клеток гибель, приводящую к выделению ДНК в циркуляцию.

Цель исследования – оценить низкомолекулярные фрагменты ДНК как возможный прогностический биомаркер при остром ишемическом и геморрагическом инсульте.

Методы. Обследованы пациенты с острым инсультом (n=54) в возрасте 46-50 лет, у 5 из них был диагностирован геморрагический инсульт, а у 46 – ишемический инсульт, и контрольные субъекты (n=23) в возрасте 34-73 лет, которые были разделены на 3 возрастные группы: 34-44 года (n=7), 46-67 лет, что соответствует возрасту пациентов (n=6) и 60-74 года (n=4). У всех участников не было клинических признаков предшествующего инсульта. После венепункции 3 мл крови были собраны в пробирки Vacutainer, содержащие ЭДТА. У пациентов с ишемическим инсультом (n=42) была собрана спинномозговая жидкость. Образцы ДНК были выделены из плазмы и спинномозговой жидкости депротеинизацией фенолом, проанализированы с помощью градиентного полиакриламидного электрофореза и количественно определены спектрофотометрически.

Результаты. В плазме 17 здоровых доноров уровни фрагментов низкомолекулярной ДНК (фнДНК) составляли $30,2 \pm 6,6$ нг/мл. Однако в группе 6 доноров, соответствующих возрасту пациентов с инсультом (36-67 лет), уровни фнДНК составили $20,16 \pm 7,70$ нг/мл (различия недостоверны).

ТЕЗИСЫ

При геморрагическом инсульте уровни фнДНК были значительно выше, чем в контроле, достигая $72,8 \pm 17,6$ нг/мл через 3 ч и $61,8 \pm 16,5$ нг/мл через 6 ч ($p < 0,015$), снижаясь после 24 ч до $28,0 \pm 6,9$ нг/мл и падали до исходного уровня через 48 ч и до 72 ч. В случае ишемического инсульта значимые концентрации фвДНК в плазме были обнаружены уже через 3 ч после начала инсульта, когда они были $40,2 \pm 7,8$ нг/мл, более чем в два раза выше, чем у здоровых контролей, после чего наблюдалось значительное увеличение до $50,2 \pm 5,1$ нг/мл через 24 ч и $54,7 \pm 10,1$ нг/мл через 48 ч ($p < 0,02$). В течение следующих 72 ч эти уровни постепенно возвращаются к исходному значению.

У пациентов с ишемическим инсультом обнаруживаемые количества фнДНК были также обнаружены в образцах спинномозговой жидкости, собранных приблизительно через 24 часа после начала инсульта ($71,9 \pm 16,9$ нг/мл), в то время как образцы, собранные в более ранние или в более поздние моменты времени, не содержали значимых количеств фнДНК.

Обсуждение. Два распространенных типа инсульта, связанных с ишемией и геморрагией, отличаются временной динамикой накопления фнДНК. При геморрагии первоначальное повышение уровней фнДНК, скорее всего, отражает степень повреждения ткани, в то время как у пациентов с ишемией уровни фнДНК увеличиваются параллельно с повреждением, вызванным гипоксией и последующей компенсаторной реперфузией.

Повышение уровней циркулирующей ДНК при инсульте было отмечено ранее, настоящее исследование отличается определением фнДНК, высвобождаемая из клеток, погибающих в результате апоптоза, а не некроза.

Заключение. Полученные данные определяют оптимальные интервалы оценки с максимальной дифференцирующей силой для исходов инсульта: 24-48 часов после ишемии и как можно ближе к моменту госпитализации для геморрагии. Данные также указывают на роль апоптоза в формировании ишемического очага.

ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЯСНОЙ ИЗВИЛИНЕ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ И СПЕКТРОСКОПИИ

Воробьев С.В.¹, Соколов А.В.², Фокин В.А.²

¹СПбГПМУ, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Частота встречаемости черепно-мозговой травмы (ЧМТ) во всем мире чрезвычайно высока. Этот факт, наряду с тем, что она способна оказывать существенное негативное влияние на возможности бытовой адаптации и жизнедеятельность пострадавших в целом, определяет ее в разряд наиболее актуальных нозологических форм современной клинической медицины. Среди последствий ЧМТ, способствующих устойчивому снижению качества жизни и инвалидизации, выделяют когнитивные нарушения. В клинической картине последних одно из ведущих мест занимают нейродинамические и регуляторные расстройства. Однако механизм их возникновения, при отсутствии травматических повреждений в областях, отвечающих за реализацию этих компонентов высших корковых функций исследован не в полной мере.

С целью уточнения патогенеза возникновения когнитивных нарушений у больных, перенесших ЧМТ нами проведено комплексное МР-обследование, включавшее морфометрию (МР-морфометрия) и магнитно-резонансную спектроскопию (МРС). Исследование выполнялось на МР-томографе «Symphony» («Siemens», Германия) с магнитного индукцией 1,5 Тесла. Основную группу составили 19 больных с перенесенной тяжелой ЧМТ в возрасте от 20 до 45 лет с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Группа сравнения состояла из 20 практически здоровых лиц в возрасте от 22 до 36 лет. Была использована многовоксельная водородная МРС головного мозга. Изучено содержание NAA, Cho, Cr, Lac, Ins, Glx, а также их соотношение к Cr. В качестве «зоны интереса выбрана поясная извилина, что обусловлено ее активным участием в реализации механизмов памяти и внимания, а также участия в организации взаимодействия между отдельными областями головного мозга. При проведении МР-морфометрии постпроцессинговая обработка исходных данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL) в программной среде MATLAB v. 7.0 (MathWorks Inc., Sherborn, MA). Подсчетом объемов в см³ производился в программе MRICroN.

При проведении МР-морфометрии установлено достоверное уменьшение объема передней части поясной извилины у больных, перенесших тяжелую ЧМТ. Так в основной группе данный показатель составил $18,3 \pm 0,97$ см³, а в группе контроля – $19,1 \pm 0,3$ см³ ($p < 0,05$). МРС позволила установить существенные изменения метаболизма у больных с посттравматическими когнитивными нарушениями, которые проявлялись достоверным снижением содержания N-ацетиласпартата, Cr и Glx, повышением концентрация Lac. Данные изменения, отмечены преимущественно в переднем и среднем отделах поясной извилины.

Таким образом, выявленные нами изменения уровня отдельных соединений в поясной извилине у больных с перенесенной тяжелой ЧМТ говорят о наличии многовекторных нарушений метаболизма, сочетающихся с развитием атрофического процесса и вносят несомненный вклад в формирование клинической картины посттравматических когнитивных нарушений.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КОГНИТИВНОГО ОТВЕТА НА ЗРИТЕЛЬНЫЙ СТИМУЛ У ПАЦИЕНТОВ С АМНЕСТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПО ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Воробьев С.В.¹, Соколов А.В.², Фокин В.А.²

¹СПбГПМУ, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Когнитивные расстройства относятся к числу наиболее актуальных проблем современной медицины, и входят в разряд основных причин дезадаптации и инвалидизации больных. Среди достаточного разнообразия нозологических форм, способных вызывать расстройства высших корковых функций, первое место традиционно занимает болезнь Альцгеймера. В настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза данного заболевания, его диагностики и лечения. Однако, в понимании отдельных механизмов его развития, особенно на ранних этапах, остается множество белых пятен. Это положение предопределяет необходимость исследования изменений, происходящих на додементной стадии.

Нами, с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), проведено изучение изменения активаций в головном мозге пациентов с амнестическим вариантом умеренных когнитивных нарушений (аУКН) при предъявлении стимульного материала, направленного на зрительное запоминание. При этом основную группу составил 21 пациент с аУКН (16 мужчин и 5 женщин) в возрастном диапазоне от 61 года до 82 лет. Диагноз был установлен на основании предшествующего комплексного обследования, включавшего в себя клинические, нейропсихологические, лабораторно-инструментальные методы и проведение структурной МРТ. В группу сравнения вошли 20 практически здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 22 до 36 лет. фМРТ, выполнялась на МР-томографе «Symphony» («Siemens», Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Для исследования была разработана специальная амнестическая парадигма, представляющая собой блоки картинок для зрительного запоминания. Для получения изображения использовали методику эхопланарной томографии. Этапы постпроцессинговой обработки данных были выполнены посредством Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL) в программной среде MATLAB v. 7.0 (MathWorks Inc., Sherborn, MA).

Было установлено, что для пациентов с аУКН наибольшие изменения наблюдаются в пределах височной доли, поясной извилине, базальных ганглиях и, в меньшей степени, лобной доле. При этом уменьшение количества активаций и их перераспределение по сравнению с группой контроля отмечается в зонах, отвечающих за организацию зрительной памяти, комплексное восприятие сложных зрительных стимулов (фузиформная, верхняя и нижняя височные извилины, парагиппокампальная извилина), а также функциональную взаимосвязь между различными отделами головного мозга (базальные ганглии, поясная извилина).

Таким образом, с помощью фМРТ удалось установить области, в которых наблюдается снижение функциональной активности уже на ранних стадиях болезни Альцгеймера, что безусловно увеличивает наше понимание механизмов формирования отдельных симптомов и способствует оптимизации диагностического алгоритма.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Головкин В.И., Гулак Д.А., Давыдова Н.И., Калашникова А.А.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение. Одним из маркеров диабетической энцефалопатии (ДбЭ) рассматриваются когнитивные нарушения (КН), в качестве патогенетических факторов которых изучается влияние гипергликемии на гибель кортикальных нейронов и нейронов гиппокампа и нарушение обмена амилоида.

Цель работы. Определение возможности адгезии бета-амилоида на поверхности моноцитов периферической крови методом проточной цитометрии для уточнения особенностей патогенеза диабетической энцефалопатии.

Материал и методы. Обследовано 22 больных, разделённых на три группы: 5 больных (1 гр.) ДбЭ в возрасте $62,4 \pm 3,14$ лет, 9 больных (2 гр.) ДбЭ в возрасте $84,6 \pm 4,48$ лет, 8 больных (3 гр.) дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) в возрасте $83,6 \pm 4,74$ года. Реакция мононуклеаров на нагрузку бета-амилоидным пептидом визуализировалась в цитофлуориметре. Использовались моноклональные антитела CD14 PE. Рассчитывали плотность экспрессии FAV фрагмента бета-амилоида на моноцитах.

Результаты исследования. Экспрессия амилоида на моноцитах распределялась следующим образом: 1 гр. – $5,7 \pm 2,2$ у.е., 2 гр. – $15,7 \pm 3,8$, 3 гр. – $9,0 \pm 3,0$. Достоверность результатов: 1-2 группа $t = 5,99$; $p < 0,05$; 2-3 группа

$t=3,99$; $p < 0,05$. Таким образом, несмотря на зависимость экспрессии амилоида от возраста больных и, естественно, от длительности заболевания (в данном случае интенсивности гликирования белков), что можно расценивать и как признак старческого амилоидоза, но достоверность различий между больными ДЭ и ДбЭ одного возраста всё-таки обращает внимание на существенный вклад гипергликемии в процесс конформации белков (в данном случае токсичность бета-амилоида в деле нарастания когнитивных нарушений, характерных для ДбЭ, а не для ДЭ).

Заключение. Иммунологическая реакция адгезии амилоида на моноцитах, нагруженных моноклональными CD14 PE антителами с флуориметрической регистрацией может быть использована для изучения амилоидной составляющей патогенеза диабетической энцефалопатии.

ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ СТЕНТИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Голохвастов С.Ю.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Одинак М.М.¹, Свистов Д.В.¹,
Савелло А.В.^{1,2}, Цыган Н.В.^{1,3}, Мирная Д.А.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,

³НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Цереброваскулярные заболевания являются актуальной медико-социальной проблемой вследствие их высокой распространенности, тяжести осложнений и смертности. В 20 % случаев причиной развития ишемического инсульта является стеноокклюзирующее поражение сонных артерий. В настоящее время успешно применяются в практике методы хирургического лечения стенозов сонных артерий – каротидная эндартерэктомия и стентирование сонных артерий (ССА), – продемонстрировавшие в рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность на основе оценки преимущественно ближайших клинических исходов, отдаленные же исходы реконструктивных операций на сонных артериях изучались не столь детально.

Целью исследования явилось изучение отдаленных неблагоприятных клинико-инструментальных исходов ССА, выполнявшегося в качестве метода первичной или вторичной профилактики ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 38 пациентов, средний возраст $65,1 \pm 6,3$ лет, с асимптомными ($n=6$, 16 %) или симптомными ($n=32$, 84 %) каротидными стенозами, которым в срок от 1 года и более до момента исследования выполнялось ССА, не имевшее осложнений в интраоперационном, раннем и позднем послеоперационном периодах.

Результаты. В отдаленном послеоперационном периоде ни у одного пациента не развилось новых сосудистых событий. При оценке когнитивных функций у всех обследованных нами пациентов была выявлена дисфункция разной степени выраженности (балл по MoCA составил от 6 до 25 баллов, по FAB – от 6 до 15 баллов). По анамнестическим данным, 13 пациентов до реконструктивной операции предъявляли жалобы на субъективное снижение памяти. Однако статистически значимой разницы в частоте развития когнитивной и регуляторной дисфункции у пациентов, имевших ранее жалобы на субъективное снижение памяти и не имевших таких жалоб, а также у пациентов с асимптомными или симптомными стенозами, нами не выявлено, что косвенно свидетельствует о том, что возраст и совокупность сопутствующих факторов риска, а не факт оперативного вмешательства являются определяющими в представленности когнитивных нарушений у обследованных нами пациентов. При оценке результатов дуплексного сканирования выявлено, что проходимость стентированных артерий была сохранена у всех обследованных нами пациентов, при этом у 6 (16 %) пациентов диагностированы гемодинамически значимые ипсилатеральные рестенозы 52-70 %. У 32 пациентов рестенозов в месте постановки стента не диагностировано, признаков нарушения проходимости прооперированной артерии не выявлено. У 14 пациентов диагностирован стеноз другой локализации: контрлатерально оперируемой артерии степенью 20-53 %. Также у 4 пациентов впервые выявлена окклюзия контрлатеральной внутренней сонной артерии.

Обсуждение. Таким образом, на основании проведенного комплексного анализа, неблагоприятными клинико-инструментальными исходами ССА, как метода первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, в отдаленном послеоперационном периоде являются: гемодинамически значимый ипсилатеральный рестеноз, окклюзия контрлатеральной внутренней сонной артерии, когнитивные нарушения.

Полученные данные целесообразно использовать для определения тактики ведения пациентов с каротидными стенозами как в пред-, так и в послеоперационном периодах, а также объема и кратности мероприятий динамического наблюдения.

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

Голохвастов С.Ю.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Цыган Н.В.^{1,3},
Мирная Д.А.¹, Одинак М.М.¹, Ерофеев А.А.¹

¹ВМЕДА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,

³НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Атеросклеротические каротидные стенозы 50-99 % являются причиной атеротромботических инсультов – примерно 20 % всех ишемических инсультов. В настоящее время успешно применяются хирургические методы лечения каротидных стенозов – каротидная эндартерэктомия (КЭ) и стентирование сонной артерии. КЭ является «золотым стандартом» реконструктивных операций на сонных артериях, что доказано результатами рандомизированных клинических исследований ECST, NASCET, ACAS, ACST-1, ACT-1, CREST. При этом периоперационные осложнения и ближайшие клинические исходы изучены детально, а отдаленные исходы КЭ изучались в меньшей степени.

Выявление отдаленных неблагоприятных клинико-инструментальных исходов КЭ, выполнявшейся в качестве метода первичной или вторичной профилактики ишемического инсульта, явилось целью нашего исследования. С использованием методов клинической и инструментальной диагностики нами обследовано 42 пациента, средний возраст 68,4±9,7 лет, с асимптомными (n=18, 43 %) или симптомными (n=24, 57 %) каротидными стенозами, которым в срок от 1 года и более до момента исследования выполнялась КЭ, не сопровождавшаяся осложнениями в интраоперационном, раннем и позднем послеоперационном периодах.

В отдаленном послеоперационном периоде у 4 (10 %) пациентов с фоновым симптомным каротидным стенозом развились новые сосудистые события: острый инфаркт миокарда (n=2, 5 %) и ишемический инсульт в бассейне прооперированной артерии (n=2, 5 %). У пациентов с асимптомными стенозами новых сосудистых эпизодов не наблюдалось. При оценке когнитивных функций у 40 обследованных нами пациентов была выявлена когнитивная дисфункция разной степени выраженности (балл по MoCA составил от 2 до 25, балл по FAB составил от 3 до 15). Анамнестически 18 (43 %) пациентов до КЭ жаловались на снижение памяти. Статистически значимой разницы в частоте развития когнитивной дисфункции у пациентов, имевших ранее жалобы на субъективное снижение памяти и не имевших таких жалоб, а также у пациентов с асимптомными или симптомными стенозами нами не выявлено, что косвенно свидетельствует о том, что возраст, совокупность имеющихся сопутствующих факторов риска, и, по-видимому, ранее запущенный процесс нейродегенерации, являются определяющими в представленности когнитивных нарушений у обследованных нами пациентов. При оценке результатов дуплексного сканирования проходимость прооперированных артерий была сохранена у всех обследованных нами пациентов, при этом у 12 пациентов диагностированы ипсилатеральные рестенозы 20-70 %, из них у 6 – гемодинамически значимые. У 18 пациентов диагностирован контрлатеральный каротидный стеноз 20-63 %. У 10 пациентов впервые выявлена окклюзия контрлатеральной внутренней сонной артерии.

Таким образом, на основании проведенного комплексного анализа, отдаленными неблагоприятными клинико-инструментальными исходами КЭ явились: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, гемодинамически значимый ипсилатеральный рестеноз, гемодинамически значимый стеноз или окклюзия контрлатеральной внутренней сонной артерии, когнитивные нарушения. Знание отдаленных неблагоприятных исходов КЭ, выявление их предикторов, персонализированная оценка сосудистых факторов риска ведут к правильности выбираемых методов и повышению эффективности мероприятий первичной и вторичной профилактики инсульта.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Голохвастов С.Ю.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Цыган Н.В.^{1,3}, Одинак М.М.¹,
Андреев Р.В.¹, Коломенцев С.В.¹, Скиба Я.Б.¹

¹ВМЕДА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Ишемический инсульт (ИИ), несмотря на совершенствование методов лечения и системы оказания медицинской помощи, остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации как в Российской Федерации, так и во всем мире. Атеросклеротическое стеноокклюзирующее поражение артерий дуги аорты, особенно бифуркации общей сонной артерии, является главной причиной атеротромботических инсультов, вызывая примерно 20 % ИИ. Из 12 миллионов развивающихся ежегодно во всем мире ИИ 80 % дебютируют без предшествующей симптоматики, подчеркивая необходимость превентивного выявления, обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми рисками. В РФ госпитальная летальность при ИИ колеблется от 15,4 % до 16,8 %, а у выживших остается высокий риск развития повторного сердечно-сосудистого события, такого как

ТЕЗИСЫ

инфаркт миокарда и повторный инсульт, и смерти. Суммарный риск повторного инсульта в первые два года после перенесенного эпизода составляет 4-14 %, причем, в течение первого месяца повторный ИИ развивается у 2-3 % выживших, в первый год – у 10-16 %, далее – не менее 5 % ежегодно. Более часто повторные инсульты развиваются при атеротромбозе. Таким образом, наряду с задачами по снижению смертности в остром периоде ИИ и уменьшению степени инвалидизации у выживших и повышению степени их социальной адаптации, первичная профилактика у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и вторичная профилактика у пациентов перенесших ИИ представляются важными и актуальными проблемами современной медицины и ангионеврологии.

В последнее время опубликовано множество обзоров и рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике или специфическим аспектам помощи при инсульте. Однако ряд вопросов ведения больных с инсультом остается дискуссионным, не имеет единой точки зрения среди неврологов и смежных специалистов, многие методы медицинских вмешательств основываются на локальной практике и не подкреплены данными клинических рандомизированных клинических исследований.

На основе изучения, анализа и систематизации действующих международных и национальных руководств и клинических рекомендаций можно выделить следующие основные направления первичной и вторичной профилактики атеротромботического инсульта: выявление лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, оценка у них суммарного сердечно-сосудистого риска и индивидуализированный подбор мероприятий по их коррекции; пропаганда здорового образа жизни, контроль психосоциальных факторов; коррекция сидячего образа жизни и повышение физической активности; отказ от курения и злоупотребления алкоголем; здоровое питание и контроль массы тела; выявление, контроль и коррекция дислипидемии; выявление, контроль и коррекция нарушений углеводного обмена; выявление, контроль и коррекция артериальной гипертензии; анти тромботическая терапия; хирургическое лечение асимптомных и симптомных каротидных стенозов; выявление и коррекция других патологических состояний, предрасполагающих к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Стоит отметить, что многие аспекты первичной и вторичной профилактики атеротромботического инсульта не являются специфичными и применимы для других подтипов ИИ, а также других сердечно-сосудистых заболеваний.

КОГЕРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ С ПАРЦИАЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ

Горбатенкова О.В., Шамова Н.С.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Целью исследования являлся поиск источников патологической активности головного мозга у больных эпилепсией с парциальными приступами. Группа больных состояла из 12 человек с симптоматической и криптогенной височной эпилепсией с парциальными приступами, проходивших стационарное лечение или амбулаторное обследование в клиниках нервных болезней и психиатрии ВМедА.

Возраст больных от 3 до 48 лет. МРТ-томография была выполнена всем пациентам.

Запись ЭЭГ и последующая обработка проводились на 24-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Энцефалан-131-03» (Таганрог), с соблюдением требований, предъявляемым к современной компьютерной электроэнцефалографии. Обработка ЭЭГ проводилась посредством визуального анализа и анализа когерентности.

В группу больных с височной эпилепсией вошло 5 человек с симптоматической природой заболевания (артериовенозная мальформация, склероз гиппокампа, нейроэпителиома, кисты) и 7 человек с криптогенными формами. У пациентов наблюдались психомоторные приступы, слуховые и обонятельные галлюцинации, дисмнестические и вегетативно-висцеральные пароксизмы. Длительность заболевания от 3-х до 9 лет.

Данные, регистрируемые на электроэнцефалограмме в группе больных с симптоматической и криптогенной височной эпилепсией, были достаточно разнородными. В 65 % случаев отмечались ритмические тета-, реже дельта-колебания, преобладающие в лобно-височных областях и имеющие билатерально синхронный характер с тенденцией к образованию генерализованных пароксизмов без выраженной латерализации. У 7 % регистрировались генерализованные пароксизмы пик-волна, преобладающие по амплитуде в лобно-височных областях на фоне общей дизритмии биоэлектрической активности головного мозга. У 28 % встречались локальные изменения в виде медленной активности или эпилептической активности (острые волны, спайки, полиспайки, комплексы острая-медленная волна) в соответствующей зоне поражения.

Данные когерентного анализа продемонстрировали усиление взаимосвязи по медленноволновым составляющим спектра ритмов ЭЭГ с признаками отчетливой латерализации соответствующей стороне поражения и усиление межцентральных связей в лобно-височной области одноименного полушария, что позволяет предположить усиление таламо-кортикальных влияний.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ СОЗНАНИЯ

Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Еремкина Ю.А.

СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Введение. Пароксизмальные расстройства сознания у детей отличаются большим разнообразием клинических и электрофизиологических проявлений. Это осложняет их дифференциальную диагностику, что в свою очередь приводит к неправильной постановке диагноза и некорректному назначению противоэпилептических препаратов детям с неэпилептическими расстройствами сознания.

Целью исследования является оценка эффективности комплексного обследования детей с пароксизмальными расстройствами сознания.

Материалы и методы. На кафедре нервных болезней СПбГПМУ (Центр диагностики и лечения эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей) обследованы 78 детей в возрасте от 8 до 18 лет, которые направлялись неврологами с целью уточнения диагноза, характера пароксизмального расстройства сознания, уточнения формы эпилепсии, подбора адекватного лечения со следующими диагнозами.

Результаты и их обсуждение. Подавляющее число больных (57,69 %) направлялись с диагнозом «эпилепсия?». Значительную группу составляли больные с подозрением на неэпилептический характер пароксизмов (15,38 %). Вызывал сомнение диагноз и других больных.

Комплексное обследование больных детей, включавшее изучение анамнеза заболевания, оценку неврологического и соматического статусов, изучение типов приступов и формы заболевания, позволило установить, что все дети имели эпилептические пароксизмы

У 13 (16,67 %) детей установлен диагноз «генерализованная генетическая и фокальная генетическая эпилепсия», у 23 (29,49 %) – «генерализованная структурная генетическая эпилепсия, у 24 (30,77 %) – «фокальная структурная височная эпилепсия (с вторичной генерализацией и без нее)», у 18 (23,08 %) детей – «прочие структурные фокальные эпилепсии (лобные, затылочные, теменные – с вторичной генерализацией и без нее)».

Заключение. Таким образом, у поступавших детей ошибочным оказался диагноз в 21,79 % случаев, диагноз совпадал только у 20,51 % детей. Диагноз уточнен в большинстве случаев – 57,69 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Касумов В.Р., Кабанов А.Ю.

СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить результаты неврологического статуса у больных с посттравматической эпилепсией.

Материалы и методы. У 96 больных, получивших в различном возрасте тяжелую черепно-мозговую травму, проводилось исследование неврологического статуса, при котором изучалась функция черепных нервов, наличие агнозии и апраксии, снижение интеллекта, наличие нистагма, нарушение двигательных функций, отсутствие глубоких, поверхностных, патологических и защитных рефлексов, наличие патологических синкинезий и контрактур, нарушение координаторных проб, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности, наличие менингеальных знаков, нарушение речи, снижение зрения, наличие ЛОР-патологии и психических нарушений. Все нарушения неврологического статуса определялись как у всех больных, так и в группах больных мужского и женского пола.

Результаты и их обсуждение. С поражением черепных нервов выявлено 14 (14,58 %) больных, из которых мужского пола 11 (11,46 %) больных, женского пола 3 (3,125 %) больных. Отмечено поражение 7 (58,33 %) черепных нервов: обонятельного, зрительного, глазодвигательного, тройничного, лицевого, преддверно-улиткового, подъязычного. Поражение трех черепных нервов установлено у 1 (7,14 %) больного, двух – у 6 (42,86 %) больных, одного черепного нерва – у 7 (50 %) больных. Соматические заболевания обнаружены у 71 (73,96 %) больного, в том числе у 49 (69,01 %) больных мужского пола и 22 (30,99 %) больных женского пола. Исследование гностических функций у больных показало наличие агнозии только у 4 (4,17 %) больных. Наличие апраксии установлено у 5 больных. Снижение интеллекта обнаружено у 22 больных, среди которых 17 (25 %) мужского пола и 5 (17,86 %) женского пола. Нистагм глазных яблок выявлен у 13 больных. При исследовании двигательных функций у больных анализировались показатели, определяющие объем движений, силу мышц, мышечный тонус и наличие атрофии мышц. Двигательные функции оказались нарушенными у 17 (17,71 %) больных, среди которых 13 (13,54 %) больных мужского пола и 4 (4,17 %) женского пола. Нарушения в объеме движений выявлены у 13 (13,54 %) больных. Нарушения силы мышц установлены у 16 (16,67 %) больных. Мышечный тонус не соответствовал норме у 12 (12,5 %) больных. Атрофия мышц наблюдалась только у 2 (2,08 %) больных мужского пола. Рефлекторные нарушения выявлены у 20 (20,83 %)

больных. Глубокие рефлексы оказались повышенными у 16 (16,67 %) больных. Патологические рефлексы выявлены у 14 (14,58 %) больных. Наличие патологических синкинезий обнаружено только у 1 (1,04 %) больного. При исследовании наличия контрактур установлено, что они имеются у 4 (4,17 %) больных. Исследование координаторных проб установило, что они нарушены у 10 (10,42 %) больных. Нарушение чувствительности выявлено у 6 (6,25 %) больных. Менингеальные знаки обнаружены у 1 (1,04 %) больного. Нарушения устной речи выявлены у 9 (9,375 %) больных, из которых 6 (66,67 %) больных мужского пола, 3 (33,33 %) больных женского пола. Они связаны с фонационным (внешним) оформлением высказывания – нарушением произносительной стороны речи и структурно-семантическим (внутренним) оформлением высказывания – системными или полиморфными нарушениями речи. Нарушение (снижение) зрения выявлено у большей части больных – 77 (80,21 %), из которых 50 (%) мужского пола и 27 (%) женского пола. ЛОР-патология обнаружена у 60 (62,5 %) больных, включая 40 (41,67 %) больных мужского пола и 20 (20,83 %) больных женского пола. Психические нарушения выявлены у 27 (28,125 %) больных, в том числе у 16 (16,67 %) больных мужского пола и 11 (11,46 %) больных женского пола.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Касумов В.Р., Кабанов А.Ю.

СПбГПМУ, Санкт-Петербург

Введение: черепно-мозговая травма является причиной 20 % симптоматических и 5 % всех эпилепсий. В России черепно-мозговая травма – основная причина локализационно-обусловленных эпилепсий у взрослых. Посттравматическая эпилепсия – одно из поздних и наиболее серьезных осложнений ЧМТ.

Цель исследования: оценить характер эпилептических приступов у взрослых больных с посттравматической эпилепсией.

Материалы и методы: в период с 2015 по 2018 год в обследовано 96 больных с посттравматической эпилепсией, получивших в различном возрасте тяжелую черепно-мозговую травму. Среди больных 68 (70,83 %) лиц мужского и 28 (29,17 %) лиц женского пола, так что число больных мужского пола достоверно превышало число больных женского пола ($p_{\text{ТМФ}} = 4,76 \cdot 10^{-9}$).

Результаты и их обсуждение: эпилептические приступы наблюдались у всех больных: у 8 (8,33 %) из них они имелись до получения травмы, у 79 (82,29 %) – возникли после получения травмы до госпитализации, у 9 (9,375 %) – во время нахождения в стационаре.

Статистический анализ показал, что различие в длительности времени между получением травм и появлением у больных приступов не является значимым. После получения травмы 20 (25,32 %) больных госпитализированы в период от 2 до 10 лет, 23 (29,11 %) больных – в период от 11 до 29 лет. 25 (31,65 %) больных – в период от 21 до 30 лет и 11 (13,92 %) больных – в период от 31 до 43 лет. При этом давность появления приступов у больных с госпитализацией после травмы в период от 2 до 10 лет составила от менее 1 года до 4 лет, а у больных с большим периодом от получения травмы до госпитализации – от менее 1 года до свыше 10 лет. Несмотря на лечение, приступы сохранились у 24 (25 %) больных, причем из них у 3 (12,5 %) больных приступы начались до получения травмы. 51 (53,125 %) больной страдал фокальными приступами, 14 (14,58 %) – генерализованными приступами и 71 (73,96 %) – вторично-генерализованными приступами. Фокальные приступы в 3 (3,125 %) случаях сочетались с генерализованными приступами, в 44 (45,83 %) случаях – со вторично-генерализованными приступами, генерализованные приступы в 1 (1,04 %) случае сочетались со вторично-генерализованными приступами. У 1 (1,04 %) больного отмечались полиморфные приступы – сочетание фокальных, генерализованных и вторично-генерализованных приступов. Редкие приступы (до 10 в месяц) отмечались у 7 (7,29 %) больных, приступы средней частоты (более 10 до 30 в месяц) – у 21 (21,875 %) больного, частые приступы (более 30 в месяц) отмечались у большинства больных – 68 (70,83 %).

КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Распространенность деменции среди лиц старше 65 лет в развитых странах оценивается от 5 до 10 %, при этом на долю сосудистой деменции (СД) приходится не менее 20 % всех случаев. Как клинический синдром сосудистые когнитивные нарушения связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой паренхимы и имеют различные причины и клинические проявления.

ТЕЗИСЫ

Таким образом, сосудистая когнитивные нарушения представляет собой неоднородную группу состояний и может быть классифицирована по этиологии, патогенезу, локализации поражения мозга, клиническим характеристикам, возрасту начала заболевания и обратимости:

I. По клинко-патогенетическому варианту:

А) Когнитивные нарушения, связанные с развитием инфаркта в бассейне крупных сосудов (когнитивный дефицит развивается в течение первых трех месяцев после острого цереброваскулярного события):

- мультиинфарктные;
- вследствие множественных корковых инфарктов при поражении крупных и средних артерий.
- сочетание корковых и подкорковых инфарктов.

Б) Когнитивные нарушения в результате развития инфаркта в стратегически значимой зоне:

- Высочный или «гиппокампальный» вариант (выраженные мнестические нарушения по типу корсаковского синдрома, нарушения речи, ориентировки во времени и пространстве, гнозиса)

- «Таламический» вариант (мнестические нарушения, при этом страдает как вербальная, так и зрительная память преимущественно на текущие события, обеднение речи, нарушение темпа речевой деятельности при сохранности моторного компонента {динамическая афазия}).

- Подкорковый или «базальный» вариант (преобладают дизрегуляторные расстройства, отмечается нарушение плавности, беглости речи, расстройства зрительно-пространственной ориентировки, счета, динамическая апраксия).

- Корковый» вариант (в зависимости от локализации поражения проявляется соответствующей симптоматикой).

В) Когнитивные нарушения, связанные с поражением малых сосудов (субкортикальная артериолосклеротическая лейкоэнцефалопатия):

- лакунарные инфаркты в подкорковых структурах.
- диффузное поражение белого вещества.
- кортикальные микроинфаркты и микрогеморрагии.

Г) Постгеморрагические:

- геморрагический инсульт.
- множественные кортикальные и субкортикальные микрокровоизлияния.
- субарахноидальное кровоизлияние, приводящее к ликвородинамическим нарушениям.

Д) Гипоперфузионные (постгипоксические когнитивные нарушения).

Е) Комбинированные сосудистые когнитивные нарушения (сочетание с актуальным нейродегенеративным, соматическим, онкологическим, психическим заболеванием, метаболическими или посттравматическими нарушениями).

II. По тяжести (нарушение функционирования оценивается независимо от нарушений, обусловленных влиянием других нарушений цереброваскулярного генеза {двигательных, координаторных и др.}):

А) Начальные признаки когнитивных нарушений:

- наличие жалоб на снижение когнитивных функций (память, внимание, речь, ориентировка, снижение скорости мыслительной деятельности, трудности при принятии решения и планировании деятельности), предъявляемое самостоятельно или при активном опросе.

- снижение когнитивных функций наблюдается не реже 1 раза в неделю и не зависит от каких-либо явных причин.

- наличие факторов риска.

- длительность – не менее 6 месяцев.

- беспокойство (тревога) в связи с возникновением нарушений.

- ощущение худшего выполнения деятельности в сравнении с другими людьми того же возраста.

- отсутствие нарушений повседневной жизнедеятельности.

- отсутствие критериев УКН.

Б) Умеренные когнитивные нарушения:

а) приобретенное снижение одной или более когнитивных функций относительно предыдущего уровня функционирования, о чем свидетельствует следующее:

- обеспокоенность пациента, информатора или врача умеренным снижением когнитивных функций (трудности при выполнении заданий, необходимость использования дополнительных способов их решения).

- признаки умеренного когнитивного дефицита при объективной оценке на основе валидированных оценочных шкал по сравнению с возрастной нормой.

б) когнитивный дефицит недостаточен для того, чтобы нарушить независимость пациента (инструментальная повседневная активность сохранена), хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности, что требует больших усилий, использования компенсаторных стратегий или приспособлений.

в) отсутствие критериев деменции.

ТЕЗИСЫ

В) Деменция (умеренная, умеренно-тяжелая и тяжелая):

а) приобретенное снижение двух или более когнитивных функций относительно предыдущего уровня функционирования, о чем свидетельствует следующее:

- обеспокоенность пациента, информатора или врача существенным снижением когнитивных функций, которое не может быть скорректировано использованием компенсаторных стратегий
- явный и значимый когнитивный дефицит при объективной оценке на основе валидированных оценочных шкал по сравнению с возрастной нормой.

б) когнитивный дефицит нарушает независимость пациента.

III. По характеру течения:

А) Регрессирующие.

Б) Стационарные.

В) Прогрессирующие (обусловлены прогрессированием цереброваскулярной патологии или влиянием дополнительных патогенетических факторов (нейродегенеративного, метаболического и других) при сохранении ведущей роли сосудистой патологии).

IV. По типу основного клинического синдрома:

А) Монофункциональный тип (с указанием нарушенной когнитивной функции).

Б) Полифункциональный тип (с указанием нарушенных когнитивных функций).

Предложенная классификация сосудистых когнитивных расстройств может способствовать более дифференцированному подходу к определению алгоритма основных лечебных мероприятий, а в перспективе созданию рекомендаций по лечению конкретных вариантов СКР в зависимости от этиологии и патогенеза.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.

ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Среди разнообразных неврологических симптомов, развивающихся вследствие сосудистых поражений головного мозга, особое место занимают нарушения когнитивных функций, наличие которых оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов.

За длительную историю изучения проблемы различные диагностические критерии предложены для идентификации сосудистой деменции, при этом, обладая разной чувствительностью и специфичностью, ни одна из используемых шкал не продемонстрировала явного преимущества над другими.

На основе анализа предложенных ранее критериев диагностики сосудистых когнитивных расстройств и собственного опыта, предлагаем к обсуждению модифицированные и дополненные критерии:

I. Наличие этиологических факторов, способствующих развитию сосудистых когнитивных нарушений:

А) Генетические факторы

Б) Социально-демографические факторы (возраст старше 60 лет, азиатская или афроамериканская раса, мужской пол, низкий образовательный уровень)

В) Общие факторы риска развития сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение, сонные апноэ).

Г) прочие факторы (курение, алкоголизм, наркомания).

II. Наличие изменений прецеребральных и церебральных сосудов: окклюзирующие (стенозирующие) процессы брахиоцефальных артерий, патология малых сосудов, аневризмы, сосудистые мальформации, амилоидная ангиопатия, наследственная ангиопатия, васкулиты, фибромускулярные дисплазии, функциональные расстройства кровообращения (асимметрия, изменения диапазона цереброваскулярной реактивности) по данным ультразвукового обследования.

III. Наличие синдрома когнитивных нарушений различной тяжести, приводящих к ухудшению качества жизни пациентов независимо от влияния другой неврологической симптоматики:

- наличие жалоб на снижение памяти, нарушение внимания, ухудшение умственной работоспособности и других когнитивных функций, на которые указывает пациент и/или информатор.

- объективное подтверждение снижения когнитивных функций, выявляемое при нейропсихологическом тестировании.

- снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким, предыдущим уровнем.

IV. Наличие клинических признаков поражения головного мозга:

- псевдобульбарный синдром.

ТЕЗИСЫ

- раннее наличие нарушений ходьбы (ходьба мелкими шажками, магнетическая походка, апраксия-атаксия или паркинсоническая ходьба). Может также манифестировать неустойчивостью и частыми неспровоцированными падениями.

- ранние нарушения функции тазовых органов.

- рано формирующиеся аффективные и поведенческие расстройства: апатия, абулия, депрессия или эмоциональная неустойчивость.

V. Наличие нейровизуализационных признаков цереброваскулярной патологии:

- один или несколько больших инфарктов в бассейне крупных артерий.

- инфаркт в «стратегической» области головного мозга (таламус, базальные ганглии, хвостатое ядро, угловая извилина, медиобазальные отделы височных долей, базальные отделы лобных долей {билатерально}).

- множественные лакунарные инфаркты (более двух) вне ствола мозга.

- распространенные и сливные очаги поражения белого вещества.

- «стратегически» расположенные внутричерепные геморрагии, или две и более геморрагии.

- признаки «ламинарного» некроза.

- наличие перфузионных и метаболических изменений по данным ОФЭКТ и ПЭТ в областях головного мозга, соответствующих локализации цереброваскулярных повреждений или функционально связанных с этими областями.

- комбинация вышеизложенного.

VI. Наличие причинно-следственной связи когнитивных нарушений с цереброваскулярными заболеваниями:

- развитие когнитивных нарушений имеет явную временную связь с одним или более острых цереброваскулярных событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертензивный криз).

- наличие объективной неврологической симптоматики, сформировавшейся после острого цереброваскулярного события.

- ступенеобразное или флюктуирующее течение.

- наличие связи между выраженностью и характером когнитивных нарушений с локализацией и тяжестью цереброваскулярных структурных и/или функциональных изменений.

VII. Критерии, делающие диагноз СКН маловероятным:

A) отсутствие соответствующих структурных изменений по данным КТ/МРТ головного мозга.

B) наличие объективных признаков нейродегенеративного заболевания, способного вызвать когнитивные нарушения:

- дебют заболевания в виде медленно-прогрессирующих мнестических нарушений.

- ранние и прогрессирующие признаки синдрома паркинсонизма.

- ранние и прогрессирующие поведенческие и аффективные симптомы, сочетающиеся с «лобной» симптоматикой.

- дебют заболевания с нарушений речевых функций, не связанный с острым сосудистым событием, с последующим медленным прогрессированием.

B) наличие другого заболевания, способного вызвать когнитивные нарушения (опухоль, энцефалит, рассеянный склероз и другие).

Г) наличие токсических или метаболических расстройств, достаточных, чтобы вызвать когнитивный дефицит.

Д) наличие признаков депрессии с наличием временных соответствий развития аффективных и когнитивных расстройств.

Предложенные критерии диагностики, безусловно в перспективе будут дополняться и уточняться по мере получения новых данных об этиологии и патогенезе нарушений когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Применение предложенных критериев может способствовать улучшению дифференциальной диагностики когнитивных расстройств различной этиологии, формировать общий подход к выделению этиопатогенетических вариантов СКР.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Журавлев М.Н., Набиева Л.В., Мешкова Н.А.

ОКБ №2, Тюменский ГМУ, Тюмень

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин кардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ). Инсульт, ассоциированный с ФП, имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз. Вопросы вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП являются важным элементом концепции дифференцированного подхода к ведению больных с ИИ.

ТЕЗИСЫ

Цель исследования: Провести исследование клинико-эпидемиологических особенностей течения острого периода ИИ на фоне ФП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 1241 медицинской карты пациентов с ОНМК, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ ТО ОКБ№2 в первом полугодии 2018г. Ишемический инсульт диагностирован у 945 человек (76,1 %). В группу анализа включен 291 пациент, у которых ИИ развился на фоне ФП. Женщин было 201 (69 %), мужчин 90 (31 %). Средний возраст составил $75,7 \pm 9,1$ лет.

Результаты и их обсуждение. По нашим данным частота ИИ на фоне ФП составила 30,8 %. Каротидный и вертебробазилярный бассейн поражаются в 78 % и 22 % соответственно. Повторный инсульт зафиксирован в 36 % случаев. При этом, инсульт в «новом» сосудистом бассейне развивался в 1,5 раза чаще. Гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий на стороне инсульта отмечен в 10,7 % случаев, сахарный диабет в 26 %. ФП в виде постоянной формы имела в 71 %, пароксизмальная в 29 % случаев. В 18 % случаев ФП была выявлена впервые в период госпитализации. Анамнез ФП до года имели 2 %, 1-5 лет – 7 %, более 5 лет – 73 % пациентов. До поступления в стационар 55 % пациентов вообще не получали антитромботическую терапию, 27 % принимали ацетилсалициловую кислоту, и только 17 % (39 человек) принимали оральные антикоагулянты. Из 33 пациентов, принимавших варфарин с целью профилактики инсульта показатель МНО был в пределах целевого только у троих (9 %). Исходную оценку тяжести шкалы NIHSS соответствующую среднетяжелому и тяжелому инсульту имели 42 % и 22 % пациентов соответственно. Инфаркт мозга с территорией поражения $>1/3$ СМА развился в 16 % случаев. Спонтанная геморрагическая трансформация имела место в 11 %. При анализе исходов отмечено, что летальность в анализируемой группе составила 24 %, что почти в два раза превышала показатель летальности в общей группе больных с ИИ (12,6 %). В группе выживших доля пациентов с баллом шкалы mRS 0-2 составила 30 %, в то время как в общей группе – 45 %. Средняя длительность нахождения в стационаре составила 17,7 дня (в общей группе – 13,2 дня). Вторичная профилактика инсульта начата в стационаре в соответствии с оценкой тяжести инсульта в течение первой недели у 82 % пациентов. При выписке с целью вторичной профилактики в 82 % случаев назначена антикоагулянтная терапия дабигатраном (61 %), апиксабаном (5 %), ривароксабаном (4 %), варфарином (12 %). При наличии противопоказаний в 18 % случаев назначена ацетилсалициловая кислота.

Заключение. В структуре ИИ доля инсульта на фоне ФП превышает 30 %. Пациенты с инсультом на фоне ФП имеют более высокий риск неблагоприятного исхода. Имеет место низкая эффективность первичной профилактики ИИ у пациентов с ФП. В связи с низким контролем за эффективностью использования варфарина, для профилактики инсульта у пациентов с ФП предпочтительным является назначение новых оральных антикоагулянтов.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТРАКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ДЕПРЕССИЕЙ

Капустина Т.В.¹, Липатова Л.В.², Иванов М.В.¹

¹НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Современные структурные и функциональные исследования головного мозга оказали большое влияние на диагностику и лечение эпилепсии и ассоциированных с ней психических расстройств, так как позволяют выявить изменения в мозговых структурах, ответственных за эпилептогенез и развитие психических нарушений. В последние годы появилось новое представление о совокупности структурно-функциональных связей в нервной системе организма – коннектомика. Структурный и межрегиональный нейроимиджинг продемонстрировал высокий клинический потенциал, так как было доказано, что при аномалиях абберрантных нейронных связей (“faulty wiring”) могут развиваться различные психические расстройства (Irimia A. et al., 2012, 2014). Имиджинговая методология становится перспективной для описания паттерна структурных и функциональных связей в мозге человека (Сао М. et al., 2015; Гуляева Н.В., 2017).

Цель. Изучить структурно-морфологические особенности проводящих систем головного мозга у больных эпилепсией (БЭ) с ассоциированными депрессивными расстройствами (ДР) с использованием диффузионно-тензорной МРТ с трактографией.

Материалы и методы. Обследовано 142 больных эпилепсией в возрасте от 18 до 60 лет и 50 здоровых добровольцев (группа контроля) с аналогичным составом по полу и возрасту. Для оценки выраженности аффективных нарушений депрессивного спектра использована шкала Гамильтона (HDRS), эффективности лечения больных – шкала «CGI, SGI-S». Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.

Диффузионно-тензорная МРТ с трактографией проводилась на магнитно-резонансном томографе Philips ACHIEVE с напряженностью магнитного поля 3 Тл с использованием 8 канальной головной катушки, использовался протокол T2 TSE изображения (TR/TE=3000/80 ms, 28 срезов, толщина среза 3 мм), аксиальные и сагитальные FLAIR изображения (TR/TE=11000/125 ms, TI=28 ms 28 срезов, толщина среза 3 мм), прекоонтрастные T1

SE изображения (TR/TE=700/10 ms, TI =28 ms 28 срезов, толщина среза 3 мм), постконтрастные 3D FFE T1 серии изображений (TR/TE=500/50 ms, 96 срезов, толщина среза 1 мм), а также диффузионно-тензорные изображения DTI (28 срезов, толщина среза 3 мм, максимальный b фактор = 800, определялось 24 направления диффузии). Обработка полученных изображений осуществлялась с помощью программного обеспечения EWS FiberTrack и включала в себя 2 этапа. 1 этап — автоматическое генерирование карт фракционной анизотропии. Вторым этапом включал в себя построение анизотропии кортико-спинального, лобно-затылочного трактов, трактов форникса, мозолистого тела, поясной извилины и таламуса. Далее автоматически вычислялся средний показатель фракционной анизотропии для каждого тракта. Пост-процессинговая обработка данных производилась отдельно для каждого пациента с помощью приложения “Neuro 3D”, на стандартной рабочей станции “Siemens” и состояла из: построения карт фракционной анизотропии (ФА), измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) диффузионного тензора (ДТ) и волоконной трактографии в режиме трехмерного синтеза (3D). С целью максимально исключить получение ложноположительных или ложноотрицательных результатов, использовали цветные и черно-белые карты ФА и ДТ. На цветных картах различные направления ДТ (условно I проводящих путей, трактов) отображаются в соответствующих цветах. Так, проводящие пути продольной ориентации отображены зеленым цветом, ассоциативные пути вертикальной ориентации – синим, и поперечной I красным. Данное картирование позволило исключить ошибочный захват в зону интереса волокон соседних трактов.

Результаты и обсуждение. Установлено, что имеются различия в значениях относительной анизотропии (ОА) и ИКД у здоровых людей разных возрастных категорий. В перивентрикулярном и лобном белом веществе, колоне и шейке мозолистого тела ОА у исследуемых в возрасте от 55 лет была незначительно снижена, а значение ОА во внутренней капсуле наоборот повышено. Ввиду этого, при анализе каждой группы (БЭ и БЭД) больные и лица группы контроля выбирались нами из одной возрастной категории.

Анализ данных, полученных с помощью трактографии. В группе БЭ значения ФА трактов форникса и мозолистого тела были ниже, чем в контрольной группе. В основной группе показатели ФА кортико-спинальных трактов справа и слева ($t=1,99$; $p<0,05$ слева и $t=2,75$; $p<0,01$ справа); лобно-затылочных трактов справа, слева ($t=23,82$; $p<0,01$ справа и $t=19,22$; $p<0,01$ слева), а также трактов таламуса справа и слева ($t=16,78$; $p<0,01$ справа и $t=11,62$; $p<0,01$ слева) были меньше, чем в группе контроля. При сравнении ФА трактов справа и слева выявлена тенденция снижения ФА справа ($t=4,1808$; $p=0,05$). В контрольной группе различий не выявлено ($t=0,6547$; $p>0,05$).

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Капустина Т.В.¹, Липатова Л.В.², Иванов М.В.¹

¹НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. В последние годы в структуре психопатологических нарушений при эпилепсии отмечается увеличение доли депрессивных аффективных расстройств, в частности, депрессивного полюса, что является отражением клинического патоморфоза этого заболевания. Распространенность депрессивных расстройств (ДР) в среде больных эпилепсией (БЭ) чрезвычайно высока и составляет 10 %-55 %. Несмотря на высокую встречаемость ДР у БЭ, эти расстройства зачастую остаются нераспознанными, в силу как атипичности проявлений, так и ввиду ошибочной диагностики: они трактуются как нежелательные явления терапии АЭП или когнитивные и поведенческие нарушения вследствие эпилепсии (Gonçalves E.E. et al., 2018). Наличие депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов, отрицательно влияет на динамику неврологической симптоматики в процессе лечения, значительно повышает риск суицида. Недооценка данной проблемы и неправильная тактика ведения таких пациентов приводит к целому ряду значимых социальных последствий.

Цель. Изучить клинические особенности и структуру ассоциированных депрессивных расстройств у больных эпилепсией для повышения качества диагностики и оптимизации терапии.

Материалы и методы. Обследовано 142 больных эпилепсией на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ за период с 2014 по 2016 год. Для оценки выраженности аффективных нарушений депрессивного спектра использована шкала Гамильтона (HDRS), эффективности лечения больных – шкала «CGI, SGI-S». Полученные результаты были статистически обработаны на компьютере IBM PC с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS IBM 19.

В состав основной группы больных эпилепсией и депрессией (БЭД) вошли: 20 мужчин (29 %) и 49 (71,0 %) женщин в возрасте 18–60 лет (средний возраст – 23,07 ($\pm 1,08$)). Средний возраст начала заболевания 13,21 $\pm 0,96$ лет. Средняя длительность заболевания равна 16,10 $\pm 1,03$ лет. В этой группе преобладали симптоматическая 37 (53,6 %) и криптогенная 28 (40,6 %) этиологии эпилепсии. У большинства пациентов частота приступов была от 1-5 раз в месяц. Контрольную группу больных эпилепсией (БЭ) составили 29 (39,7 %) мужчин и 44 (60,3 %) женщины в возрасте 18–60 лет (средний возраст 22,81 ($\pm 1,10$) года). Средний возраст начала заболевания 11,29 $\pm 0,76$ лет. Средняя

длительность заболевания составила $15,90 \pm 0,93$ лет. В этой группе преобладали симптоматическая 32 (43,8 %) и криптогенная 31 (42,5) этиологии эпилепсии. У большинства пациентов в этой группе частота приступов была от 1-2 раз в месяц.

Результаты и обсуждение. Клиническими особенностями эпилепсии, ассоциированной с депрессивными расстройствами, являются фармакорезистентный тип течения заболевания ($p < 0,01$) и большая вариабельность клинических проявлений приступов: сочетание фокальных моторных и немоторных припадков с сохранением или нарушением осознанности и высокой частотой трансформации приступов в билатеральные тонико-клонические ($p < 0,01$). Средний балл по шкале HDRS составил $13,84 \pm 2,55$, что соответствовало депрессии средней степени тяжести. Выделены три ведущих симптомокомплекса у БЭ: депрессивно-ипохондрический (29 %), астено-депрессивный (58 %) и депрессивно – дисфорический (13 %).

Таким образом, врачам общей практики необходимо целенаправленно выявлять имеющиеся у БЭ симптомы депрессии с использованием специальных психометрических шкал, нейропсихологического тестирования и направлять для дальнейшего обследования и лечения к врачу-психиатру.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ КОГНИТИВНОЕ УЛУЧШЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ

**Карпова О.С.^{1,2}, Китачев К.В.³, Савинцева А.И.³, Яковлев Н.Н.⁴, Черных К.П.⁵,
Лупина Н.А.³, Бодрова Т.В.³, Опрышко Н.С.⁶, Цыган Н.В.^{3,7}, Литвиненко И.В.³**

¹Клинико-диагностический центр №85, ²НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, ³ВмедА им. С.М. Кирова,

⁴Мариинская больница, ⁵Александровская больница, Санкт-Петербург

⁶ОКБ Калининградской области, Калининград

⁷НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Введение. В 2017 г. в Российской Федерации было выполнено 26637 операций на брахиоцефальных артериях, в том числе 17612 каротидных эндартерэктомий. Успешное хирургическое лечение по поводу стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий улучшает мозговую гемодинамику за счет восстановления нормального притока крови, изменяя при этом в положительную сторону состояние когнитивных функций. Однако, периоперационный период может содержать эпизоды микроэмболии, острой ишемии головного мозга, церебральной гиперперфузии, приводящие к нарушению высшей нервной деятельности пациента, в частности, к развитию послеоперационной мозговой дисфункции.

Цель исследования. Изучить частоту послеоперационной мозговой дисфункции и послеоперационного когнитивного улучшения при реконструктивных операциях на сонных артериях.

Материалы и методы. Нами обследовано 42 пациента (18 мужчин и 24 женщины) в возрасте 69 [46; 86] лет, которым в плановом порядке выполняли каротидную эндартерэктомию по поводу стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий. Для диагностики клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции всем пациентам выполняли оценку неврологического статуса по шкале NIHSS за 1-2 суток до операции и на 2 сутки после операции (при выявлении клинических признаков периоперационного инсульта – компьютерная томография головы); симптоматический делирий раннего послеоперационного периода диагностировали по результатам клинического наблюдения за пациентами в раннем послеоперационном периоде и оценке спутанности сознания методом САМ; когнитивные нарушения диагностировали по результатам нейропсихологического тестирования (батарея FAB, шкала MoCA) за 1-2 суток до операции и через 7 суток после операции.

Результаты исследования. Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована у 16 (38,1%) пациентов, в том числе периоперационный инсульт – у 3 (7,1%), симптоматический делирий раннего послеоперационного периода – 1 (2,4%), отсроченные когнитивные нарушения – у 12 (28,6%) пациентов; у 24 (57,1%) пациентов было диагностировано послеоперационное когнитивное улучшение.

Заключение. Таким образом, при реконструктивных операциях на сонных артериях послеоперационное когнитивное улучшение развивается в 2 раза чаще, чем отсроченные когнитивные нарушения, и в 6 раз чаще, чем острые клинические подтипы послеоперационной мозговой дисфункции. Дальнейшее изучение послеоперационной мозговой дисфункции при реконструктивных операциях на сонных артериях позволит разработать тактику ее профилактики и улучшить результаты хирургического лечения пациентов со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 ИМ. ПРОФ. С. В. ОЧАПОВСКОГО», Г. КРАСНОДАР

Катаев П.В., Тимченко Л.В., Андреев С.М., Алиев К.Б.

НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

Введение. Современными подходами к оказанию экстренной помощи пациентам в острейшем периоде ишемического инсульта наряду с системной тромболитической терапией в настоящее время являются тромбэкстракция, внутриартериальный селективный тромболизис, а так же тромбоаспирация. Применение данных методов направлено на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что в свою очередь предотвращает необратимую гибель паренхимы головного мозга либо уменьшает объем ее поражения, снижая степень инвалидизации и летальность.

Цель исследования. Оценка эффективности эндоваскулярных методов реперфузии при ишемическом инсульте в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. За 2016-2018 гг. экстренная церебральная ангиография выполнена 167 пациентам с клиникой острого ишемического инсульта, средний возраст которых составил $62,2 \pm 4,6$ лет с традиционным преобладанием мужского пола (110 мужчин – 66 %) над женским (57 женщин – 33 %). Из них 96 пациентам ввиду отсутствия субстрата, риска интра-, послеоперационных осложнений, технической невыполнимости и других причин эндоваскулярные вмешательства не выполнялись. Клиника инсульта при поступлении и выписке оценивалась по шкале NIH. Средний балл по NIHSS у 71 пациента, которому эндоваскулярные вмешательства были выполнены, составил $13,8 \pm 7,2$ балла. 65 пациентам выполнена тромбэкстракция (5 пациентам после проведения системной тромболитической терапии без стойкого клинического эффекта), 5 пациентам – селективный внутриартериальный тромболизис, 2 – тромбоаспирация. Оклюзия ВСА имела у 35 % (25 пациентов), СМА у 55 % (39 пациентов), ПА у 4,2 % (3 пациента), ОА у 5,8 % (4 пациента).

Результаты. Из проведенных эндоваскулярных вмешательств полной реканализации по данным контрольной ангиографии удалось добиться у 20 пациентов (28,2 %), частичной реканализации с восстановлением антеградного кровотока – у 25 пациентов (35,2 %). У 26 пациентов (36,6 %) восстановления кровотока не наблюдалось. У 20 пациентов (28,1 %) вмешательства осложнились геморрагической трансформацией. У 10 пациентов (14 %) в связи с развившимися осложнениями – летальный исход. Средний балл по NIHSS при выписке имел тенденцию к регрессу и составил $9,7 \pm 3,4$ балла.

Заключение. Согласно опыту применения в нашей больнице, эндоваскулярные вмешательства в острейшем периоде ишемического инсульта по частоте осложнений и функциональному исходу уступают по эффективности внутривенной системной тромболитической терапии. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса в многоцентровых рандомизированных исследованиях с оценкой эффективности не только в раннем, но и отдаленном послеоперационном периоде.

ОЦЕНКА СЕТЧАТКИ ГЛАЗА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С., Куликов А.Н.

ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Общемировая заболеваемость на 2015 г. оценивалась в 47,5 млн человек. В настоящее время в мире активно ведется поиск ранних и доступных методов диагностики БА. Существующие современные рекомендации ориентированы на широкие западные возможности и включают необходимость обследования больного с подозрением на БА с помощью радионуклидных методов диагностики, в частности позитронно-эмиссионной томографии с лигандами амилоидного белка, как маркера развития болезни.

Гипотезой нашего исследования является постулат о том, что глаз – является частью мозга, «вынесенной на периферию». При БА отложения амилоидного белка наблюдаются в сетчатой оболочке глаза, кроме того, толщина сетчатки подвергается дегенеративным изменениям, а толщина ее уменьшается, равно как и церебральной коры, а в ряде случаев скорость дегенеративных изменений опережает церебральные и, кроме того, является более заметной при ультраструктурном исследовании с помощью такого метода как оптическая когерентная томография (ОКТ).

В связи с этим, **целью настоящего исследования** было изучить возможность офтальмологических методов в диагностике додементной БА, выявить специфические для БА изменения в сетчатке.

Материалы и методы. В настоящее исследование были включены пациенты с БА (26 пациентов) и пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) (18 пациентов), имеющие умеренные когнитивные нарушения (амнестического или дизрегуляторного типа соответственно). Всем пациентам проводили нейropsихологическое

тестирование, оценку морфометрических показателей сетчатки с помощью оптического когерентного томографа (ОКТ). Также пациентам проводилась сканирующая лазерная офтальмоскопия (СЛО) до приема специального неизотопного пищевого лиганда бета-амилоида – куркумина и после. Изображения, полученные при СЛО, обрабатывались с помощью специализированной программы, а обнаруженные депозиты оценивались по яркости до и после приема лиганда.

Результаты и обсуждение. Среднее значение яркости депозитов у пациентов с БА до и после приема куркумина составило 120,4 и 126,3 ($p = 0.008$) соответственно. При этом у пациентов с ДЭ разница яркости депозитов до и после приема куркумина не выявлена 131,9 и 130,5 ($p = 0.76$). Такие данные свидетельствуют об интенсификации свечения отложений, локализующихся на сетчатке глаза, являющихся, по всей вероятности, депозитами амилоидного белка при БА. По результатам ОКТ, между исследуемыми группами не было выявлено статистически значимых различий. Такие результаты по-видимому, подтверждают тот факт, что нейродегенеративные изменения развиваются позже, на стадии деменции.

Выводы. Из данных, полученных с помощью СЛО видно, что у пациентов с БА на глазном дне обнаруживаются депозиты, которые накапливают лиганд, чего не происходит у пациентов с ДЭ. Опираясь на знания патоморфологии БА можно предположить, что депозиты являются отложениями бета-амилоида. Это наблюдение может помочь в диагностике БА, сделать ее более доступной, точной и более ранней. Данные ОКТ на наш взгляд требуют дальнейшего изучения и увеличения количества наблюдений с учетом тяжести болезни.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Ализаде М.Р.о., Гусева Н.А.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Одним из самых значимых сосудистых факторов риска развития когнитивных нарушений является артериальная гипертензия. В недавних исследованиях было показано, что уровень ночного артериального давления сам по себе обладает более высоким прогностическим значением в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем дневное артериальное давление. Кроме того, установлено, что нарушение циркадного профиля артериального давления (АД) потенцирует прогрессирование болезни Альцгеймера (БА) и наиболее значимым показателем в этой связи является степень ночного снижения АД (СНСАД). В норме в ночное время у здоровых людей происходит физиологическое снижение АД на 10-20 %. Согласно схеме классификации больных по типу СНСАД (1994) выделяют следующие паттерны: *dippers*, *over-dippers*, *non-dippers* и *night-peakers*. Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (*dippers*) – $10\% < \text{СНСАД} < 20\%$. Недостаточная степень ночного снижения АД (*non-dippers*) – $0 < \text{СНСАД} < 10\%$.

Цель исследования: установить особенности циркадного профиля АД у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) и лобно-височной дегенерацией (ЛВД).

Материалы и методы: нами обследованы 36 пациентов с БА; 27 больных с СКН и 13 пациентов с ЛВД. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в течение 24–26 часов основным осциллометрическим методом измерения. Интервал между измерениями составлял 15 минут в дневные часы и 30 минут ночью.

Результаты и обсуждение. Степень снижения ночного САД, соответствующая профилю «*dipper*», была зафиксирована приблизительно у одинакового процента пациентов среди всех групп и составила 29,17 % в группе БА, 29,41 % в группе с СКН и 33,33 % лиц с ЛВД. Паттерн “*non-dipper*” САД регистрировался у пациентов с БА в 70,83 % случаев, ДЭ в 70,59 %, ЛВД в 66,67 % без достоверных различий между группами. Однако, при оценке снижения ДАД в ночное время, у пациентов с БА достаточное снижение давления (профиль “*dipper*”) выявлялось значительно реже (лишь в 32 % случаях), при этом в группе пациентов с СКН профиль “*dipper*” зарегистрирован в 52,94 % и у 83,33 % лиц с ЛВД соответственно. Установлено, что паттерн “*non-dipper*” ДАД наиболее характерен для пациентов с БА (68,00 %), в то время как в группе пациентов с СКН он выявлен в 47,06 %, а у лиц с ЛВД лишь у 16,67 %. Достаточное снижение САД и ДАД в ночное время (профиль “*dipper*”) выявлялось достоверно чаще в группе пациентов с ЛВД (33,3 %) и ДЭ (29,4 %), в то время как у пациентов с БА данный паттерн зарегистрирован лишь в 20,8 % наблюдений. При этом профиль “*non-dipper*” как САД так ДАД у лиц с БА выявлен в 58,3 % случаев, что значительно чаще, чем у пациентов с СКН (47,06 %) и ЛВД (16,6 %).

Выводы. Нами установлено, что у 68 % с пациентов с БА в ночное время недостаточно снижается ДАД, а у 58 % пациентов с БА не происходит достаточного снижения как САД так ДАД (“*non-dipper*”). Частота паттерна “*non-dipper*” в группе пациентов с СКН составила 47,06 %, а среди пациентов с ЛВД такой профиль зарегистрирован лишь у 16,6 %. Таким образом, пациенты с когнитивными нарушениями любой этиологии и, как показало исследование, в особенности с БА, требуют обязательного выполнения суточного мониторирования АД для выявления с последующей коррекцией гипертензии в ночное время.

ХАРАКТЕРИСТИКА МНЕСТИЧЕСКИХ И АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ

Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Ализаде М.Р.о., Лапина А.В.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Введение. Наиболее специфичным нейропсихологическим паттерном при болезни Альцгеймера (БА) является наличие амнестического синдрома гиппокампального типа, для выявления которого используется высокочувствительный тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (англ.-FCSRT). Выполнение морфометрического анализа при магнитно-резонансной томографии связано с определенными техническими трудностями. Поэтому в рутинной клинической практике значительно удобнее использовать визуально-аналоговые шкалы для интерпретации атрофических и цереброваскулярных изменений. Известно, что медио-базальные отделы височных долей наиболее рано вовлекаются в патологический процесс и подвергаются дегенерации при БА. Очевидна необходимость такой оценки, что возможно с помощью простой шкалы оценки атрофии медио-базальных отделов височных долей (МТА).

Цель исследования. Оценить выраженность когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера в зависимости от степени атрофических изменений, установить взаимозависимость между атрофическими изменениями и выраженностью когнитивных нарушений.

Материалы и методы: нами обследованы 36 пациентов с БА в возрасте $74 \pm 9,6$ лет. Всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на высокопольном аппарате (1,5 Тл) с последующей оценкой медиальных отделов височной доли с использованием шкалы МТА, основанной на визуальной оценке T1-взвешенных коронарных изображений гиппокампов при срезе на уровне передней части моста мозга. Оценка результатов: 0 баллов – в области гиппокампов нет сигнала от ликвора; 1 балл – хориоидальная щель слегка расширена; 2 балла – умеренное расширение хориоидальной щели, слегка увеличенный височный рог бокового желудочка и легкое снижение по высоте гиппокампа; 3 балла – значительное расширение хориоидальной щели, умеренное увеличение височного рога бокового желудочка и умеренное уменьшение высоты гиппокампа; значительное расширение хориоидальной щели; 4 балла – значительное увеличение височного рога бокового желудочка и значительная атрофия гиппокампа с нарушением его внутренней структуры. Также всем пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое обследование с использованием методики FCSRT, теста слежения (TMT) и шкалы MMSE.

Результаты и обсуждение. Средний балл по шкале МТА у пациентов с БА составил $3,89 \pm 1,01$, что соответствует умеренному и значительному увеличению височного рога бокового желудочка; умеренной и значительной атрофии гиппокампа с нарушением его внутренней структуры. Средний балл по шкале MMSE составил $20,7 \pm 9,4$ баллов, тесту FCSRT: при свободном воспроизведении – $10,4 \pm 8,1$, при суммарном воспроизведении – $24,2 \pm 12,7$, что соответствует амнестическому синдрому гиппокампального типа, особенностью которого является низкое количество самостоятельно воспроизведенных слов и отсутствие эффекта при категориальных подсказках. Изменения объемов гиппокампа, выявленные по шкале МТА коррелировали со снижением отсроченного и свободного воспроизведения по результатам теста FCSRT ($r = -0,47$ и $r = -0,49$ при $p < 0,05$), а также увеличением длительности выполнения TMT (часть B) ($r = 0,41$ при $p < 0,05$).

Таким образом, атрофия медиобазальных отделов височных долей и гиппокампа, а также наличие амнестического синдрома гиппокампального типа являются биомаркерами нейродегенерации альцгеймеровского типа. Использование нейровизуализационной шкалы МТА и теста FCRST может способствовать ранней диагностике болезни Альцгеймера, что в свою очередь позволит начать патогенетическую терапию и замедлить прогрессирование когнитивных нарушений.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДХОДА “DRIP, SHIP AND RETRIEVE” В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Коломенцев С.В.¹, Вознюк И.А.^{1,2}, Цыган Н.В.^{1,3}, Ильина О.А.¹, Какоулина Е.И.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург,

³НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Введение. В настоящее время все большее распространение при лечении острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу находит подход “drip, ship and retrieve”, заключающийся в переводе пациентов из одного стационара в другой (более специализированный) после и даже во время проведения системной тромболитической терапии (сТЛТ) с целью последующего проведения эндоваскулярного вмешательства (тромбоэкстракции, тромбоаспирации). Особую актуальность данный подход имеет среди пациентов с внутригос-

ТЕЗИСЫ

питательным ишемическим инсультом (ВГИИ), т.к. не во всех стационарах пациентам данной группы (при наличии показаний) могут быть применены методы хирургической реперфузии.

Цель исследования: определить долю пациентов с ВГИИ, в лечении которых мог быть применен подход “drip, ship and retrieve”.

Материалы и методы. В группе из 138 пациентов с ВГИИ, проходивших лечение в 5 многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга, имеющих в своем штате первичное сосудистое отделение (ПСО) в 2015-2019 гг. проведен анализ оказания медицинской помощи, ретроспективно определена когорта пациентов, в лечении которых мог быть применен подход “drip, ship and retrieve”.

Результаты. По результатам ретроспективного анализа установлено, что подход “drip, ship and retrieve” мог быть применен в лечении 23 (16,6 %) пациентов с ВГИИ. Критериями отбора для применения данного подхода выступали: тяжесть инсульта 6 и более баллов по шкале NIHSS, соответствие времени «хирургического» окна (для ВГИИ в переднем циркуляторном бассейне до 6 часов с момента дебюта симптомов; для вертебрально-базиллярного бассейна – до 24 часов), отсутствие противопоказаний к эндоваскулярному вмешательству по данным нейровизуализации. У 19 (82,6 %) пациентов ВГИИ развился в каротидном бассейне, у 4 (17,4 %) в вертебрально-базиллярном; Me±m NIHSS 14,3±7,4 баллов. При лечении инсульта сТЛТ применялась у 6 (26,1 %) пациентов данной когорты, остальные пациенты получали консервативное лечение в виду наличия противопоказаний к последней.

Заключение. При лечении ВГИИ в многопрофильном стационаре, в составе которого имеется ПСО, возможно использование сТЛТ. Однако, большое количество противопоказаний и низкая эффективность данного метода при инсульте вследствие тромбоза артерий крупного диаметра существенно ограничивают область применения сТЛТ. Также применение сТЛТ существенно ограничено при ВГИИ у пациентов хирургического профиля. Активное внедрение в отечественную клиническую практику подхода “drip, ship and retrieve” позволит увеличить частоту применения эндоваскулярных вмешательств, а вместе с этим повысить эффективность оказания помощи при ОНМК.

ЧАСТОТА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В БЛИЖАЙШИМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Коломенцев С.В.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Вознюк И.А.^{1,3}, Кашаева Э.Р.²,
Колмакова К.А.¹, Полушина Н.Ю.¹

¹ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

²НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина,

³НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Введение. По данным зарубежной литературы частота развития неблагоприятного исхода при внутригоспитальном ишемическом инсульте (ВГИИ) превышает таковую при ишемическом инсульте в общей популяции в 2,2-2,7 раз. Одной из причин, определяющей высокую летальность при ВГИИ, является тяжелая сопутствующая патология, явившаяся причиной госпитализации в стационар, которая с одной стороны выступает в качестве конкурирующего заболевания, с другой может играть определяющую роль в патогенезе ВГИИ. Также важной причиной, определяющей худшие исходы, является отсутствие единого подхода к оказанию медицинской помощи при данной патологии, что приводит к многочисленным задержкам на всех этапах лечения ВГИИ.

Цель исследования: определить долю неблагоприятных исходов у пациентов с ВГИИ в ближайшем и отдаленном после выписки из стационара периодах.

Материалы и методы. Изучен катанез 109 пациентов, перенесших ВГИИ во время лечения в ряде многопрофильных стационаров г. Санкт-Петербурга в период с 01.01.2014 г. по 30.11.2017 г., и выписанных в последующем для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Результаты. Установлено, что в течение месяца после выписки летальный исход развился у 9,2 % (n=10) пациентов с ВГИИ, в течение первого полугодия – еще у 7,3 % (n=8). Всего в течение ближайшего года после выписки из стационара неблагоприятный исход был зарегистрирован у 22,9 % (n=25) пациентов переживших ВГИИ в период стационарного лечения.

Заключение. Приведенные данные подтверждают факт более злокачественного течения ВГИИ по сравнению с внегоспитальным ишемическим инсультом. Так, госпитальная летальность в изначально анализируемой выборке из 188 пациентов составила 42,0 % (n=79), что достоверно (p<0.00001) превышало долю внутригоспитальной летальности при ишемическом инсульте в г. СПб в 2016 – 2018 гг. (15,8 – 17,0 %). По данным отечественных исследователей общая летальность в течение первого года после ишемического инсульта составляет 25-30 %. Полученные нами данные позволили установить общую летальность при ВГИИ в изученной выборке в течение первого года 54,9 %. При этом неблагоприятные исходы в течение ближайшего года после сосудистой катастрофы у пациентов с ВГИИ также достоверно (p<0.005) превышали таковые при внегоспитальном ишемическом инсульте (более чем в 2 раза).

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Куценко А.В., Тимченко Л.В., Медведская К.П., Хлапова И.С.

НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

Введение: Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) – редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Средняя распространенность: 5-10:100 тыс. населения, асимптомные носители генетических дефектов встречаются чаще – 1:1000. Женщины страдают в 4-5 раз чаще мужчин.

Цель исследования: Случай ОПП представлен ввиду редкой встречаемостью данного заболевания, разнообразной клинической картины и трудностями диагностики.

Материал и методы: В основе патогенеза лежит генетически обусловленная неполноценность фермента порфобилиногендезаминазы, участвующей в образовании порфиринов, в результате чего под действием провоцирующих факторов накапливаются промежуточные продукты метаболизма порфиринов (дельта-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК) и порфобилиногена (ПБГ), вызывая поражение ЦНС и ПНС. Применяются препараты, подавляющие образование токсичных предшественников порфиринов: растворы глюкозы высокой концентрации, гема аргинат (нормосанг). Клинические проявления разнообразны. При атаке ОПП моча окрашена в красный, бурый или розовый цвет, это связано с избыточным накоплением порфобилина. Дифференциальный диагноз проводится с другими видами острых порфирий, демиелинизирующими заболеваниями, острыми абдоминальными хирургическими патологиями, эпилепсией, отравлением свинцом.

Результаты: Пациентка К. 22 года поступила в клинику с жалобами на боли в животе. На КТ органов брюшной полости- признаки аэроколии. В лабораторных исследованиях незначительная гипонатриемия. Осмотрена хирургом, гинекологом, колопроктологом, инфекционистом- патологии не выявлено. В течение суток после госпитализации у пациентки нарастала гипонатриемия, появились признаки кишечной непроходимости, ввиду чего выполнялась диагностическая лапароскопия- патология не выявлена. Через сутки после операции у пациентки развилась клиника ОНМК в левом каротидном бассейне. По МРТ головного мозга- картина васкулита. При дообследовании данных за первичный церебральный васкулит не получено, анализы ЦСЖ без особенностей. Проведена «подоконниковая проба» мочи- результат положительный. Анализ мочи на порфирины: ПБГ 117,6 мг/л (N<3,4); ДАЛК – 34,6 мг/л (N- 1,5-7,5); При исследовании суточной мочи выявлен пик общих порфиринов 1086,8 нмоль/л (N- < 300 нмоль/л). Пациентке был назначен концентрированный 20 % раствор глюкозы под контролем гликемии, на фоне чего наблюдалось клиническое улучшение. На основании типичной клинической картины атаки ОПП, лабораторных данных, хорошего ответа на терапию был выставлен диагноз: Острая перемежающаяся порфирия. Пациентка выписана с полным регрессом неврологической симптоматики и электролитных нарушений. И внесена в регистр орфанных заболеваний. По жизненным показаниям назначен Нормосанг.

Заключение: разнообразный характер клинических проявлений ОПП создает значительные сложности диагностики данного заболевания, в результате чего назначаются порфириногенные лечебно-диагностические манипуляции, ухудшая течение атаки и прогноз заболевания. Адекватность и своевременность лечения ОПП позволяют снизить степень инвалидизации и риск летального исхода у пациентов.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Лапина А.В., Ализаде М.Р., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Гаврилов Г.В.,
Станишевский А.В., Адлейба Б.Г.

ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями, проявляющимися нарушением когнитивных функций, являются болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция. Вместе с тем, одной из причин когнитивных расстройств, встречающейся реже, является идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ). Сложность диагностики иНТГ заключается в сочетании заболевания с нейродегенеративными заболеваниями (до 75 % случаев), в частности - с болезнью Альцгеймера. Относительно высокая распространенность БА с иНТГ может объяснить неудачный результат размещения шунта.

Цель исследования. Изучить характерные изменения когнитивных функций при иНТГ, БА и их сочетании.

Материалы и методы. Для исследования состояния когнитивных функций и выявления особенностей их изменений были обследованы 25 пациентов в возрасте 67±3 лет с диагнозом иНТГ, 32 пациента в возрасте 67±2 лет с болезнью Альцгеймера и 6 человек с сочетанием иНТГ и БА в возрасте 81±3,7 лет. Для исследования состояния когнитивных функций применяли следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса

ТЕЗИСЫ

(MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов (ТРЧ), «вербальные ассоциации», тест «5 слов», тест слежения (ТМТ-А, ТМТ-В), тест свободного и селективного ассоциированного распознавания (FCSRT).

Результаты и их обсуждение. Пациенты были разделены на 3 группы. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с иНТГ: MMSE=26±0,5, FAB=15,6±0,6, ТРЧ=7,8±0,4 баллов, литеральные ассоциации – 7,8±0,4 слова, категориальные ассоциации – 9,4±0,9, ТМТ-А=115±36 с, ТМТ-В=190±40,5 с, FCSRT свободное воспроизведение – 16,25±0,75 слов, FCSRT сумм – 36,8±3 слов, тест 5 слов (1 воспроизведение) – 4±0,12, тест 5 слов (2 воспроизведение) – 4±0,2 слова. Пациенты с БА показали следующие результаты: по шкале MMSE такие больные набрали существенно меньше баллов (19,2±0,6), по FAB=12,5±0,4 и по ТРЧ=5,7±0,3 баллов соответственно, по тесту «литеральные ассоциации» средний балл составил 6,0±0,36 слова, по «категориальным ассоциациям» – 7,3±0,46 слова, ТМТ-А=97±7 сек, ТМТ-В=226,5±13,5, FCSRT свободное воспроизведение=6,6±0,5 слов, FCSRT суммарно: 15,4±1 слов, по тесту 5 слов (1 воспроизведение) 3±0,16, тест 5 слов (2 воспроизведение)=2±0,15. Пациенты с БА хуже справились с тестами FCSRT и «5 слов», чем пациенты с иНТГ (p<0,05). Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с сочетанием иНТГ и БА были следующими: MMSE=22,5±0,5 баллов, FAB=15,5±0,5 баллов, ТРЧ=6,5±0,5 баллов, литеральные ассоциации – 9 слов, категориальные ассоциации – 7,5±0,5 слов, ТМТ-А=64±5 сек ТМТ-В=117,5±16,5, FCSRT свободное воспроизведение=11±4 слов, FCSRT сумм=27±5 слов, тест 5 слов (1)=2+2±0,15, тест 5 слов (2)=4,0±0. Пациенты этой группы хуже справились с тестом 5 слов, FCSRT, «вербальными ассоциациями», ТРЧ, ТМТ-А и ТМТ-В, чем пациенты с иНТГ, но лучше, чем пациенты с БА (p<0,05).

Выводы. При иНТГ когнитивные нарушения имеют дизрегуляторный характер, что является следствием подкорково-коркового разобщения. При синдроме иНТГ – БА на первый план выходят мнестические расстройства, что подтверждается методиками «тест 5 слов», FCSRT. Нейропсихологическая оценка пациентов крайне важна, так как ее результаты могут прогнозировать успешность оперативного лечения.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Липатова Л.В.¹, Алексеева Д.В.², Дубинина Е.Е.², Егорова Д.А.³, Чурилова И.В.³

¹НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, ³Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Известно, что окислительный стресс (ОС) участвует в патогенезе эпилепсии; определенный вклад в его развитие у больных эпилепсией (БЭ) вносит, по-видимому, применение отдельных противоэпилептических препаратов (ПЭП). «Старые» ПЭП, карбамазепин (CBZ) и вальпроаты (VPA), могут запускать кислород-зависимое повреждение тканей (Karikas G.A., 2009). В отношении «новых» ПЭП (окскарбазепина, ламотриджина, топирамата, леветирацетама и др.) есть данные о восстановлении естественных антиоксидантов (АО) в головном мозге и культурах нервных клеток (Johannessen S.I., 2010; Naziroglu M., 2013).

Цель исследования: изучить показатели про- и антиоксидантной систем (ПОС, АОС) в венозной крови у БЭ на фоне лечения ПЭП различных генераций и в связи с адьювантной антиоксидантной терапией.

Материалы и методы: нами обследованы 60 БЭ, 37 мужчин и 23 женщины, средний возраст – 37,8 лет. Были выделены 4 группы по 15 человек: I – получавшие монотерапию VPA, II – монотерапию CBZ, III – дуотерапию VPA и CBZ, и IV – БЭ, получавшие новые ПЭП в режиме моно- или дуотерапии в средних терапевтических дозировках без изменений на протяжении последних 12 мес. Всем БЭ проведено лечение каталитическим АО-препаратом (Рексод) без смены базовой терапии. Были изучены показатели АОС и ПОС венозной крови, проведено клинико-инструментальное обследование до и после лечения АО. Обработка данных выполнена при помощи стандартных статистических методик.

Результаты и обсуждение. Нами было выявлено снижение активности центрального звена АОС – супероксиддисмутазы (СОД) – в каждой группе БЭ, по сравнению с контрольными цифрами у здоровых лиц (ЗЛ): в I – 5577,78 ± 3140,37 Ед/л, в II – 14941,67 ± 3818,19 Ед/л, в III – 13754,5 ± 3843 Ед/л, в IV – 15776,92 ± 3191,7 Ед/л против 25000 ± 5000 Ед/л. Максимальное снижение активности СОД обнаружено в группе БЭ в группе, получавшей дуотерапию VPA и CBZ (на 45 % от референсных значений). Прочие показатели ПОС (спонтанная и индуцированная хемилюминесценция крови, С-ХЛ и И-ХЛ; содержание малонового диальдегида, МДА) и АОС (концентрация SH-групп) отличались от нормативных, однако разница не была статистически достоверной в указанных выборках. После проведенного курса лечения АО, во всех группах БЭ средние значения активности СОД выросли, наиболее значительно в IV группе, приближаясь к нижней границе нормы для ЗЛ (19100 ± 3 019,61 Ед/л). Обращает на себя внимание снижение показателя ИХЛ в I группе (на 18,81 %) в связи с применением АО. Нормализация биохимических показателей ОС коррелировала с клиническим улучшением БЭ.

Таким образом, среди показателей АОС, определяемых в крови у БЭ, наиболее чувствительным является активность СОД. Выявленное снижение этого показателя у большинства обследованных согласуется с данными о наличии хронического ОС у БЭ, который был наиболее выражен у пациентов, получавших дуотерапию ПЭП старого поколения. Добавочная терапия прямыми АО повышала активность СОД, в особенности у пациентов,

принимавших новые ПЭП, до физиологических значений. Снижение продукции свободных радикалов на фоне АО-терапии у БЭ, получающих ПЭП-индукторы ОС, демонстрирует возможность уменьшения интенсивности ОС у данной группы пациентов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИПАП-ТРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ОНМК ГБУ РД «РКБ-ЦСЭМП» Г. МАХАЧКАЛЫ

Магомедова К.А., Умаханова З.Р., Гейбатова Л.Г., Курбанова П.А.

Дагестанский ГМУ, Махачкала

Введение. По данным М.Г. Полуэктова с соавт. (2002), в остром периоде ишемического инсульта СОАС составляет 36 %. В настоящее время признано, что лечение СОАС является эффективным методом вторичной профилактики инсульта.

Цель исследования. Оценка эффективности вспомогательной неинвазивной вентиляции легких (СИПАП-терапии), проводимой в условиях стационара у пациентов с ОНМК и СОАС.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 7 пациентов с ОНМК по ишемическому типу – 4 мужчин, 2 женщин. Средний возраст обследуемых составил 57,8 лет. Диагноз СОАС был выставлен на основании анализа клинических данных и результатов полисомнографии (Энцефалан – ПСГ, Медиком). Для оценки результатов полисомнографии использовались критерии Американской академии медицины сна.

СОАС средней степени тяжести отмечался у 2, тяжелой степени у 3 пациентов. Лечение СОАС проводилось аппаратом вентиляции постоянным положительным давлением воздуха (СИПАП терапия, Resmed, Австралия) в течении 3 ночей.

Результаты. При оценке эффективности СИПАП-терапии оценивались субъективные ощущения пациента. 1 пациентка не смогла использовать прибор ночью, возможно из-за катаральных явлений, 4 пациента отметили устранение храпа, улучшение качества сна, уменьшение разбитости, усталости по утрам после пробуждения, у всех пациентов уменьшилась дневная сонливость. Осложнений и побочных эффектов лечения за период наблюдения не зафиксировано.

Заключение. СИПАП – терапия у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС положительно влияет на субъективные характеристики заболевания и позволяет рекомендовать пациентам использовать методику в амбулаторных условиях.

РОСТ-ДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ БЫСТРЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Мальшев В.В.

ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. Концепция лабораторной экспресс-диагностики неотложных состояний у пациентов с заболеваниями нервной системы основана на использовании быстрых тестов, метод иммунохроматографического анализа (ИХА) используется для РОСТ (Point-of-Care-Testing), то есть исследования рядом с пациентом (у постели больного). В экстренных случаях, когда «промедление смерти подобно» эти тесты считаются высокоэффективными. Например, когда есть подозрения на менингит, инфаркт и другие заболевания и необходимо быстро, надежно, однозначно, независимо от субъективных ощущений пациента, подтвердить или исключить диагноз.

Цель исследования. С помощью ИХА тестов можно диагностировать прямо на месте маркёры инфицирования и параметры неотложных состояний за 5–20 минут. Они со 100-процентной специфичностью указывают на наличие в крови (в цельной, или в сыворотке или плазме), спинномозговой жидкости и пр. антигенов (маркёров) вирусов и бактерий.

Материалы и методы. Применяли отечественные и иностранные ИХА тесты. Определяли следующие маркёры, такие как герпесвирусы, аденовирусы, ротавирусы, энтеровирусы, астровирусы, кальпротектин, *Salmonella typhi*, вирус гепатита А, *Campylobacter spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Cryptosporidium parvum*, *Escherichia coli O157:H7*, гемоглобин (скрытая кровь), гемоглобин и трансферрин, *Salmonella*, лактоферрин, *Helicobacter pylori*, *Giardia intestinalis* и др. Для упрощения преаналитического и аналитического этапов в РОСТ использовали различные технологии, в том числе варианты так называемой «сухой химии». Наибольшее распространение по соотношению спектр – цена – качество получили иммунохроматографические тест-полоски (стики). Кроме этого применяли тесты ИХА в пластиковых блоках с возможностью обнаруживать один или два антигена.

Результаты и их обсуждение. Для надежности и оценки специфичности применяли сравнительные данные ИХА тестов и инструментальных специфических исследований. Кроме этого тестами ИХА определяли кардиальных белки, такие как миоглобин, МВ-изофермент креатинкиназы (СК МВ), тропонин I. Использовали капиллярную кровь для облегчения забора пробы, или сыворотку, которую, можно использовать и для проведения других биохимических исследований. С учетом проблем полевой лабораторной диагностики тесты ИХА становятся все более популярными не только в стационарах: кардиохирургических, нейрохирургических клиниках, но и в военно-медицинских учреждениях. Всего было проведено 948 исследований (по 12 маркеров от 79 больных).

Заключение. Современные лабораторные технологии, включая и специфические исследования значительно уступают экспрессным методам РОСТ диагностики по оперативности и месту применения последних, у постели больного. РОСТ диагностика используется для решения оценки состояния пациента и расшифровки маркеров инфицирования для решения определенных задач в авиационно-космической медицине, в работе мобильных реанимационных бригад, полевых госпиталей и т.д. Вне всякого сомнения РОСТ-диагностика с применением быстрых тестов у пациентов с заболеваниями нервной системы будет широко востребована в ближайшее время в неврологических стационарах.

СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАТОМИИ

Малышок Д.Э.^{1,2}, Савинцева А.И.³, Карпова О.С.⁴, Кузина Е.Э.⁵, Евтухов С.И.³,
Баландина Е.В.⁶, Бояркин А.А.⁶, Шорохов К.Н.⁶, Цыган Н.В.^{3,7}

¹РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²Госпиталь для ветеранов войн,

³ВМедА им. С.М. Кирова, ⁴Клинико-диагностический центр №85, ⁵Елизаветинская больница, ⁶ГМБ №2, Санкт-Петербург

⁷НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Введение: сердечно-сосудистые заболевания, в основе развития которых лежит атеросклероз, являются лидирующими причинами инвалидизации и смертности во всем мире. Сочетание атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов утяжеляет течение и прогноз заболеваний, что учитывается при планировании тактики терапевтического и хирургического лечения.

Целью исследования явилось изучение частоты послеоперационной мозговой дисфункции при симультанных операциях коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы. В рамках исследования было обследовано 17 пациентов (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте 62 [38; 79] года, которым планировалось выполнение кардиохирургической операции. В зависимости от типа операции все обследованные пациенты были разделены на две группы: группа «контроль» – 14 пациентов, которым были выполнены операции коронарного шунтирования; исследуемая группа – 3 пациента, которым были симультанно выполнены операция коронарного шунтирования и каротидная эндартерэктомия. Диагностика послеоперационной мозговой дисфункции основывалась на оценке неврологического статуса по шкале NIHSS за 2-3 сут до операции и через 3 сут после операции, нейропсихологическом тестировании по шкале MoCA и батарее FAB, оценке по шкале HADS за 2-3 сут до операции и через 7-10 сут после операции.

Результаты исследования. В предоперационном периоде неврологический дефицит был диагностирован в виде рассеянной органической симптоматики или неврологического синдрома у 11 (64,7 %) пациентов, из них 3 (17,6 %) пациентов в анамнезе перенесли мозговую инсульт. Рассеянная органическая симптоматика или неврологический синдром были выявлены у 3 (100 %) пациентов исследуемой группы и у 8 (57,1 %) пациентов группы «контроль» ($p > 0,05$). В предоперационном периоде когнитивные нарушения (менее 26 баллов по шкале MoCA, менее 16 баллов по батарее FAB) были диагностированы только у пациентов группы «контроль» – в 10 (71,4 %) случаях ($p > 0,05$). Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована у 6 (42,9 %) пациентов группы «контроль» и у 2 (66,6 %) пациентов исследуемой группы. Периоперационный инсульт отсутствовал в обеих группах. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован у 2 (14,3 %) пациентов группы «контроль» и у 2 (66,6 %) пациентов исследуемой группы ($p > 0,05$). Средняя продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода в группе «контроль» составила 3 суток, в исследуемой группе – 1 сутки. Отсроченные когнитивные нарушения были выявлены у 5 (35,7 %) пациентов в группе «контроль» и отсутствовали у пациентов исследуемой группы ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, структура послеоперационной мозговой дисфункции не имела достоверных отличий в зависимости от изолированного или симультанного выполнения хирургической операции коронарного шунтирования. Необходимо отметить, что ни одна из трех симультанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии не сопровождалась развитием отсроченных когнитивных нарушений. Полученные данные позволяют предположить безопасность выполнения симультанных хирургических операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии с позиции риска развития наиболее частого клинического типа послеоперационной мозговой дисфункции – отсроченных когнитивных нарушений.

ПЕРВИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА. СЛОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ НЕТИПИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ: ПСЕВДОДЕМЕНЦИИ И СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ

Медведская К.П., Тимченко Л.В., Гилевич И.В., Куценко А.В.

НИИ-ККБ №1 им. проф. Очаповского, Краснодар

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием в плазме антифосфолипидных антител (АФЛА) и проявляющееся в большинстве случаев венозными и артериальными тромбозами. Первичный антифосфолипидный синдром чаще всего генетически детерминирован.

Материалы и методы. В основе патогенеза лежит взаимодействие антифосфолипидных АТ с фосфолипидами на мембранах эпителиальных клеток, развивается системная эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция в системе гемостаза. Цель исследования: показать клинический случай проявлений первичного антифосфолипидного синдрома с нетипичными клиническими симптомами.

Результаты: пациентка М. 48 лет поступила в клинику в июне 2019 г. с жалобами на выраженное снижение памяти. Первое упоминание о проявлении заболевания появилось в 2009 г., когда во время первой беременности был выявлен тромбоз вен нижних конечностей. Со слов мужа с 2016 г. снижалась память на текущие события, в ночное время стали отмечаться фокальные судорожные приступы с частотой до 1 раза в месяц, с 2019 г. – до 1 раза в неделю. В 2011 г. перенесла острый перикардит неуточненной этиологии. Неоднократно обследована в клиниках страны с диагнозами: хронический энцефалит, демиелинизирующее заболевание ЦНС, эпилепсия. При поступлении в стационар выявлены когнитивные нарушения: по шкале MMSE – 20 баллов, Мока – 20 баллов. Проведенный спектр лабораторных и инструментальных методов диагностики исключил все ранее выставленные диагнозы. Далее была заподозрена СКВ и вторичный АФС, с целью чего проведено следующее обследование: волчаночный антикоагулянт в высокой концентрации, кардиолипин класса IgG 55.1 ед/мл, кардиолипин класса IgM >80.0 ед/мл, АТ к бета 2 гликопротеину I – >200 ед/мл, тромбоцитопения на всем протяжении наблюдений (от 90 до 120x10⁹/л), удлинение АЧТВ (45-48 сек). Проведен иммунологический анализ: р-ANCA атипичное (++); с-ANCA атипичное (++), ANA антиядерные антитела (скрининг) отрицательно (отрицательно); Антитела к нативной ДНК отрицательно (отрицательно). Результаты иммуноблота аутоантител IgG к ядерным антигенам отрицательны. При обследовании на полиморфизм генов свертывающей системы крови выявлен множественный полиморфизм, включая мутацию Лейдена (гетерозиготный вариант). Уровень гомоцистеина 15.90 мкмоль/л (3.70 – 15.00). Таким образом, выявленные лабораторные изменения заставили нас заподозрить АФС, а, учитывая отрицательные результаты иммуноблота, выставить первичный АФС. Генетический анализ выявил наследственную тромбофилию. По выписке пациентке назначена терапия, на фоне которой проявления псевдодеменции заметно регрессировали: MMSE- 25 баллов, Мока-25 баллов (наблюдение в течение 3.5 месяцев).

Заключение: согласно заключениям авторам известных публикаций об АФС, мы считаем необходимым повышать осведомленность врачей-неврологов, ревматологов, генетиков к данной проблеме. Важно четко проследить анамнез жизни и заболевания, обращать внимание на «нетипичную» клинику заболевания, что позволит избежать пациентам в последующем социальной дезадаптации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мирошниченко М.И., Трофимова С.В., Трофимов А.В.

ООО «Древо жизни. Клиника предиктивной медицины», Санкт-Петербург

Как известно, главной задачей регенеративной медицины является восстановление функциональной активности тканей и органов путем использования биологически активных веществ, обладающих индукционной активностью. Многолетние результаты экспериментального и клинического изучения пептидных препаратов свидетельствуют о геропротекторных свойствах этих веществ. Пептиды способствуют восстановлению интенсивности синтеза белков и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию клеток. Пептиды можно также рассматривать в качестве информационных регуляторов генетической стабильности. Это приводит к стабилизации основных физиологических функций и замедлению процесса старения организма.

На протяжении последних десяти лет был также изучен геропротекторный эффект пептидных биорегуляторов в различных областях медицины, в том числе и в неврологии.

Цель проведенного исследования – оценить результат геропротективного действия пептидных биорегуляторов при введении методом акупунктуры для лечения когнитивных расстройств у людей пожилого и старческого возраста. В данном исследовании приняли участие 49 пациентов в возрасте от 60 до 82 лет с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия», с клиническими признаками когнитивных нарушений, цефалгическим

синдромом, вестибуло-атактическим и тревожно-депрессивными синдромами. Пациенты были разделены на 2 группы – основную группу (n=26), в которой пациенты получали Тималин, методом фармакопунктуры, на курс 5 процедур, и контрольную группу (n=23), пациенты которой получали стандартную психофармакотерапию ноотропными препаратами. Тималин – комплекс пептидов, выделенный из тимуса животных, стимулирующий процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения, а также улучшающий процессы клеточного метаболизма. В ходе исследования, при введении Тималина методом фармакопунктуры была получена положительная динамика психопатологических показателей у 92,3 % пациентов основной группы, в виде снижения тревожно-депрессивного синдрома, восстановление устойчивости внимания, улучшение общего состояния, снижение интенсивности головных болей и нормализация сна.

Из данного исследования можно сделать вывод: при лечении пептидным регулятором Тималином методом фармакопунктуры при меньшей дозе препарата возможно достичь более высоких клинических эффектов. Тималин, обладая геропротективными свойствами, способствует улучшению не только общего состояния пациентов, но и их когнитивных функций. Таким образом применение пептидных биорегуляторов методом фармакопунктуры – перспективный метод комплексной терапии пациентов пожилого и старческого возраста.

ЧАСТИЧНАЯ АМБИДЕКСТРИЯ У ЛЕВОРУКОГО

Михайленко А.А., Аношина Е.А., Гусева Н.А.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

У пациента X., 70 лет, в раннем детстве обнаруживалась леворукость: при осваивании навыка письма он пользовался левой рукой и писал справа налево («зеркальное письмо»). При настойчивом переучивании освоил письмо правой рукой, а навык письма левой рукой утратил полностью.

На протяжении всей жизни доминирующей была более сильная левая рука: во время разнообразных работ, игр (волейбол, баскетбол, настольный теннис и др.) использовал прежде всего левую руку. Предметами столового обихода (ложка, вилка, нож и др.) успешно пользовался обеими руками.

В 60-летнем возрасте у пациента имела место транзиторная ишемическая атака (малый инсульт?) в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонней гемипарестезией и элементами моторной афазии. Спустя 12 часов проявления афазии регрессировали, однако легкая замедленность речи при произношении трудноартикулируемых слов (олигодендроглиома, генералиссимус) сохранялась в течении нескольких месяцев.

При выполнении Эдинбургского теста и выявлении мануальной асимметрии (оценка письма, рисования, бросания предмета, раздачи карт, зажигания спички, снятия крышки с банки, работа ножницами, ножом, ложкой, зубной щеткой) полученная сумма баллов составляла – 30, что определенно свидетельствовало о леворукости. Впозе Наполеона доминировала правая рука, в тестах аплодисменты и переплетение пальцев кистей-левая.

Таким образом, у «переученного левша» при тестировании выявлялось предпочтение в использовании правой руки в позе Наполеона, для письма использовалась только правая рука и, наконец, после острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии обнаруживалась моторная афазия. Следовательно, у пациента имеет место частичная приобретенная амбидекстрия, что может иметь определенное значение как для характеристики функциональной асимметрии головного мозга, так и для решения вопросов топической диагностики.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

**Моносков Д.Л.¹, Савелло А.В.^{1,2}, Зубарев Д.Д.¹, Кузьмин А.С.¹,
Симаков К.В.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}**

¹НМИЦ им. В.А. Алмазова, ²ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. В последние годы в Российской Федерации отмечается снижение смертности от ЦВЗ – с 2000 по 2016 гг. этот показатель уменьшился от 318,6 до 190,8 случаев на 100 тыс. населения. С 2008 по 2016 г. смертность от инсульта в Российской Федерации снизилась на 45 % и составила 123 случая на 100 тыс. населения.

На сегодняшний день в России создана современная служба экстренной специализированной медицинской помощи, в которую входят более 590 сосудистых центров, где применяются современные технологии диагностики и лечения.

Цель: оценить результаты применения рентгенэндоваскулярных методов лечения острого ишемического инсульта на базе регионального сосудистого центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Материалы и методы: в 2018 году и за 8 месяцев 2019 года в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» выполнено 35 рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с острым ишемическим инсультом. Мужчины – 19 пациентов (54,2 %). Внутригоспитальный ишемический инсульт зафиксирован у 7 (20 %) пациентов. Средний возраст составил $67 \pm 10,5$ лет. Ишемический инсульт в анамнезе был у 45 % пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 57 %, фибрилляция предсердий – у 57 % пациентов. Только 20 % пациентов принимали антикоагулянты или дезагреганты на догоспитальном этапе. Среднее время от начала заболевания до поступления в Центр $147,8 \pm 88$ минут. Всем пациентам выполнялись нативная КТ головного мозга и мультиспиральная КТ-ангиография. По данным компьютерной томографии преобладало поражение каротидного бассейна – $n=31$ (89 %). У 21 пациента диагностировали тромбоз артерий справа, у 13 пациентов – слева и у 1 пациента интраоперационно выявлен тромбоз обеих внутренних сонных артерий. По показаниям внутривенная тромболитическая терапия до оперативного вмешательства выполнялась у 4 пациентов (11,4 %). Для восстановления церебрального кровотока применялись 2 основные методики: тромбаспирация ($n=23$) и тромбэкстракция ($n=12$) случаев. Среднее время операции от момента пункции артерии до окончания операции составило 50 ± 36 минут

Результаты: Полное восстановление кровотока в виде антеградной реперфузии mTICI 3 достигнуто у 51 % пациентов ($n=18$), антеградная реперфузия более половины ишемизированной области mTICI 2b достигнута у 20 % пациентов ($n=7$). Частичная реперфузии mTICI 2a и mTICI I у 6 % пациентов ($n=2$). Отсутствие перфузии после операции mTICI 0 наблюдалось в 23 % случаев ($n=8$). Не было зарегистрировано осложнений в месте доступа. Среднее время госпитализации составило 25 ± 11 суток. Оценка состояния пациента на момент выписки по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) была следующая: mRS 0 – 5,8 %, mRS 2 – 8,5 %, mRS 3 – 20 %, mRS 4 – 20 %, mRS 5 – 5,7 %, mRS 6 – 40 %. Следует обратить внимание, что в группе mRS 6, ангиографический результат mTICI III был достигнут у 28,5 % пациентов, mTICI 2b у 14,2 %.

Выводы: требуется дальнейший набор клинических случаев и анализ факторов риска с целью уменьшения смертности после эндоваскулярной терапии при инсульте.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СОТЯСЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Норка А.О.¹, Воробьев С.В.¹, Кузнецова Р.Н.², Кудрявцев И.В.³,
Серебрякова М.К.³, Коваленко С.Н.^{4,5}

¹СПбГПМУ, ²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
³ИЭМ, ⁴ВмедА им. С.М. Кирова, ⁵ГБ № 26, Санкт-Петербург

Среди всех патологических состояний головного мозга, с которыми приходится сталкиваться врачу-неврологу в клинической практике, одно из ведущих мест занимают черепно-мозговые травмы (ЧМТ). При этом значительное большинство из них составляют, так называемые легкие травматические повреждения (сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени тяжести). Несмотря на отсутствие при данной патологии грубых структурных изменений центральной нервной системы зачастую при ней наблюдается длительное сохранение клинических симптомов, а также может происходить формирование новых симптомокомплексов. Одним из возможных факторов, влияющих на течение и исходы ЧМТ, является иммунологическая реакция организма на травматическое повреждение.

Целью нашего исследования являлось изучение изменения состояния Т-клеточного иммунитета у пациентов в остром периоде сотрясения головного мозга.

Были обследованы 22 пациента (8 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 20 до 45 лет, находившихся на лечении в городской больнице № 26 Санкт-Петербурга с диагнозом сотрясения головного мозга. При поступлении пациентам выполнялась комплексное обследование, включавшее забор венозной крови для проведения предусмотренных стандартами исследований, а также для определения иммунного статуса. Для выявления Т-хелперов использовали антитела против CD3 и CD4, для разделения CD3+CD4+ лимфоцитов на отдельные субпопуляции применяли антитела против CD45RA и CD62L производства Beckman Coulter. На всех указанных выше субпопуляциях CD3+CD4+ лимфоцитов, при помощи моноклональных антител производства Biolegend, анализировали уровень экспрессии хемокиновых рецепторов. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter). В качестве группы контроля были обследованы 37 практически здоровых лиц.

Установлено, что в группе больных отмечается формирование дисбаланса между Th1, Th2 и Th17 среди CD3+CD4+ Т-клеток. Снижение уровня Th1 ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе приводит к нарушению активации макрофагов и, как следствие угнетению потенциала клеточного иммунитета. Уменьшение содержания CD3+CD4+ Т-клеток с фенотипом Th2 ($p < 0,05$), отвечающих за гуморальный иммунный ответ посредством

продукции интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13), также приводит к развитию недостаточности защиты от внешних патогенов. Тем самым создаются предпосылки возникновения инфекционных осложнений на фоне снижения как клеточного, так и гуморального иммунитета. Кроме того, нами обнаружено повышенное содержание CD3+CD4+ Т-клеток с фенотипом Th17 ($p < 0,001$). Данная субпопуляция Т-лимфоцитов обеспечивает увеличенный синтез провоспалительных цитокинов и может принимать участие в формировании аутоиммунной агрессии.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было установлено, что у пациентов на фоне сотрясения головного мозга наблюдаются поливекторные изменения со стороны Т-клеточного иммунитета, что создает условия для формирования осложнений травматической болезни. Полученные данные могут использоваться для прогнозирования течения заболевания, а также коррекции проводимого лечения

МАКРОФАГ-АССОЦИИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Онищенко Л.С.¹, Гайкова О.Н.², Янишевский С.Н.^{1,3}

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²Институт токсикологии ФМБА России, ³НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Цель исследования. Проверка гипотезы о возможном воспалительном повреждении вещества головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы: при помощи световой и электронной микроскопии исследовали ткань головного мозга умерших от ишемического инсульта, коморбидных по сахарному диабету 2 типа. Кроме стандартных методов обработки тканей проводили иммуно-гистохимические реакции (ИГР) с некоторыми маркерами.

Полученные результаты: Особенностью реакции ткани мозга на ишемию при СД2 являлось большое количество макрофагов, выявляемых как очаговыми периваскулярными скоплениями, так и диффузно. В полях большого скопления макрофагов иммуногистохимические реакции (ИГР) выявили рецепторные маркеры CD-163, HAM-56, характеризующие резидентные макрофаги для нервной системы. Интересно, что у пациентов, переносящих ишемический инсульт без СД2, такой реакции пролиферации со стороны резидентных макрофагов не наблюдалось. Кроме резидентных макрофагов, при помощи ИГР в пределах ткани головного мозга у пациентов с инсультом на фоне СД2 типа выявлены макрофаги моноцитарного ряда, проникшие в головной мозг из сосудистого русла. Данные клетки давали положительную ИГР с маркерами CD-21, CD-23, а также рецепторным маркером дендритических клеток CD-11c. Данные подтипы макрофагов в норме в ткани головного мозга не встречаются и проникали в вещество мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер. Также предполагается, что появление макрофагов, экспрессирующих рецептор к CD-21 и CD-23, отражает изменение фенотипа макрофагов с M2-типа на M1-тип.

Выводы. Выраженная инфильтрация ткани головного мозга макрофагами при сахарном диабете 2 типа, как резидентными для нервной системы, так и моноцитарного ряда, ассоциирована с прогрессирующим воспалительным процессом и является маркером нарушений функционирования нейрососудистых единиц.

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Онищенко Л.С.¹, Гайкова О.Н.², Янишевский С.Н.^{1,3}

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²Институт токсикологии ФМБА России, ³НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Цель исследования. Исследование особенностей макрофагального воспалительного процесса в головном мозге при сахарном диабете 2 типа.

Материалы и методы: при помощи световой и электронной микроскопии исследовали ткань головного мозга умерших от ишемического инсульта, коморбидных по сахарному диабету 2 типа. Кроме стандартных методов обработки тканей проводили иммуно-гистохимические реакции (ИГР) с некоторыми маркерами.

Результаты исследования: В зонах плотного расположения макрофагов, между ними были обнаружены крупные отростчатые клетки, реагирующие с виментином - тучные астроциты, а также зрелые гипертрофированные астроциты, дающие положительную ИГР с маркером глиофибрилярного белка. Данная находка является своеобразным диссонансом, так как виментин обычно выявляет «молодые» или «незрелые» клетки, что не согласуется с маркером глиофибрилярного белка, и может быть ассоциирована с другими нарушениями метаболизма клеток, выявляемые виментином, например «перегрузка» эндоплазматической сети клетки липопротеидами низкой и очень низкой плотности. При электронномикроскопическом исследовании одни макрофаги представляли собой клетки с плотным ядром и цитоплазмой, заполненной многочисленными включениями, другие имели признаки апоптоза и некроза.

Типичными для большинства пациентов с инсультом на фоне СД2 были мелкие диапедезные кровоизлияния, связанные с повышением проницаемости мелких сосудов. Избыточное содержание гемосидерина вследствие распада гемоглобина являлось одним из триггерных механизмов активизации системы микроглии, что также подтверждается ИГР с маркером CD-163.

Наконец, в ткани мозга при инсульте на фоне СД2 обнаруживалась активация резидентных макрофагов, проявляющаяся в значительном увеличении их числа, а также появление в ткани головного мозга макрофагов моноцитарного ряда, в норме не встречающихся за гематоэнцефалическим барьером. Часть макрофагов находили перикапиллярно, что может характеризовать воспалительный процесс в сосудистой стенке. Также макрофаги моноцитарного ряда диффузно располагались в ткани головного мозга.

Выводы. Обнаруженные ультраструктурные изменения в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа дополняют современные представления о патогенезе диабетической энцефалопатии.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МАШИНИСТОВ ЛОКОМОТИВОВ

Орлова Н.В., Старокожева А.Я.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение. Психоэмоциональный стресс является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. В профессиях, связанных с воздействием психоэмоционального стресса, повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования. Изучить распространение сердечно-сосудистой патологии в структуре заболеваемости у машинистов локомотивов.

Материалы и методы. С января по май 2019 г. в НКЦ ОАО РЖД нами было проведено обследование 59 машинистов локомотивов, в возрасте $41,8 \pm 10,1$ лет, стаж работы которых составил $20 \pm 12,6$ лет, количество ночных смен 7 ± 3 в месяц. В нерабочее время продолжительность сна в среднем равнялась 7,5 часов. Была проведена оценка наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, проведены общеклинические, лабораторные (липидный профиль, определение уровня глюкозы крови) и функциональные методы обследования (ЭКГ, ЭХО КГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные функциональные пробы).

Результаты. У машинистов определены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: курение у 27 человек (45,8 %), ожирение у 22 человек (37,3 %) (ожирение 1 степени – 15 человек (68,2 %), 2 степени – 4 человека (18,2 %), 3 степени – 3 человека {13,6 %}), также имели место отягощенный семейный анамнез (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт у родителей) и нарушение углеводного обмена. В результате обследования у 28 машинистов (47,4 %) выявлена артериальная гипертензия (АГ): у 12 (20,3 %) машинистов – АГ 1 степени, у 14 (23,7 %) машинистов – АГ 2 степени, у 2 (3,3 %) машинистов – АГ 3 степени, у 2 (3,4 %) машинистов установлен диагноз ишемической болезни сердца. Из нарушений ритма и проводимости, влияющих на трудовой прогноз, у 10 машинистов (17 %) диагностирована фибрилляция предсердий, преимущественно пароксизмальная форма, у 6 машинистов (10,2 %) зарегистрированы пробежки наджелудочковой тахикардии, частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 10 человек (17 %). Гемодинамически незаметные нарушения проводимости по типу синоаурикулярной блокады и атриовентрикулярной блокады 2 степени 1 типа, которые связаны с нарушением нейроэндокринной регуляции, вегетативной дисфункцией, регистрировались у пациентов с нейроциркуляторной дистонией и с диагнозом: Ожирение. Синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени.

Обсуждение. У машинистов локомотивов имеет место широкое распространение факторов риска сердечно-сосудистой патологии: ожирение, курение. Также профессиональная деятельность машинистов локомотивов связана с психоэмоциональным стрессом, сменной работой, гиподинамией. Следствием наличия факторов риска является высокая распространенность среди машинистов сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии и нарушений ритма сердца.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Помников В.Г., Магомедова Н.Г., Белозерцева И.И.

СПБИУВЭж, Санкт-Петербург

Среди последствий закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) с ушибом мозга средней степени тяжести когнитивные нарушения входят в структуру многих посттравматических синдромов. Умеренные когнитивные

нарушения (УКН) способны утяжелять течение многих дезадаптирующих синдромов и влиять на жизнедеятельность и трудоспособность пострадавшего.

Целью настоящего исследования явилась ранняя диагностики КН в посттравматическом периоде после ушибов головного мозга (УГМ) средней степени тяжести, позволяющая своевременно и целенаправленно влиять на предотвращение или замедление возникновения синдрома деменции.

Материалы и методы. При обследовании 47 больных в возрасте от 18 до 53 лет, преимущественно мужчин (39), перенесших верифицированный УГМ средней степени тяжести от 4 до 8 месяцев назад выявлено, что у 36,2 % из них (17 человека) имеются различной степени выраженности КН, в основном умеренные (14 пациентов). Группу сравнения составили 15 пациентов с ЗЧМТ в виде сотрясения головного мозга, перенесшие её в сроки от 3 до 6 месяцев ранее, без органической и психической симптоматики, репрезентативные по полу, возрасту и уровню образования пациентам основной группы. Всем пациентам, включённым в исследование, было проведено клинико-нейропсихологическое обследование. Магнитно-резонансная томография проведена всем больным основной группы и 7 пациентам с сотрясением головного мозга. Для определения выраженности КН использовали краткую шкалу оценки когнитивных функций (КШОПС), тест вербальных ассоциаций, исследовали слухоречевую и зрительную память с оценкой торможения следов интерферирующими воздействиями, производили пробы на регуляцию произвольной деятельности («забор») и пространственную координацию («часы»), применяли шкалу Векслера в модификации института им. В.М. Бехтерева.

Результаты и обсуждение. По результатам обследования больных с использованием КШОПС суммарный балл в основной группе составил $24 \pm 0,4$ и $28,2 \pm 0,3$ в группе сравнения при $P < 0,01$. Дополнительное обследование больных подтвердило, что нарушение когнитивных функций соответствовало УКН. После проведенного амбулаторного лечения и наблюдения в течение 6 месяцев суммарный балл в основной группе по результатам обследования больных с использованием КШОПС составил $25 \pm 0,3$ балла при недостоверной разнице по сравнению с начальным этапом лечения.

Заключение. С учётом проведенной терапии в амбулаторных условиях, можно говорить лишь о тенденции к улучшению нарушенных когнитивных функций в посттравматическом периоде, тем не менее не вызывает сомнения необходимость длительного амбулаторного лечения таких больных для предотвращения прогрессирования посттравматических КН.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ РУКИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ 3D АУДИОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Помников В.Г., Саковский И.В.

СПБИУВЭж, Санкт-Петербург

В последние десятилетие методики виртуальной реальности, направленные на коррекцию двигательной сферы при церебральном инсульте всё чаще находят применение. Однако технические средства для создания виртуальной реальности имеют высокую стоимость и не всегда доступны для широкого использования. В настоящем исследовании авторами создана оригинальная методика нейротренировки с использованием виртуальной реальности, направленная на стимуляцию репаративных процессов головного мозга, за счет применения инновационного полисенсорного (полимодалного) нейротренажера для восстановления двигательной функции руки. В основе методики лежит принцип зеркальной терапии, в которой человек с помощью зеркала видит движение здоровой руки и воспринимает это движение как движения поражённой руки. Но в предлагаемой методике движение руки воссоздано в трехмерном пространстве. Трехмерное пространство создается с помощью технической части и смонтированного видеоролика, который представляет собой имитацию движения руки на фоне приятного природного окружения, дополненного идеомоторной фабулой и элементами музыкотерапии. Техническая часть нейротренажера включает в себя: очки виртуальной реальности (HIPER VR VRX), мобильный телефон, программу iPlay VR Player for SBS 3D Video, наушники.

Исследования проводились на базе первичного сосудистого центра. Были отобраны 10 пациентов в остром периоде церебрального инсульта, которые поступали на первичное сосудистое отделение после лечения в отделении нейрореанимации на 2 или 3 сутки. У всех пациентов была нарушена двигательная функция руки в виде пареза проксимальных мышечных групп. Выраженность пареза варьировалась от 0 до 4-х баллов (Medical Research council Scale 1976). Также проведена оценка психоэмоционального состояния по методике самооценки Дембо-Рубенштейн. Критерии исключения: пациенты с когнитивным дефицитом (MMSE < 24 баллов, МОСА < 26), пациенты с выраженным сенсорным компонентом афазии, пациенты с катарактой, выраженным снижением зрения, пациенты с артропатиями верхней конечности. Также была использована контрольная группа, у которой восстановление функции руки проводилось по стандартным методикам. Восстановление силы проксимальных мышечных групп произошло у 9 из 10 исследуемых пациентов (90 %). Степень восстановления варьировалась от 1 до 3х баллов по Medical Research council Scale 1976. В контрольной группе степень регресса варьировалась от

1 до 2-х баллов. Проведена проверка статистической значимости по U-критерия Манна-Уитни: метод оказывает влияние на выраженность пареза с вероятностью 95 %. Все пациенты отметили повышение уровня показателей здоровья, счастья, независимости и уменьшение уровня тревоги (по опроснику самооценки Дембо-Рубинштейн).

Таким образом, предложенная методика дала положительные результаты в условиях малой выборки. Требуется статистическая проверка в условиях выборок большего объема. Используемая методика представляется перспективной, так как экономически выгодна, а также может использоваться пациентом на амбулаторном этапе реабилитации.

ВАЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИНЦИПОВ, ЗАЛОЖЕННЫХ В МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ

Помников В.Г., Таранцева В.М., Абазиева Н.Л., Галахова Н.И.

СПбИУВЭж, Санкт-Петербург

Новые подходы к больным с церебральными инсультами (ЦИ) в нашей стране, деятельность мультидисциплинарных бригад при оказании помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, расширение реабилитационной составляющей на всех этапах оказания помощи этим больным в условиях расширения межведомственного взаимодействия, позволяют добиваться улучшения показателей реабилитации, уменьшения ограничений жизнедеятельности, возвращения части больных к общественно-полезному труду. На современном этапе важны меры организационного характера, которые позволили бы внедрить в практику достижения ведущих учёных в области реабилитации больных, перенесших ЦИ, претворить в жизнь основные принципы реабилитации с учётом принятия нашей страной Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и Конвенции о правах инвалидов. Следует отметить, что внедрение в клинично-экспертную практику некоторых принципов, заложенных в МКФ, также в определённой мере позволяют объективно оценивать решения, принимаемые при медико-социальной экспертизе больных, перенесших ЦИ.

Мы проанализировали количество больных, впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие острых нарушений мозгового кровообращения за 3-х летний период (2015-2017гг.) в одном из крупнейших регионов Юга России – Ростовской области.

Всего ВПИ вследствие непосредственно ЦИ в 2015 году было 1174 человек, из них ишемический инфаркт мозга послужил основанием для установления инвалидности у 975. В 2016 году всего ВПИ после ЦИ было 1134, из них перенесли инфаркт головного мозга – 942. Достаточно заметное снижение по этим показателям наблюдалось в 2017 году: 1031 всего ВПИ вследствие ЦИ и из них 838 с ишемическим инфарктом мозга.

В 2017 году указанные показатели имели тенденцию к уменьшению не только в Ростовской области, но и во многих регионах Российской Федерации. Вероятнее всего, это было связано также с внедрением в клинично-экспертную практику Классификаций и критериев, используемых при медико-социальной экспертизе граждан Федеральными казёнными учреждениями медико-социальной экспертизы, которые вступили в силу фактически только с 2016 года. Они были разработаны с учётом принципов, заложенных в МКФ, и опираются на количественную оценку нарушенных функций, что предопределяет более значимую и понятную для многих людей объективность при решении экспертных вопросов. Вместе с улучшением реабилитационной составляющей на всех этапах сопровождения больных с ЦИ и объективизацией имеющихся нарушенных функций прослеживается тенденция к уменьшению количества ВПИ, особенно в трудоспособном возрасте вследствие ЦИ. Отметим, что в настоящее время Правительством России при участии ведущих специалистов системы медико-социальной экспертизы и здравоохранения готовятся к внедрению модифицированные Классификации и критерии, которые доработаны с учётом рекомендаций, заложенных в МКФ и, которые запланированы к использованию в клинично-экспертной практике в ближайшее время.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Портик О.А., Алексеева Т.М.

НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) признается наиболее эффективной стратегией борьбы с ишемической болезнью сердца. Оно сопряжено с высокой распространенностью церебральных осложнений, которые представлены инсультом, делирием, послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД). Остается

неясным, насколько применение аппарата искусственного кровообращения (АИК) оказывает неблагоприятное влияние на тяжесть мозговой дисфункции. Продолжается поиск эффективной стратегии нейропротекции для снижения уровня церебральных осложнений.

Цель исследования. На основании данных клиничко-неврологического и нейропсихологического исследований проанализировать различные типы мозговой дисфункции, определить роль периоперационных факторов риска, эффективность и безопасность фармакологической нейропротекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные 90 пациентов, получивших АКШ по поводу ишемической болезни сердца в плановом порядке. В 1 группу вошли 28 пациентов (средний возраст 66 лет), им операция выполнялась на работающем сердце. Во 2 группу вошли 33 пациента (средний возраст 65 лет), шунтирование выполнялось с использованием АИК. 29 пациентов 3 группы (средний возраст 64 года) были оперированы также с применением АИК, однако они получали нейропротекторную терапию – метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин 1 % интраназально по 2 капли в каждую ноздрю, 3 раза в день до операции в течение 2 – 3 дней, после операции в течение 7 дней. Выполнено обследование с использованием тестов MMSE, MoCA, запоминания 5 слов, рисования часов, пробы Шульте до операции и после нее на 5-6 день. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0». Заключение о ПОКД имело место при снижении показателей в двух и более тестах не менее чем на 10 % от исходного уровня.

Результаты и обсуждение. Церебральные осложнения были выявлены у 7 % пациентов из группы 1, у 67 % из группы 2 и 31 % из группы 3 ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы они наблюдались чаще (у 46 % ПОКД, 36 % инсульт, 3 % делирий), чем в 3 группе (у 31 % ПОКД, 17 % инсульт). Такие факторы, как общие показатели резерва организма (возраст старше 70 лет, средний уровень образования, курение, индекс массы тела более 30 кг/м²), состояние сердечной мышцы (фракция выброса менее 50 %, стенокардия напряжения 3 класса), а также технические характеристики операции (длительность операции более 210 минут, пережатия аорты более 55 минут, работы АИК более 115 минут) продемонстрировали статистически значимую связь с появлением ПОКД ($p < 0,05$). Применение лекарственного вещества у пациентов третьей группы не сопровождалось выраженными нежелательными явлениями.

Заключение. Проведение АКШ с применением АИК оказывает более выраженное дестабилизирующее влияние на функциональное состояние головного мозга, чем использование методики на работающем сердце. Назначение медикаментозной нейропротекторной терапии в периоперационном периоде может способствовать профилактике церебральных осложнений.

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМИ КАРОТИДНЫМИ СТЕНОЗАМИ

Поспелова М.Л., Лепёхина А.С., Ефимцев А.Ю., Исхаков Д.Н., Зайцев Д.Е.,
Левчук А.Г., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е.

НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, но без перенесенных ТИА и ОНМК принято называть «асимптомными». Соответствует ли этот термин действительности? Исследование функциональных связей головного мозга (коннектома) у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения – перспективное направление, которое позволит выявить раннее, доклиническое страдание головного мозга, а значит и определить тактику лечения.

Цель исследования. Изучить функциональные связи в головном мозге у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения с асимптомными атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий (ВСА) и без таковых.

Материалы и методы. Обследовано 28 пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (средний возраст $69 \pm 5,4$ лет): 14 пациентов с асимптомными атеросклеротическими стенозами одной или нескольких ВСА в пределах 60-80 %, составивших исследуемую группу и 14 пациентов без гемодинамически значимых стенозов ВСА – контрольная группа. Четверым пациентам из исследуемой группы была выполнена ангиопластика со стентированием ВСА (сроки оперативного вмешательства – более 3-х месяцев). Функциональную и структурную МРТ выполняли на МР-томографе с силой индукции магнитного поля 3 Тл. Статистическая обработка и оценка результатов нейровизуализационных исследований (данных фМРТ в покое) осуществлялась при помощи программного пакета CONN v.18 для установления взаимосвязей между различными отделами головного мозга, структуры различных сетей покоя и рабочих функциональных сетей.

Результаты и их обсуждение. При выполнении межгруппового статистического анализа у 10 пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА выявлены различия в функциональных связях ($p < 0,001$) в сравнении с группой контроля. В правом полушарии определено существенное усиление отрицательных функциональных связей медиальной префронтальной коры (МПФК) с островком и надкраевой извилиной; ослабление положительных

функциональных связей МПФК с передней и задней частью парагиппокампальной, средней и нижней височными извилинами. В левом полушарии – ослабление положительных функциональных связей МПФК со средней височной извилиной и гиппокампом. При выборе в качестве зоны интереса задней мозжечковой рабочей сети, отмечено ослабление положительных функциональных связей с задней частью правой парагиппокампальной извилины. Надо отметить, что у 4 пациентов, перенесших ангиопластику со стентированием ВСА, отсутствовали значимые изменения функциональных связей в вышеперечисленных зонах, в сравнении с контрольной группой.

Заключение. В настоящее время с использованием функциональной МРТ возможно изучение функциональных связей головного мозга или коннективности – одно из самых перспективных направлений в изучении феноменов структурного разобщения головного мозга. Изменения функциональных связей между различными отделами головного мозга у пациентов с асимптомными стенозами ВСА, в отличие от пациентов без значимых каротидных стенозов или пациентов, перенесших ангиопластику со стентированием ВСА, отражают реорганизацию «рабочей сети покоя» головного мозга и являются предикторами когнитивных, эмоциональных и других расстройств высшей нервной деятельности.

НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА НАТРИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ

Распитин Д.А.

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время кардиохирургические операции получили широкое распространение благодаря достижениям анестезиологии и реаниматологии в вопросах поддержания жизнедеятельности организма больного в условиях искусственного кровообращения. Несмотря на это, объем операции и использование технологии искусственного кровообращения (острое смешивание крови пациента с праймом для заполнения аппарата искусственного кровообращения) предполагает введение больших объемов инфузионной терапии, преимущественно натрийсодержащих растворов, что приводит к изменению осмолярности плазмы крови и перераспределению жидкости в водных секторах организма с последующей внутриклеточной дегидратацией. Нарушение баланса натрия может быть одной из причин развития послеоперационного делирия.

Цель. Оценить влияние гиперосмолярности плазмы вследствие изменения баланса натрия во внеклеточной жидкости на степень внутриклеточной дегидратации и развитие послеоперационного делирия.

Материалы и методы. В рассматриваемую нами группу было включено 29 пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения в возрасте от 52 до 77 лет. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, выполненное кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, отсутствие в анамнезе психических расстройств. Критериями исключения служили: искусственная вентиляция легких более двух суток, кардиогенный шок, наличие в анамнезе у пациентов хронической болезни почек, психических расстройств, беременности, алкоголизма. Регистрировалось количество натрия, введенного в первые сутки, суточная экскреция натрия, рассчитывался суточный баланс натрия, объем водных секторов организма.

Результаты. Выявлено, что в среднем в первые сутки послеоперационного периода вводилось 637 ммоль натрия (372,68 ммоль – 1055,6 ммоль), суточная экскреция натрия в среднем составила 173 ммоль/сутки (45 ммоль/сутки – 357 ммоль/сутки), объем внутриклеточной дегидратации в среднем составил 3 литра (0,37 л – 5,61 л). В итоге мы получили следующие данные:

- 1) Абсолютно во всех случаях наблюдался положительный натриевый баланс в операционные сутки;
- 2) Изменение баланса натрия у всех пациентов приводило к возникновению внутриклеточной дегидратации;
- 3) В исследуемой группе пациентов частота возникновения делирия составила 55 %;
- 4) В зависимости от процента внутриклеточной дегидратации можно выделить 3 степени риска возникновения послеоперационного делирия:
 - низкий риск – при внутриклеточной дегидратации до 8 %;
 - средний риск – при проценте внутриклеточной дегидратации от 9,2 % до 17,6 %;
 - высокий риск – при проценте внутриклеточной дегидратации выше 21 %.

Выводы. Кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения сопряжены с инфузией больших объемов натрийсодержащих растворов, что приводит к гиперосмолярной внутриклеточной дегидратации из-за нарушения баланса натрия и может являться триггером в развитии делирия.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ И ХОЛИНАЛЬФАСЦЕРАТА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СПИННОМОЗГОВЫХ ГАНГЛИЕВ КРЫС ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Рашидов Н.А., Онищенко Л.С., Кравчук А.В.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель исследования: изучение терапевтического действия холинальфасцерата и тиоктовой кислоты на восстановление ультраструктуры спинномозговых ганглиев (СМГ) при травмах периферической нервной системы на примере компрессионно-ишемической невропатии (КИН).

В работе представлены данные электронно-микроскопического исследования (ЭМИ) особенностей сано-генеза поясничного спинномозгового ганглия (СМГ) после КИН у животных контрольной (20 крыс) без лечения и экспериментальной (20 крыс) групп. 10 экспериментальных животных в ходе лечения получали холинальфасцерат и тиоктовую кислоту в течение 2-х недель и 10 – в течение месяца. Для ЭМИ поясничные СМГ крыс через 2 недели с лечением каждым препаратом и от 6 крыс через 1 мес. обрабатывали по стандартным методикам для электронной микроскопии. В качестве контроля было взято по 3 крысы без лечения на тех же сроках. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе, полученные электроннограммы сканировали и анализировали с помощью компьютера.

Уже через 2 недели после лечения КИН обоими препаратами в СМГ обнаруживаются нейроциты в состоянии внутриклеточной репарации, а через 1мес. после лечения КИН как тиоктовой кислотой, так и холинальфасцератом нейроциты имеют морфологические признаки высокой активности. В то же время клетки-сателлиты и шванновские клетки обнаруживают признаки высокой активности и картины деления, а иногда – гибели по типу апоптоза. В миелиновых волокнах (МВ) на миелиновую оболочку положительно действует, главным образом, тиоктовая кислота, а холинальфасцерат лучше восстанавливает осевые цилиндры.

Таким образом, лечение МВ после КИН хотя и эффективно обоими препаратами, но оно различается тем, что эффект лечения заметен лишь через месяц, причем в МВ лучше восстанавливаются не оболочки, а осевые цилиндры. Важно отметить тот факт, что в нейроглиоцитах признаки внутриклеточной репарации и высокой активности обнаруживаются не только через месяц после применения этих препаратов, но и через 2 недели.

ОСТРЫЕ ПРИСТУПЫ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Самарцев И.Н., Живолупов С.А.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Одной из наиболее частых жалоб, заставляющих пациентов обращаться за неотложной медицинской помощью, является головокружение – нарушение пространственной ориентации организма в виде неправильного осознания положения собственного тела или иллюзии движения. Опыт работы нашего центра головокружения при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова свидетельствует о том, что около 40 % случаев системного головокружения имеют в своей основе прогностически благоприятные причины, такие как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) или вестибулярный нейронит (ВН). В то же самое время, у всех пациентов с вертиго необходимо исключать жизнеугрожающее состояние – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель исследования: анализ эпидемиологии острого головокружения в гетерогенной популяции больных.

Материалы и методы. В период 2015-2016 гг. нами было обследовано 65 пациентов с острым приступом головокружения в возрасте от 18 до 75 лет ($53 \pm 6,7$ лет). Критериями исключения из исследования были: психогенное головокружение (в том числе в рамках тревожного, фобического расстройства (F40, F41.1), депрессии {F32}), состояния, затрудняющие общение с пациентом и проведение клинических тестов (деменция, значительная выраженность вегетативных проявления, ассоциированных с головокружением), нежелание пациентов участвовать в исследовании. В случае подозрения на наличие у пациента центрального головокружения выполнялось нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головы).

Результаты. Среди 65 пациентов, включенных в исследование у 23,1 % пациентов (n=15) было диагностировано головокружение центрального генеза, из них острое нарушение мозгового кровообращения в 80,0 % случаев (n=12), обострение рассеянного склероза – 13,3 % (n=2) и опухоль головного мозга – 6,7 % (n=1). В подавляющем большинстве случаев у обследованных нами больных (n=50, 76,9 %) острый приступ головокружения был связан с вестибулярными причинами: ДППГ, ВН – 80,0 % (n=40) и 20,0 % (n=10), соответственно.

Обсуждение. Наиболее частой причиной острого головокружения в гетерогенной популяции больных являются периферические вестибулярные нарушения (76,9 в нашем исследовании %), среди которых превалирует ДППГ. В то же самое время у значительной части больных (23,1 %) необходимо исключать центральный генез статических нарушений, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения.

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К СТРАТИФИКАЦИИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ «У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО»

Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бодрова Т.В.

ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Цель исследования: разработка и оценка валидности клинического алгоритма ВЕРТИГО (тест Вертикального расхождения глаз, тест Ромберга и оценка походки, тест импульсного движения (ТИГ) головой, Оценка нистагма) для проведения дифференциальной диагностики между головокружением центрального и периферического генеза; анализ современных терапевтических комплексов дифференцированной терапии острого приступа головокружения.

Материалы и методы: обследовано 65 пациентов с острым приступом головокружения в возрасте от 18 до 75 лет (53±6,7 лет). Все пациенты осматривались неврологом согласно стандартному общепринятому протоколу, а также в соответствии с алгоритмом ВЕРТИГО. В случае подозрения на наличие у пациента признаков центрального головокружения выполнялось нейровизуализационное исследование. Производилась оценка диагностической точности, чувствительности и специфичности алгоритма ВЕРТИГО, вычислялась его положительная и отрицательная прогностическая значимость.

Результаты: Чувствительность алгоритма ВЕРТИГО для диагностики центрального головокружения оказалась равной 100 % (95 % CI: 78,2-100 %), специфичность – 94,0 % (95 % CI: 83,5-98,8 %), прогностическая ценность положительного результата – 83,3 % (95 % CI: 58,6-96,4 %); прогностическая ценность отрицательного результата – 100 % (95 % CI: 92,5-100 %). Каппа Коэна, рассчитанная по результатам окончательного диагноза, оказалась равной 0,88. Дифференцированная терапия пациентов с острым головокружением должна проводиться в соответствии с существующими рекомендациями и включать использование мультимодальных фармакологических препаратов (например, кавинтон комфорте) для восстановления вестибулярного контроля путем стимуляции нейропластичности.

Обсуждение: использование алгоритма ВЕРТИГО позволяет значительно повысить эффективность клинической дифференциальной диагностики центрального и периферического головокружения. Простота выполнения методики позволяет использовать ее непосредственно в условиях приемного покоя стационара; а знание основных терапевтических комплексов дифференцированной терапии острого головокружения позволит значительно улучшить результаты восстановления статодинамической функции у данной категории больных.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА ФАСЕТОЧНЫХ СУСТАВОВ

Самарцев И.Н.¹, Живолупов С.А.¹, Яковлев Е.В.²

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²МЦ ОАО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург

В настоящее время проблема терапии боли является одной из наиболее актуальных в мире, поскольку касается десятков миллионов людей только в Северной Америке и в Европе. Кроме того, существующая ситуация с неэффективностью имеющихся методов и способов лечения хронических болевых синдромов так или иначе лежит в основе эпидемии использования наркотических анальгетиков, которая сейчас наблюдается в США и ряде других стран мира. В этом свете исследования в области терапии дорсалгий, как одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм, продолжают оставаться актуальными в настоящее время.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности различных вариантов локальной инъекционной терапии в лечение дорсалгий на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материалы и методы. В работе приняли участие 65 пациентов (м:ж=1:1,7, ср. возраст 68,3±4,5 лет) с болевым синдромом в области пояснично-крестцового отдела позвоночника (фасеточный синдром) длительностью более 1 месяца (2,2 [1,3; 3,5] мес.). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больным 1 группы помимо базовой терапии (НПВС) выполнялась локальная инъекционная терапия (ЛИТ) с использованием бетаметазона 7 мг и местного анестетика (прокаин 0,25 % или лидокаин 1 %); место введения препаратов осуществлялось по анатомическим ориентирам (паравертебральное введение). Пациенты 2 группы также получали лечение, включающее

ТЕЗИСЫ

НПВС и ЛИТ с глюкокортикоидом, однако инъекция проводилась под контролем УЗИ (блокада медиальной ветви спинномозгового нерва или собственно фасеточного сустава). Оценка эффективности терапии оценивалась по следующим показателям: визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), длительность безболевого периода, количество и варианты осложнений.

Результаты. Достоверных различий между группами получено не было.

Обсуждение. Использование навигационных методов при проведении ЛИТ не гарантирует большую эффективность терапии, однако может быть полезной в стратификации пациентов по вероятности успешности осуществления радиочастотной абляции фасеточных суставов в будущем.

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ-ФЕЙЛЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Соболева О.А., Шатохин А.А., Кузюбердин А.В., Колесникова Е.В., Кадимова З.М.

КДКБ, Ставропольский ГМУ, Ставрополь

Актуальность. Синдром Клиппеля-Фейля – врожденная аномалия развития шейного отдела позвоночника. Частота встречаемости 1:120 000. Данный синдром бывает только врожденным. Характерные особенности: деформация и укорочение шеи; снижение количества имеющихся шейных позвонков; сращение позвонков; три обязательных внешних признака: низко расположенная граница роста волос на затылке, укороченная шея, снижение объема движений в шейном отделе позвоночника.

Цель: продемонстрировать клинический случай, проанализировать особенности анамнестических и клинических данных истории болезни ребенка с синдромом Клиппеля-Фейля.

Материалы и методы. Ребенок А., 1 г. 2 мес. поступил в психо-неврологическое отделение ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» в июне 2019 г. с жалобами на задержку психо-моторного и речевого развития, нарушение опоры, «короткая шея», «неловкость» в руках, часто сжимает руки «в кулачки», ограничение активных движений в верхнем плечевом поясе, шейном отделе позвоночника, самостоятельно не стоит, не ходит, снижена моторика в руках. Вышеуказанные жалобы мать отмечает с рождения, после проведенных курсов лечения (медикаментозное, физиолечение, массаж) отмечает незначительную положительную динамику в виде улучшения двигательных навыков.

Объективный статус: диспластический фенотип: светлые волосы, ресницы, глубокопосаженные глаза; симптом «короткой» шеи (бrevicollicis), низкая задняя линия роста волос (менее 3 см.), мышечная гипотония, плоско-вальгусная установка стоп, «круглая» спина, задержка моторного развития. Выполнена компьютерная томография шейного отдела позвоночника: аномалия шейных позвонков (фрагментация С1-С5 тел и остистых отростков, причем более выраженная С1.); конкресценция фрагментированных масс С2-С5 справа, С2-С4 слева; конкресценция остистых отростков С7-Th1. Гипоплазия первых рёбер. Кифотизация шейного лордоза. Осмотрен специалистами: генетик, нейрохирург, ортопед.

Выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, ЭКГ, ЭХО-КГ с доплеровским анализом – без патологии.

Результаты. На основании клинического осмотра, характерных фенотипических данных, результатов дополнительных методов обследования, был выставлен диагноз синдром Клиппеля-Фейля.

Выводы. Данный клинический случай продемонстрирован с целью привлечения внимания неврологов, педиатров, ортопедов к патологии шейного отдела позвоночника; своевременной диагностике заболевания. Тяжелые формы состояния, дополнительные аномалии требуют тщательного и регулярного наблюдения врачей, с целью предупреждения развития возможных осложнений. Методов профилактики синдрома Клиппеля-Фейля не существует, по этой причине родителям важно проявлять особую внимательность с раннего возраста ребенка. При этом нужно знать, что данная патология – не приговор и такие пациенты способны учиться и вести обычный образ жизни.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АКТИВНОСТИ ЭСТЕРАЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Степанов Я.А.

*НИЦ биологической защиты специального назначения
48 Центрального НИИ Минобороны России, Екатеринбург*

Холинэстеразы (ХЭ) – это семейство ферментов, основная физиологическая роль которых является расщепление ацетилхолина до холина и уксусной кислоты, создавая тем самым возможность интермиттерной передачи нервного импульса. Выделяют два физиологически значимых представителя данного семейства: ацетилхолинэстераза (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстераза (БХЭ, КФ 3.1.1.8).

ТЕЗИСЫ

Генетические варианты активности БХЭ более разнообразны, чем АХЭ, хотя однозначного мнения о физиологических функциях фермента на сегодняшний день нет. Выделяют несколько полиморфизмов гена, кодирующего активность БХЭ, однако значимых в практике клинической лабораторной диагностики по данным последних исследований всего 3. Фенотипически они проявляются различной способностью дибукаина ингибировать БХЭ. Диагностическая значимость дибукаинового числа для гомозиготного генотипа составляет более 75 %, для гетерозиготного – от 35 до 75 %, для атипичного гомозиготного – менее 35 %.

Цель исследования: изучить генетический полиморфизм активности БХЭ.

В клинической практике генетический полиморфизм БХЭ исследовали при обосновании выбора анестезиологического пособия для пациентов с «молчащим» геном. Сниженная активность БХЭ в организме при атипичной форме фермента провоцирует депрессию дыхания, если использовать сукцинилхолин в качестве дополнения к анестезии. Вместе с тем, исследования комбинированной политравмы травмы и способы антиноцицептивной защиты при ведении таких пациентов носят ограниченный характер. В промышленной токсикологии актуальны исследования персонифицированной детоксикационной и антидотной терапии при отравлениях ингибиторами холинэстераз. В клинической неврологии выделяют ряд нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, при которых ингибиторы холинэстераз являются единственной группой препаратов симптоматической терапии.

На основании изученной генетической неоднородности активности БХЭ внутри популяции можно определить следующие актуальные направления исследований:

- клиническая лабораторная диагностика эффективности и безопасности анестезиологического пособия при политравме;
- клиническая лабораторная диагностика тяжести отравления ингибиторами холинэстераз на сублетальном уровне;
- уточнение результатов терапии миастении с ранним дебютом и анализ причин гетерогенности соотношения декремента М-ответа и мышечной силы при длительном течении заболевания;
- повышение объективности антихолинэстеразного прозеринового теста при диагностике дебюта миастении путем исключения ложноотрицательных результатов у пациентов с генетической резистентностью к ингибиторам холинэстераз;
- уточнение терапии деменций различного генеза, а именно обоснование ингибитора холинэстераз на основании генетической чувствительности организма к селективной и неселективной антихолинэстеразной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

Стулин И.Д.¹, Бойцов С.А.², Васильев А.Ю.¹, Бузиашвили Ю.И.³, Гусев Е.И.⁴,
Мартынов М.Ю.⁴, Садиков П.В.¹, Драпкина О.М.⁵, Бочкарева Е.В.⁵, Джувалыков П.Г.⁶,
Михайлова С.А.¹, Знайко Г.Г.⁷, Солонский Д.С.¹, Труханов С.А.¹, Мацкеплишвили М.Т.¹,
Лысейко Н.В.¹, Лочан Н.В.¹, Сазонова А.Г.¹, Гусев А.П.⁷

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ²НМИЦ Кардиологии, ³НЦССХ им. А.Н. Бакулева, ⁴РНМУ им. Н.И. Пирогова,
⁵НМИЦ профилактической медицины, Москва, ⁶Астраханский ГМУ, Астрахань, ⁷ИНЭУМ им. И.С. Брука, Москва

Введение. Атеросклероз сонных артерий (СА) является одной из самых частых причин развития инсульта. В последние годы опубликован целый ряд исследований показывающих сочетанность каротидного, коронарного атеросклероза и поражения сосудов конечностей. Так метанализ 22 исследований с 5-летним наблюдением, опубликованный А.С. Pickett с соавторами показывает повышение риска инфаркта миокарда у пациентов с каротидным шумом более чем в 3,5 раза. Это подчеркивает важность оценки состояния СА для своевременного начала активной профилактики, а также значимость и информативность методов клинического осмотра. Другой аспект, длительно изучавшийся на кафедре нервных болезней МГМСУ – это возможность использования результатов «рутинных» рентгенографических методов для выявления атерокальциноза сонных артерий, что значительно повышает их ценность и позволяет отбирать пациентов, которым необходимо высокотехнологичное обследование.

Целью данного многолетнего исследования была оценка возможностей клинических и простых инструментальных методов при распознавании атеросклероза, который в 80 % сочетается с атеросклерозом коронарных артерий.

Материалы и методы. Всего в исследование было вовлечено 1204 пациента без «неврологического» анамнеза, очаговых и общемозговых симптомов в статусе и 300 пациентов «сосудистого» неврологического отделения. Обследование включало тщательный осмотр, пальпацию, аускультацию (с использованием стетоскопа с воронкообразной головкой) доступных сегментов СА, глазниц, подключичных и бедренных артерий. Всем пациентам (по клиническим показаниям или в рамках диспансеризации) проводились один или несколько видов рентгенологического обследования, которые захватывают проекции СА: спондилография шейного отдела,

рентгенография легких (468 исследований), цифровая флюорография (736 исследований). При оценке результатов указанных исследований внимание уделялось выявлению теней от кальцинатов в области СА. Помимо этого 150 флюорограмм были проанализированы автоматически программой, разработанной в ИНЭУМ им. И.С. Брука

Результаты: те или иные признаки (клинические и/или рентгенологические) выявлены у 18,3 % пациентов старше 55 лет. Практически все рентгенологические находки были подтверждены данными дуплексного сканирования, лишь у 7 пациентов кальцинаты локализовались в лимфатических узлах или миндалинах. Шум в проекции сонной артерии или глазницы (при отсутствии систолического шума над сердцем) явился наиболее специфическим признаком стенозирующего атеросклероза.

Заключение: вышеизложенное свидетельствует о необходимости комплексного обследования, с подробным клиническим осмотром и более тщательной интерпретацией результатов «скрининговых» лучевых методов. Уместно упомянуть, что в России ежегодно выполняется до 70 миллионов флюорографий, а 80 % действующих аппаратов – цифровые. Данные продолжающегося пилотного проекта в Астраханской области с углубленным осмотром и безвыборочным анализом более 300 тыс. результатов инструментальных исследований подтверждают изложенные тезисы.

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ТЕРМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ

Стулин И.Д.¹, Труханов С.А.¹, Будадин Е.Ф.², Солонский Д.С.¹, Сазонова А.Г.¹

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ²Институт термографии, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания остаются самой частой причиной летальности. В основе патогенеза сосудистых катастроф чаще всего лежит атеросклероз крупных сосудов. Если принять во внимание значительное «омоложение» инсультов и инфарктов миокарда, становится ясно, что раннее выявление атеросклероза – важнейшая проблема первичной профилактики. В связи с этим огромное значение могут иметь диспансеризация, профилактические осмотры и другие варианты обследования больших групп населения. Золотым стандартом диагностики атеросклероза сонных артерий (СА) можно считать дуплексное сканирование. Однако это исследование, несмотря на исключительную информативность, неинвазивность и безопасность имеет недостатки, которые ограничивают его использование при безвыборочном обследовании: низкая пропускная способность, требования к квалификации врача и относительно высокая стоимость.

Идеальный инструментальный метод для массового осмотра, по нашему мнению, должен быть высокочувствительным, быстрым, доступным для среднего медицинского персонала, а аппаратура должна быть экономичной и, желательно, портативной. При этом допустима невысокая специфичность: основная цель такого осмотра – формирование группы пациентов, требующих углубленного обследования.

Практически всем перечисленным критериям «идеального метода скрининга» соответствует термография. Классический термографический признак односторонней каротидной недостаточности – относительная гипотермия (более 0,3°C) внутреннего угла глазницы и медиальной надбровной области – зоны кровоснабжения глазничной артерии, первой ветви внутренней сонной артерии. Очевидно, что этим способом может быть выявлен только гемодинамически значимый асимметричный стеноз.

Ряд исследований, в которых проводилось измерение температуры сосудистой стенки в венечных и сонных артериях у животных и у человека выявил локальный разогрев до 0,5°C на уровне гемодинамически значимого стеноза и до 1°C в области наиболее опасных атеросклеротических бляшек с надрывом «покрышки», кровоизлияниями и тромботическими наложениями. Изменение температуры в проекции СА выявляется и с использованием радиотермографии. К сожалению, широкое практическое применение этой методики ограничивает низкая помехоустойчивость приборов.

Нами были отобраны 10 пациентов терапевтических и ЛОР-отделений городской больницы с явными односторонними гемодинамически значимыми поражениями сонных артерий при практически неизменном потоке по противоположной каротиде, что было верифицировано дуплексным сканированием. У восьми из них классическая термография определила диагностически значимые гипотермии от 0,5 до 1,5°C в параорбитальных зонах. Еще у двоих анизотермия наблюдалась, но была умеренной.

Также был использован новый метод обработки изображений при термографии с функциональной или медикаментозной пробой – термолокационное зондирование (патент №2428102), который позволяет выявлять аномалии динамики температуры кожи, возникающие при изменении разогрева более глубоких тканей. При этом у пяти больных выявлены «температурные аномалии» над проекцией пораженных СА, а у четверых из них отмечались признаки «нестабильности» атеросклеротической бляшки.

Предварительные данные позволяют предположить информативность нового метода не только в отношении наличия атеросклеротических бляшек, но и их возможной «нестабильности».

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Субботина О.П.¹, Тибекина Л.М.²

¹ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН, ²СПбГУ Санкт-Петербург

Введение. Назначение противоэpileптической терапии требует соблюдения принципов медикаментозного лечения эpileпсии, среди которых основными являются индивидуальный подход, непрерывность и длительность лечения.

Целью исследования явился анализ клинической эффективности применения противоэpileптических препаратов больным с разными типами эpileптических припадков.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 35 человек (мужчин – 13, женщин – 22, средний возраст 34±4 года) с эpileптическими приступами разного характера: генерализованными судорожными – в 70 % случаев, сложными парциальными – в 20 % случаев, простыми парциальными – в 14 % случаев. У 40 % пациентов наблюдались разные виды приступов. Дебют эpileпсии колебался в пределах 25±8 лет. Диагноз устанавливался с использованием клинико-анамнестических данных, лабораторных, электрофизиологических (ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг, ЭКГ), нейровизуализационных (МРТ, ПЭТ/КТ с глюкозой) методов исследования.

Результаты исследования. При повторном осмотре через 6-12 месяцев после начала медикаментозной терапии у 35 человек с эpileпсией удалось добиться следующих результатов: 11 (31 %) пациентам назначена стартовая монотерапия АЭП, в результате которой у 8 (72 %) пациентов к моменту повторного обращения приступы не повторялись, терапия была продолжена по ранее подобранной схеме. В 70 % случаев (у 8 пациентов) в качестве стартовой терапии назначался левитирацетам, у 18 % (2 пациента) лакосамид, 1 (9 %) пациент получал вальпроевую кислоту. Недостаточный эффект у 3 человек связан с изначальным назначением минимальной терапевтической дозировки препарата, что в дальнейшем потребовало повышение дозы для достижения медикаментозной ремиссии. У 22 (63 %) пациентов во время первичного обращения была скорректирована ранее принимаемая терапия, заключающаяся в назначении препаратов первого выбора для предположительной формы эpileпсии или коррекции дозировок в сторону повышения терапевтической дозы: у 18 (81 %) пациентов отмечено отсутствие приступов после коррекции терапии, у 2-х (9 %) – урежение приступов, у 2-х (9 %) пациентов не отмечено эффекта от терапии, связанные с наличием резидуально-органических поражений головного мозга и длительным применением различных схем противоэpileптических препаратов, в сочетании с умственной отсталостью и ДЦП, что потребовало подтверждения фармакорезистентности и рассмотрения вопроса об оперативном лечении.

Для оценки эффективности терапии пациентам рекомендовалось, помимо ведения дневника приступов, проведение динамического видео-ЭЭГ мониторинга с частотой 1 раз в 4-6 месяцев после начала или коррекции терапии. Также необходимо оценивать безопасность противоэpileптической терапии, проводя контроль состояния органов брюшной полости (ультразвуковое исследование 1 раз в год), общего анализа крови и мочи (1 раз в 3 месяца), биохимический анализ крови 1 раз в 6 месяцев.

Заключение. Соблюдение раннего начала лечения ПЭП, предпочтительность монотерапии, выбор ПЭП в соответствии с типом эpileптических припадков у данного больного, использование рациональных сочетаний ПЭП при невозможности достижения эффекта одним препаратом, учет фармакокинетических и фармакодинамических особенностей назначаемого ПЭП с контролем уровня ПЭП в крови, а также проведение динамического видео-ЭЭГ мониторинга и оценка состояния паренхиматозных органов позволяют значительно повысить эффективность проводимой противоэpileптической терапии.

ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ У ВРАЧА-ЭПИЛЕПТОЛОГА

Субботина О.П.¹, Тибекина Л.М.²

¹ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН, ²СПбГУ Санкт-Петербург

Введение. Эpileпсия является актуальной медико-социальной проблемой во всем мире, распространенность которой в России составляет 34 на 100 тыс. населения. Учитывая клинический и этиологический полиморфизм пароксизмальных состояний, требующих экстренной помощи, проведения дифференциальной диагностики, определения объема консервативных мероприятий или хирургических вмешательств, создаются специализированные противоэpileптические центры и кабинеты с соответствующей подготовкой врачей-эpileптологов.

Целью исследования явился анализ структуры первичной обращаемости амбулаторных больных с пароксизмальными состояниями к врачу-эpileптологу.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт 133 пациентов (мужчин – 62/46,6 %, женщин – 71/53,4 %, средний возраст 32±3 года), обратившихся в Амбулаторно-консультатив-

ТЕЗИСЫ

ное отделение ИМЧ РАН в период с ноября 2017 г. по сентябрь 2019 г. по поводу пароксизмальных состояний. Для уточнения диагноза использовались клиничко-anamnestические данные, лабораторные, электрофизиологические (ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг, ЭКГ), нейровизуализационные (МРТ, ПЭТ/КТ с глюкозой) методы исследования.

Результаты исследования. Проведенный анализ показал, что в структуре пароксизмальных расстройств наибольшую долю занимает фокальная эпилепсия с комплексными парциальными судорожными приступами (G40.2) – 104 (77 %) человека. Значительно меньшую долю составляют пациенты с генерализованной (G 40.3) и парциальной (G 40.0) идиопатической эпилепсией – 8 (6 %) и 2 (1,5 %) соответственно. Фокальная эпилепсия с простыми парциальными приступами (G40.1) диагностирована у 4 (3 %) человек. У 5 % больных с симптоматической формой развился эпилептический статус. У 8 (6 %) больных из обследованных установлены синкопальные состояния и истерические приступы. У части больных – 14 (10,5 %) форму эпилепсии установить не удалось, причиной чаще всего являлась недостаточная информативность рутинной энцефалографии, отсутствие возможности проведения видео-ЭЭГ мониторинга, а также недостаточные данные нейровизуализации. Следует отметить, что в случае симптоматических форм эпилепсии наибольший удельный вес среди этиологических факторов имели последствия ЧМТ с глиозно-атрофическими изменениями мозгового вещества у 16 (12 %) человек, далее следовал гиппокампальный склероз в 9 (7 %) случаях. В равных долях диагностированы гетеротопии серого вещества и опухоли головного мозга – 5 (4 %) человек, а также последствия ОНМК и перенесенных нейроинфекций – по 4 (3 %) случая. Основным лечебным мероприятием при установлении диагноза эпилепсии являлась медикаментозная терапия, проводимая с учетом основных принципов лечения заболевания. В 19 % (25 пациентов) случаях эпилепсия оказалась фармакорезистентной, что потребовало рассмотрения вопроса о хирургическом лечении (открытых или стереотаксических операциях, криодеструкции эпилептогенных очагов, имплантации стимулятора блуждающего нерва (VNS-терапия).

Заключение. В структуре пароксизмальных расстройств у больных, обращающихся к врачу-эпилептологу, преобладает фокальная эпилепсия с комплексными парциальными судорожными приступами, а наиболее частыми причинами эпилептических синдромов являются глиозно-атрофические изменения после ЧМТ. Важным аспектом в работе врача-эпилептолога является выявление фармакорезистентных форм эпилепсии с решением вопроса совместно с нейрохирургами о возможности хирургического лечения.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, КАК ФАКТОРА РИСКА ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Филин А.А., Артемьев М.Е.

НИКИО им. Л.И. Свержевского, Москва

Риск инсульта при тяжелой форме синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) возрастает в 2 раза. Одним из патогенетических факторов служит нарушение ритма и проводимости сердца, развивающееся на фоне СОАС. Метод коррекции этих нарушений зависит от их связи с СОАС.

Цель исследования: определить варианты лечения жизнеугрожающих нарушений ритма у больных с тяжелой формой СОАС.

Методы и материалы. Проведено полисомнографическое исследование 118 пациентов с подозрением на СОАС. В 42 случаях диагностирована тяжелая форма синдрома с индексом апноэ/гипопноэ $54,0 \pm 21,3$; индекс массы тела этих пациентов составил $34,8 \pm 6,7$. У 7 из 42 человек в предутренние часы были зафиксированы паузы между сердечными циклами длительностью от 2,4 до 3,8 с. Все пациенты консультированы кардиологом и им инициирована СРАР-терапия, спустя 10 дней после инициации СРАР проведено Холтеровское мониторирование.

Результаты: в 5 случаях из 7 повторное исследование не выявило длительных пауз сердечного ритма; в 2 случаях нарушения сохранялись с длительностью пауз более 3 с. Пациенты были направлены к кардиохирургу для установки водителя ритма.

Выводы. 1) Причиной угрожающих нарушений сердечного ритма может быть СОАС. 2) В большинстве случаев СРАР-терапия может приводить к купированию нарушений сердечного ритма.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (СИНДРОМ MELAS)

Торгашова А.Н., Жадан О.Н., Тимченко Л.В.

НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

Введение. Синдром MELAS (от англ. Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) относится к митохондриальным болезням, которые обусловлены генетическими и структурно-биохимическими дефектами митохондрий и сопровождаются нарушением тканевого дыхания.

Цель работы: показать актуальность проблемы митохондриальных болезней в медицинской практике на современном этапе.

Материалы и методы: представлены результаты собственного наблюдения пациентки с синдромом MELAS. Приводим собственное наблюдение: *пациентка Р., 32 лет*, была доставлена в НИИ-ККБ №1 с клиникой сенсомоторной афазии. Со слов отца известно, что с детства не переносила физические нагрузки ввиду «слабости мышц», страдала тугоухостью. Около 2 лет назад отмечались эпизоды нарушения речи, которые регрессировали в течение недели. При поступлении выявлен очаг ишемии в левой височно-теменной области. При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий стенозирующего поражения не верифицировано. С учетом молодого возраста пациентки, клиники ишемического инсульта, с целью исключения васкулита, антифосфолипидного синдрома, тромбофилической предрасположенности, митохондриальной патологии, был выполнен ряд лабораторных и инструментальных исследований. Выявлена тромбофилическая предрасположенность в виде мутации генов свертывающей системы крови и мутаций фолатного цикла. Уровень гомоцистеина, криоглобулина, лактата крови был в пределах нормы. Пациентке подобрана вторичная профилактика инсульта, рекомендован прием антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Пациентка была выписана домой с регрессом речевых нарушений. Через 3 месяца пациентка повторно поступила в клинику с симптоматикой грубой дизартрии, левосторонней гемиплегии, выраженным психомоторным возбуждением. По данным компьютерной томографии в правой гемисфере головного мозга выявлена зона обширной ишемии. При лабораторном исследовании обращало на себя внимание повышение уровня лактата 4.08 ммоль/л. С учетом рецидивирующего течения ишемического инсульта у пациентки молодого возраста на фоне проводимой терапии, выявленной кардиомиопатии, сенсоневральной тугоухости, частичной атрофии зрительного нерва обоих глаз, миопатии, лактат-ацидоза, был заподозрен синдром MELAS. Выполнена биопсия прямой мышцы бедра с целью исследования мышечного лоскута на синдром MELAS. При электронно-микроскопическом исследовании выявлены признаки жировой и пигментной дистрофии мышечных волокон, а также дистрофические и дегенеративные изменения митохондрий, что соответствует митохондриальной цитопатии. Выставлен диагноз синдрома MELAS, клинически состоявшийся в виде повторных ишемических инсультов, кардиомиопатии, сенсоневральной тугоухости, частичной атрофии зрительных нервов, миопатии, энцефалопатии. На фоне терапии пациентка была выписана из клиники на 15-е сутки со значительным регрессом неврологического дефицита, вернулась к активной повседневной жизни.

Результаты: представленный случай демонстрирует сложность диагностики и дифференцирования митохондриальных заболеваний, что требует информированности неврологов и преемственности в работе с врачами других специальностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМ И СИМПТОМНЫМ КАРОТИДНЫМ СТЕНОЗОМ

Ходанова С.В., Гладкова Н.В., Сениута Е.И., Колесников Д.С., Расулов Ш.М.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение: в настоящее время в большинстве стран мира лидирующей причиной смерти остается сердечно-сосудистая патология. В том числе ишемический инсульт, летальность от которого составляет около 25 %. Кроме того, перенесенные нарушения мозгового кровообращения приводят к когнитивным расстройствам и другим признакам неврологического дефицита трудоспособного населения. Поэтому важной задачей остается выявление пациентов группы риска по ишемическому инсульту и своевременное проведение реваскуляризации брахиоцефальных артерий.

Цель исследования: изучение результатов каротидной эндартерэктомии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с бессимптомным и симптомным каротидным стенозом.

Материалы и методы: в основу легли наблюдения за 14 пациентами с симптомным и 17 больными с бессимптомным каротидным стенозом, перенесших эверсионную каротидную эндартерэктомию (СЕА). Критерием включения являлась перенесенная каротидная эндартерэктомия, критериями исключения – отказ от участия

в исследовании, невозможность интерпретации результатов вмешательства. Анализировались такие параметры как: возраст, пол, индекс массы тела, лабораторные данные (липидограмма, коагулограмма), наличие сопутствующих патологий сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, стенокардии, атеросклероза сосудов конечностей, нарушений сердечного ритма, наличия инфаркта миокарда и перенесённых сосудистых операций в анамнезе), сахарного диабета и его компенсации. Оценивалось наличие симптомов неврологического дефицита до оперативного лечения, время от последнего случая ОНМК/ТИА, проведение тромболитической терапии. Дополнительно анализировались данные ультразвукового исследования сосудов головы и шеи до и после операции. Наличие когнитивных нарушений оценивалось по шкале MMSE. Отдаленные результаты (более 6-ти месяцев) исследовались посредством телефонного опроса (соблюдение назначенной лекарственной терапии, контроль артериального давления, липидов и глюкозы крови, возобновление или проявление неврологических нарушений, повторные явления ишемического инсульта, перенесенные другие сосудистые операции, наличие когнитивных нарушений).

Результаты: в целевой группе с большей частотой встречались пациенты с коэффициентом атерогенности более 4 (53 % против 32 %); наличием гипертонической болезни III ст.- целевая (93.3 %), контрольная (37.5 %) ($p=0,01$). Поражению каротидных артерий у пациентов целевой группы чаще сопутствовал стеноз подключичных артерий ($p=0,05$). В отдаленном периоде (более 6-ти месяцев) у 50 % представителей целевой группы возникли проявления критической ишемии конечностей, в контрольной группе – у 18.7 %. ($p=0,07$). Оперативные вмешательства на коронарных сосудах и сосудах нижних конечностей перенесли 57.1 % в целевой группе и 25 % – в контрольной. Деменция легкой степени выраженности наблюдалась у 71.4 % в целевой и 31.2 % – в контрольной группе ($p=0,02$). В целевой группе было 3 случая летального исхода в период от 6-ти месяцев до 1 года после операции.

Заключение: пациенты с симптомным каротидным стенозом характеризуются более агрессивным течением мультифокального атеросклероза, что следует учитывать при планировании реабилитационных мероприятий после оперативного вмешательства.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Чиж Г.А.^{1,2}, Яковлева В.А.³, Гаглоева Т.Д.¹, Ситникова А.А.¹, Зелененко М.А.¹,
Пометько Д.В.³, Вагнер К.А.³, Цыган Н.В.^{1,3}, Трашков А.П.¹

¹НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

²СПбГПМУ, ³ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время хорошо известен повышенный риск развития ишемического мозгового инсульта у пациентов с различными формами злокачественных новообразований. Наиболее опасными в этом отношении являются аденокарциномы различной локализации. Данная ситуация обусловлена рядом патофизиологических феноменов, имеющих при аденокарциномах наибольшую выраженность.

Цель исследования. Проанализировать и осветить патофизиологические аспекты возникновения ишемического мозгового инсульта у пациентов, страдающих аденокарциномой.

Материалы и методы. Изучены результаты зарубежных и отечественных исследований и наблюдений с 2015 по 2019 гг., посвящённых проблеме ишемического мозгового инсульта у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, в частности аденокарциномой органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы.

Результаты и их обсуждение. Патофизиологическую основу возникновения ишемического мозгового инсульта при аденокарциномах составляют непрямые эффекты опухолевого роста, одним из которых является опухоль – ассоциированная гиперкоагуляция. В ряде исследований продемонстрировано, что системная гиперкоагуляция является результатом конститутивной экспрессии протромботических факторов – тканевого фактора (кофактор запуска внешнего пути гемокоагуляции) и ракового прокоагулянта (непосредственного активатора фактора X). Специфичным для аденокарцином является продуцируемый ими муцин, характеризующийся аббератной экспрессией и O-гликолизированием. Данная биохимическая особенность позволяет муцину активировать тромбоциты через воздействие на их гликопротеиновые рецепторы. Другим фактором, приводящим к гиперкоагуляции путём индукции эндотелиальной дисфункции, является высокая экспрессия опухолью и лейкоцитами провоспалительных цитокинов. Показано, что ФНО-альфа и ИЛ-1-бета нарушают регуляцию экспрессии тромбомодулина в эндотелиальных клетках, а также повышают экспрессию эндотелиоцитами тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1.

Случаи ишемического мозгового инсульта были наиболее часто описаны для пациентов, страдающих аденокарциномой предстательной железы (18,5%), лёгкого (17,2%) и толстой кишки (13,5% от всех случаев опухоль-ассоциированного инсульта). В большинстве случаев непосредственным патогенетическим механизмом возникновения ишемического мозгового инсульта при аденокарциномах является тромбоз эмболия церебральных

сосудов. Примечательно, что более чем в 50% случаев тромбоза церебральных сосудов у пациентов с аденокарциномой ассоциирована с небактериальным эндокардитом, являющимся следствием эндотелиальной дисфункции и опухолевой гиперкоагуляции.

Выводы. Молекулярные и патофизиологические изменения, происходящие при опухолевом росте, в своём комплексном влиянии приводят к состоянию гиперкоагуляции. Данные изменения являются патофизиологической основой для возникновения ишемического мозгового инсульта у пациентов с аденокарциномой. Всё это определяет необходимость контроля состояния системы гемостаза у пациентов с аденокарциномами по мере осуществления лечебных мероприятий. В свою очередь, эпизод ишемического мозгового инсульта в молодом и зрелом возрасте, без наличия очевидных факторов риска, может быть поводом для углублённого диагностического поиска на предмет наличия злокачественного новообразования.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС АГ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

*Тверской ГМУ, Тверской филиал Московского университета МВД России им В.Я. Кикотя,
Тверской ГУ, г. Тверь*

Введение. Известно, что у мужчин молодого возраста, работа которых связана с интенсивными физическими и нервно-психическими нагрузками, распространённость АГ колеблется от 12 % среди военнослужащих до 37,8 % среди лиц таможенной службы и 43,9 % – работников правоохранительных органов. Это диктует необходимость более подробного изучения факторов риска, особенностей течения АГ у мужчин, работающих в сфере охраны правопорядка, что позволит совершенствовать меры, направленные на профилактику и лечение этого социально значимого заболевания.

Цель исследования – оценить особенности психоэмоционального статуса мужчин молодого возраста.

Материал и методы. Комплексное обследование проведено у 86 мужчин, работающих в органах внутренних дел. Средний возраст сотрудников составил $40,6 \pm 0,6$ лет. Изучение характера и выраженности психопатологических расстройств проводили на основании шкалы Тейлор и шкалы HADS. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты и их обсуждение. Наиболее частыми факторами риска среди мужчин молодого возраста были: гипокинезия – у 89 %, избыточная масса тела и ожирение – у 78 %, злоупотребление никотином – у 59 %, пристрастие к соленой пище – у 47 %, постоянное повышенное нервно-психическое напряжение на работе и дома – у 45 %, злоупотребление алкоголем – у 45 % больных. Кроме того, 81 % обследованных отметили наследственную отягощённость по АГ. При изучении “офисного” АД у 4 % регистрировалось нормальное АД, у 6 % – высокое – нормальное АД, у 46 % – АГ I степени, у 33 % – АГ II степени, у 11 % – АГ III степени. У больных АГ без гипертонических кризов определялся низкий уровень тревоги по шкале Тейлор ($10,6 \pm 0,7$ баллов), по сравнению с группой больных с кризовым течением АГ – средний ($17,8 \pm 0,8$ баллов; $p < 0,05$) уровень. С увеличением употребления алкоголя у больных АГ отмечалось нарастание тревожных расстройств так, если при редком употреблении спиртных напитков уровень тревоги был $9,0 \pm 0,3$ баллов, то при злоупотреблении алкоголем – $15,2 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,05$) баллов, уровень депрессии имел аналогичную тенденцию, уровень депрессии у редко употребляющих спиртные напитки был ниже ($2,6 \pm 0,1$ балла), чем у злоупотребляющих алкоголем ($4,4 \pm 0,2$ баллов; $p = 0,04$).

Заключение. У мужчин молодого возраста с АГ психическая дезадаптация характеризуется преобладанием субклинически выраженной тревоги и депрессии, причем изменения эмоциональной сферы усугубляются при развитии гипертонических кризов и нарушении суточного ритма АД.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОНМК СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

Шерстобитов А.М., Коломейцев М.Г.

ГКБ, Пятигорск, МПГУ, Москва

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) уже давно вышло за пределы медицинской сферы, став основной социально-медицинской проблемой неврологии, требующей комплексного подхода в сохранении здоровья населения начиная от профилактики и заканчивая эффективностью лечения и реабилитации.

Актуальность проблемы ОНМК исходит из высоких показателей смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста при явных признаках «омоложения» заболевания.

Одной из основных мер снижения общей заболеваемости и уменьшения частоты летальных исходов при ОНМК является профилактика путем информирования населения о факторах риска ОНМК, связанных как с соматическим здоровьем, так и с образом жизни и возможности их коррекции.

С целью выявления факторов риска развития ОНМК нами были изучены медицинские карты стационарных больных первичного сосудистого неврологического отделения ГКБ г. Пятигорска (n=24) и представления населения о собственных факторах риска ОНМК (n=167). Возраст пациентов ГКБ составил от 35 до 86 лет (средний возраст мужчин – 58,3 года, женщин – 62,3 года). Возраст респондентов, участвовавших в анкетировании составил от 17 до 24 лет (средний возраст, как юношей, так и девушек, составил 18,3 года).

Среди пациентов с ОНМК «транзиторная ишемическая атака» (ТИА) была у (5) 20,8 %, «ишемический инсульт» (ИИ) у (9) 37,5 %, «геморрагический инсульт» (ГИ) у (10) 41,7 %. Таким образом, на долю госпитализированных с инсультом пришлось 79,2 % случаев. Среди сопутствующей патологии среди всех пациентов с ОНМК выявлялись: гипертония (АГ) в 75 %, мерцательная аритмия в 29,2 %, ИБС в 4,2 %, атеросклероз в 8,3 %. При этом гипертония среди пациентов с ГИ была в 10 случаях из 10 (100 %), а среди пациентов с ИИ – в 7 случаях из 9 (77,8 %). Таким образом, ведущей патологией, провоцирующей развитие ОНМК, являются заболевания сердечно-сосудистой системы: 1 заболевание наблюдалось у 60,9 %, 2 заболевания у 30,4 %, 3 и более заболеваний у 8,7 % больных. Среди факторов риска отмечалось наличие: стресса (12) 50 %, курения (3) 12,5 %, употребления алкоголя (3) 12,5 %, ожирения (1) 4,2 % и отягощенной наследственности (1) 4,2 %.

Респонденты, принявшие участие в анкетировании, среди факторов риска для собственного здоровья отмечали: стрессы и нервное перенапряжение в 70,1 % случаев; наличие сердечно-сосудистых заболеваний и случаев инсульта у кровных родственников соответственно в 38,3 % и 25,8 % случаев; употребление алкоголя в больших дозах в 22,2 %; наличие у себя сердечно-сосудистых заболеваний в 21,6 %; случаи головокружения и потери сознания, а также повышения АД указывали соответственно 34,7 % и 20,4 %; частое или систематическое курение в 19,2 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в большинстве своем факторы риска ОНМК имеют модифицируемый характер, связанный с образом жизни, который можно корректировать, путем всестороннего проведения санитарно-просветительских мероприятий. Среди соматической патологии основным фактором риска ОНМК является наличие различной сердечно-сосудистой патологии (в основном АГ), требующей соответствующей коррекции, начиная от образа жизни, заканчивая медикаментозной терапией.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНСУЛЬТ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

**Яковлева В.А.¹, Фуфаев Е.Е.¹, Гунят Р.Я.², Гаврилов П.С.³, Нечипорук В.М.¹,
Элесханов И.Р.¹, Кротов М.Ю.², Чиж Г.А.^{4,5}, Цыган Н.В.^{1,5}, Литвиненко И.В.¹**

¹ВмедА им. С.М. Кирова, ²Городской клинический онкологический диспансер,

³СПСБГМУ им. акад. И.П. Павлова, ⁴СПБГПМУ, Санкт-Петербург

⁵НИЦ Курчатовский институт – ПИЯФ им. Б.П. Константинова, Москва, Гатчина

Введение: с момента появления научного интереса к периоперационным изменениям функционального состояния головного мозга большое внимание традиционно уделялось изучению роли компонентов анестезии, их нейротоксическому и нейропротективному эффектам. Наряду с тем как совершенствуется техническое хирургической техники операций, повышается и качество веществ, используемых для анестезиологического пособия, а также вместе с сокращением времени хирургической манипуляции сокращается и время медикаментозной седации, и на сегодняшний день уже другие факторы риска развития послеоперационной мозговой дисфункции (ПОМД) представляются более значимыми. В литературе описаны случаи самого тяжелого клинического типа ПОМД – периоперационного инсульта (ПИ), – развившегося после «малых» хирургических операций, выполненных в условиях местной инфильтрационной анестезии, когда исключены такие ведущие факторы риска развития ПОМД, как нарушение ауторегуляции системной гемодинамики, продолжительная искусственная вентиляция лёгких, длительная гиподинамия. Риск тромботических осложнений при операциях по поводу рака кожи составляет 1 случай на 12816 операций (из них 49% случаев мозгового инсульта) и 1 случай на 6219 операций в случае прекращения приёма варфарина в предоперационном периоде (Kovich O. et al., 2003). При этом следует принимать во внимание, что кровотечение может привести к летальному исходу, примерно, в 3% случаев, а тромбоэмболия, приводящая к инсульту, – в 40% случаев (I. Palamaras et al., 2015).

Цель исследования: изучить частоту периоперационного инсульта при хирургических операциях в условиях местной анестезии, представить собственные наблюдения.

Материалы и методы: проанализированы данные 72814 архивных историй болезни пациентов онкологического стационара за период с 2005 г. по 2018 г.

ТЕЗИСЫ

Результаты и их обсуждение: Частота «больших» инсультов составила 43 случая. Среди них 7% (3 случая) были диагностированы у пациентов, оперированных по поводу новообразований кожи (базальноклеточный рак T1N0M0 – 2 случая и pT3NxM1 – один случай) с использованием исключительно инфильтрационной анестезии 2%-ным раствором лидокаина. В одном случае наступил летальный исход. При анализе факторов риска развития ПИ было выявлено, что все пациенты относились к возрастной группе старше 65 лет, два пациента имели ранее установленный диагноз гипертоническая болезнь III стадии, у одного из пациентов в анамнезе был инфаркт миокарда, у двоих пациентов сахарный диабет 2 типа, у одной пациентки отмечалось нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий.

Заключение: таким образом, в структуре рисков периоперационного инсульта при хирургическом лечении в условиях местной анестезии большое значение имеет коморбидный фон пациента, что необходимо учитывать при определении схемы базисной терапии в периоперационном периоде.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абазиева Н.Л.	219	Белокопытова М.Н.	48	Галахова Н.И.	219
Абибулаев С.А.	190	Белопасова А.В.	162	Гарабова Н.И.	36
Абрамова А.А.	8	Беспалов В.Г.	191	Гейбатова Л.Г.	211
Абрамычева Н.Ю.	125, 176	Бисага Г.Н.	105	Гераскина Л.А.	36, 152, 169
Аверьянов Д.А.	26	Бобрик Ю.В.	147, 190	Гилевич И.В.	213
Авсейцева Т.Ю.	61	Бодрова Т.В.	204, 223	Гладкова Н.В.	229
Адлейба Б.Г.	209	Бойцов С.А.	225	Гнездицкий В.В.	81
Алексеева Д.В.	210	Болотнов М.В.	145	Голиков К.В.	189
Алексеева Л.А.	188	Бочкарева Е.В.	225	Головкин В.И.	39, 193
Алексеева Т.М.	11, 219, 220	Бояркин А.А.	212	Голохвастов С.Ю.	75, 128, 185, 194, 195
Алиева М.М.	36	Брутян А.Г.	8, 81	Горбатенкова О.В.	43, 196
Алиев К.Б.	205	Будадин Е.Ф.	226	Горшков Д.В.	115
Ализиде М.Р.о.	98, 188, 206, 207, 209	Бузиашили Ю.И.	225	Гузева В.В.	197, 198
Амелина И.П.	189	Буланьков Ю.И.	150	Гузева В.И.	197, 198
Андреева Г.О.	113	Булгын М.А.	150	Гузева О.В.	197, 198
Андреев Р.В.	14, 57, 128, 159, 195	Бутко Д.Ю.	132	Гулак Д.А.	39, 193
Андреев С.М.	205	Бучин И.М.	57, 134, 180	Гулевская Т.С.	19
Аношина Е.А.	16, 214	Вагнер К.А.	230	Гуляев Н.И.	113
Ануфриев П.Л.	19	Ванчакова Н.П.	189	Гунят Р.Я.	172, 178, 232
Артемьев М.Е.	228	Варакин Ю.Я.	84	Гусев А.П.	225
Афанасьев В.В.	189	Васильев А.Ю.	225	Гусева Н.А.	105, 206, 214
Ахатова З.А.	111	Васильева И.Н.	191	Гусев Е.И.	225
		Великова В.Д.	96	Гущина А.С.	45
		Ветчинова А.С.	125		
		Власенко С.В.	132		
		Вознюк И.А.	33, 75, 132, 191, 207, 208	Давыдова Н.И.	39, 193
Базилевич С.Н.	22, 26, 109, 120	Волкова Н.С.	190	Дацаев А.Р.	132
Баландина Е.В.	212	Воробьев С.В.	192, 193, 215	Джувалыков П.Г.	225
Балашова И.Н.	189	Воронков Д.Н.	140	Добрынина Л.А.	162
Баранова О.А.	189			Долгова И.Н.	48
Баранцевич Е.Р.	189	Гаврилов Г.В.	188, 209	Драпкина О.М.	225
Баталова У.К.	190	Гаврилов П.С.	172, 178, 232	Дроздова А.В.	43
Бахарева В.С.	231	Гаглоева Т.Д.	230	Дубинина Е.Е.	210
Бахарева О.Н.	231	Гайкова О.Н.	216	Дынин П.С.	86
Бахарев С.А.	231			Дыскин Д.Е.	22, 26, 109, 120
Бекоева З.Р.	111				
Белозерцева И.И.	217				

Евдокимов Ф.А.	70	Коломенцев С.В.	75, 128, 159, 195, 207, 208	Мешкова Н.А.	201
Евтухов С.И.	109, 120, 212	Колотева А.В.	78	Мирная Д.А.	194, 195
Егорова Д.А.	210	Корепина О.С.	81	Мирошниченко М.И.	213
Емелин А.Ю.	50, 57, 98, 188, 198, 200, 205, 206, 207, 209	Кочергин И.А.	8, 125	Михайленко А.А.	5, 16, 105, 214
Емельянов А.А.	172	Кошкарёв М.А.	66	Михайлова С.А.	225
Еремкина Ю.А.	197	Кравцова С.В.	78	Мнушкин А.О.	145
Ерофеев А.А.	195	Кравченко М.А.	84, 162, 165	Монахова Н.Е.	188
Ефимцев А.Ю.	220	Кравчук А.В.	222	Моносов Д.Л.	214
		Кравчук В.Н.	14	Мурзаканова Д.А.	109, 120
		Красаков И.В.	89	Мусин Р.С.	111, 145
Жадан О.Н.	229	Кротенкова М.В.	103		
Живолупов С.А.	16, 222, 223	Кротов М.Ю.	172, 178, 232	Набиева Л.В.	201
Журавлев М.Н.	201	Кудрявцев И.В.	215	Наумов А.Б.	14
		Кудяшев А.Л.	123	Наумов К.М.	113
Зайцев Д.Е.	220	Кузина Е.Э.	212	Нечипорук В.М.	172, 178, 232
Закиян С.М.	125	Кузнецова Р.Н.	215	Никишин В.О.	113
Захарова М.Н.	8, 125	Кузьмин А.С.	214	Новосельцев Д.В.	115
Зелененко М.А.	230	Кузюбердин А.В.	224	Норка А.О.	215
Знайко Г.Г.	145, 225	Куликов А.Н.	205		
Зубарев Д.Д.	214	Кунельская Н.Л.	228	Одинак М.М.	128, 159, 194, 195
		Курасов Е.С.	14, 123	Одинцова Г.В.	78, 115
Иванов М.Б.	96	Курбанова П.А.	211	Ольшанский А.С.	45, 140
Иванов М.В.	202, 203	Кусай А.С.	14	Онищенко Л.С.	216, 222
Иволгин А.Ф.	61	Куценко А.В.	209, 213	Опрышко Н.С.	204
Иллариошкин С.Н.	125, 165, 167, 176			Орлова Е.С.	150
Ильина О.А.	75, 207	Лапина А.В.	98, 188, 207, 209	Орлова Н.В.	217
Исаенкова Д.Д.	132	Левчук А.Г.	220		
Искра Д.А.	66	Лепёхина А.С.	220	Панов В.А.	57
Исхаков Д.Н.	220	Липатова Л.В.	202, 203, 210	Пелешок А.С.	14, 159
		Литвиненко И.В.	5, 14, 86, 89, 96, 128, 159, 172, 178, 204, 232	Пирадов М.А.	103, 118
Кабанов А.Ю.	197, 198	Литвинцев Б.С.	96	Полещук В.В.	167
Кадимова З.М.	224	Лобзин В.Ю.	98, 188, 198, 200, 205, 206, 207, 209	Полищук Р.В.	103, 118
Какоулина Е.И.	75, 207	Лодягин А.Н.	33	Полушин А.Ю.	57
Калашникова А.А.	39, 193	Лочан Н.В.	225	Полушина Н.Ю.	208
Калашникова Л.А.	162	Лунева И.Е.	103	Пометько Д.В.	230
Капустина Т.В.	202, 203	Лупина Н.А.	204	Помников В.Г.	217, 218, 219
Карпова О.С.	204, 212	Лутохин Г.М.	169	Попов А.Е.	5
Карпов С.М.	48	Лысейко Н.В.	225	Портик О.А.	219
Карселадзе Н.Д.	70	Лысогорская Е.В.	125	Поспелова М.Л.	220
Каршиева А.Р.	162	Любимов А.И.	14	Прокудин М.Ю.	22, 109, 120, 26
Касумов В.Р.	197, 198			Проскуряков А.А.	123
Катаев П.В.	205	Магомедова К.А.	211	Пугачёва Е.Л.	189
Кашаева Э.Р.	75, 208	Магомедова Н.Г.	217	Пучек В.Д.	57, 134, 180, 183
Кашеев А.В.	145	Максимова М.Ю.	36, 152, 169		
Киливаева Г.А.	205	Мальшев В.В.	211	Распитин Д.А.	221
Китачев К.В.	14, 204	Мальшок Д.Э.	212	Расулов Ш.М.	229
Коваленко А.П.	66	Мальцев Д.С.	205	Рашидов Н.А.	222
Коваленко П.А.	66	Мартынов Б.В.	120	Рейнюк В.Л.	96
Коваленко С.Н.	215	Мартынов М.Ю.	225	Ридель С.А.	123
Колесникова Е.В.	224	Мацкеплишвили М.Т.	225	Родионов А.С.	98
Колесников Д.С.	229	Медведская К.П.	209, 213	Росохин А.В.	125
Колмакова К.А.	188, 206, 207, 208	Мельникова Е.В.	132	Рябинкина Ю.В.	103, 118
Коломейцев М.Г.	73, 231	Метленко П.А.	123	Рябцев А.В.	14, 128, 159
				Рябцев А.Ю.	183

Савелло А.В.	132, 194, 214	Тимченко Л.В.	205, 209, 213, 229	Чернышев В.В.	123
Савело В.Е.	33	Тихомирова О.В.	109	Чечеткин А.О.	84, 162, 165
Савин Л.А.	145	Ткач А.В.	147	Чигалейчик Л.А.	167
Савинцева А.И.	204, 212	Ткач В.В.	147	Чиж Г.А.	178, 230, 232
Садиков П.В.	225	Топузова М.П.	11	Чичановская Л.В.	231
Сазонова А.Г.	225, 226	Торгашова А.Н.	229	Чурилова И.В.	210
Саковский И.В.	218	Трашков А.П.	159, 230		
Самарцев И.Н.	16, 222, 223	Трофимов А.В.	213	Шамова Н.С.	196
Сафонова Н.Ю.	130	Трофимова С.В.	213	Шарипов Г.Г.	169
Сахаровская А.А.	89	Труфанов Г.Е.	220	Шаронова И.Н.	137
Свистов Д.В.	194	Труханов С.А.	145, 225, 226	Шатохин А.А.	224
Сенюта Е.И.	229			Шерстобитов А.М.	231
Сергеев А.В.	11	Улюкин И.М.	150	Шихвердиев Н.Н.	14
Сергеева Т.В.	132	Умаханова З.Р.	211	Шорохов К.Н.	212
Серебрякова М.К.	215			Шпилюкова Ю.А.	125
Симаков К.В.	214	Федосов Е.И.	147	Шумакова Т.А.	33
Синенченко А.Г.	33, 190	Федосов И.Е.	147		
Синкин М.В.	145	Федотова Е.Ю.	165, 176	Щербук Ю.А.	132
Ситникова А.А.	230	Филин А.А.	228	Щетинина А.М.	115
Скиба Я.Б.	57, 134, 155, 180, 183, 195	Фокин В.А.	192, 193	Щипакин В.Л.	103
Скребицкий В.Г.	125, 137	Фомичев А.В.	96		
Скрылев С.И.	103	Фонякин А.В.	36, 152, 169	Элесханов И.Р.	172, 178, 232
Скулябин Д.И.	105	Фоос И.В.	123		
Соболева О.А.	224	Фрунза Д.Н.	66	Юсов И.Е.	174
Соколов А.В.	192, 193	Фуфаев Е.Е.	172, 178, 232		
Соловьева Э.Ю.	189			Яковенко Е.В.	176
Солонский Д.С.	145, 225, 226	Харисов А.М.	155	Яковлева В.А.	159, 172, 178, 230, 232
Ставровская А.В.	45, 140	Хлапова И.С.	209	Яковлев Е.В.	223
Станишевский А.В.	209	Хлыстов Ю.В.	5, 98	Яковлев Н.Н.	204
Старков А.С.	73	Ходанова С.В.	229	Ямщикова Н.Г.	45, 140
Старокожева А.Я.	70, 217			Янишевский С.Н.	57, 128, 134, 180, 183, 185, 194, 195, 214, 216
Степанов Я.А.	143, 224	Цыган Н.В.	14, 75, 113, 123, 128, 159, 172, 178, 185, 194, 195, 204, 207, 208, 212, 230, 232	Яценко Н.И.	231
Стулин И.Д.	145, 225, 226				
Субботина О.П.	227	Чеканов А.В.	189		
Сухотерин А.Ф.	134, 155	Чернобаева Л.С.	103		
		Черных К.П.	204		
Танашян М.М.	84				
Таранцева В.М.	219				
Тардов М.В.	145, 228				
Терновых И.К.	11				
Тибеккина Л.М.	227				

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

БОРИС СЕМЕНОВИЧ ДОЙНИКОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, УЧИТЕЛЬ, КЛИНИЦИСТ (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Попов А.Е., Хлыстов Ю.В.....	5
ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНОГО ПЕРИОДА МОЛЧАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ Абрамова А.А., Брутян А.Г., Кочергин И.А., Захарова М.Н.....	8
СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ МОЯМОЯ У БЕРЕМЕННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) Алексеева Т.М., Топузова М.П., Терновых И.К., Сергеев А.В.....	11
СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ДЕЛИРИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ФАКТОРЫ РИСКА Андреев Р.В., Рябцев А.В., Пелешок А.С., Любимов А.И., Кусай А.С., Наумов А.Б., Китачев К.В. Кравчук В.Н., Цыган Н.В., Курасов Е.С., Шихвердиев Н.Н., Литвиненко И.В.....	14
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РЯДА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Аношина Е.А., Михайленко А.А., Самарцев И.Н., Живолупов С.А.....	16
РАННИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА СМЕРТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИНСУЛЬТАХ Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С.....	19
ПСЕВДОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ: ВОЗМОЖНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ! КОМУ И ГДЕ ЛЕЧИТЬ? Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е.....	22

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС: РЕАЛЬНОСТЬ 2019 Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Аверьянов Д.А.	26
ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ У БОЛЬНОГО С ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЛИРИЕМ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БУТИРОЛАКТОНОМ Вознюк И.А., Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Савело В.Е., Шумакова Т.А.	33
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фоякин А.В., Гарабова Н.И., Максимова М.Ю.	36
ПРОТЕИНОЦЕНТРИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ Головкин В.И., Гулак Д.А., Давыдова Н.И., Калашникова А.А.	39
ПРИМЕНЕНИЕ СТАБИЛОГРАММЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ Горбатенкова О.В., Дроздова А.В.	43
ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЕ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У КРЫС ПРИ НОРМОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ: РОЛЬ В МОДЕЛИРОВАНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Гущина А.С., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Ставровская А.В.	45
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Долгова И.Н., Белокопытова М.Н., Карпов С.М.	48
СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ КАК НЕОТЛОЖНОЕ СОСТОЯНИЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ Емелин А.Ю.	50
ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СПЕКТРА ОПТИКОМИЕЛИТА (ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОБНОВЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ESC, 2019) Емелин А.Ю., Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Андреев Р.В., Полушин А.Ю., Панов В.А., Пучек В.Д., Бучин И.М.	57
ОСТРЫЙ БУЛЬБАРНЫЙ СИНДРОМ. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ БОТУЛИЗМЕ Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю.	61
КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ Искра Д.А., Коваленко А.П., Кошкарев М.А., Фрунза Д.Н., Коваленко П.А.	66
РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ Карселадзе Н.Д., Евдокимов Ф.А., Старокожева А.Я.	70
ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОБУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НАВЫКАМ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Коломейцев М.Г., Старков А.С.	73
ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ Коломенцев С.В., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Кашаева Э.Р., Голохвастов С.Ю., Ильина О.А., Какоулина Е.И.	75
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ Колотева А.В., Кравцова С.В., Одинцова Г.В.	78

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЕНСОРНЫХ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Брутян А.Г.	81
ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Чечеткин А.О., Танащян М.М.	84
ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ И ГИПЕРТЕНЗИЯ ПОКОЯ ПРИ СИНУКЛЕИНОПАТИЯХ Литвиненко И.В., Дынин П.С.	86
ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ И ДРУГИЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Литвиненко И.В., Красаков И.В., Сахаровская А.А.	89
ДИСЭЛЕМЕНТОЗЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ Литвинцев Б.С., Иванов М.Б., Литвиненко И.В., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Великова В.Д.	96
ОСТРАЯ СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ Лобзин В.Ю., Хлыстов Ю.В., Емелин А.Ю., Лапина А.В., Ализаде М.Р.о., Родионов А.С.	98
РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ: АСЕПТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕПЕРФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ Лунева И.Е., Чернобаева Л.С., Полищук Р.В., Щипакин В.Л., Скрылев С.И., Кротенкова М.В., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.	103
ВКЛАД НЕВРОЛОГОВ АКАДЕМИИ В ИЗУЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОГО СКЛЕРОЗА (К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Б.С. ДОЙНИКОВА) Михайленко А.А., Бисага Г.Н., Гусева Н.А., Скулябин Д.И.	105
НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ Мурзаканова Д.А., Тихомирова О.В., Прокудин М.Ю., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Евтухов С.И.	109
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ДЕТЕКЦИЮ ОЧАГА ОСТРОЙ ИШЕМИИ Мусин Р.С., Ахатова З.А., Бекоева З.Р.	111
СИНДРОМ ОСМОТИЧЕСКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ Никишин В.О., Наумов К.М., Цыган Н.В., Гуляев Н.И., Андреева Г.О.	113
НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М.	115
СИНДРОМ КАРОТИДНОГО СИНУСА ПРИ АНГИОПЛАСТИКЕ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ Полищук Р.В., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А.	118
МР-СПЕКТРОСКОПИЯ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Мурзаканова Д.А., Евтухов С.И.	120
СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА Проскуряков А.А., Метленко П.А., Чернышев В.В., Фоос И.В., Ридель С.А., Курасов Е.С., Кудяшев А.Л., Цыган Н.В.	123

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОГО ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА <i>IN VITRO</i> , <i>IN VIVO</i> И <i>IN SILICO</i> Россохин А.В., Ветчинова А.С., Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Кочергин И.А., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н., Закиян С.М., Скребицкий В.Г., Захарова М.Н.....	125
АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ РЕПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ИНСУЛЬТЕ Рябцев А.В., Андреев Р.В., Цыган Н.В., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Коломенцев С.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В.....	128
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Сафонова Н.Ю.....	130
ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРФУЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ RT-PA И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ Сергеева Т.В., Исаенкова Д.Д., Дацаев А.Р., Вознюк И.А., Савелло А.В., Мельникова Е.В., Щербук Ю.А., Бутко Д.Ю., Власенко С.В.....	132
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВСЕМ ЛИ ПАЦИЕНТАМ ПОКАЗАНА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ? Скиба Я.Б., Янишевский С.Н., Сухотерин А.Ф., Бучин И.М., Пучек В.Д.....	134
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ Скребицкий В.Г., Шаронова И.Н.....	137
ВЫЯВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Ставровская А.В., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Воронков Д.Н.....	140
ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АКТИВНОСТИ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ Степанов Я.А.....	143
РЕЗУЛЬТАТЫ 50-ЛЕТНЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ СМЕРТИ МОЗГА Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С., Тардов М.В., Кащеев А.В., Савин Л.А., Синкин М.В., Болотнов М.В., Мнушкин А.О., Труханов С.А., Знайко Г.Г.....	145
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАНДИДОЗНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА Ткач В.В., Бобрик Ю.В., Федосов И.Е., Федосов Е.И., Ткач А.В.....	147
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ КРИПТОКОККОЗ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ КРИПТОГЕННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ Улюкин И.М., Булыгин М.А., Буланьков Ю.И., Орлова Е.С.....	150
НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И РАННЕЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю.....	152
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА Харисов А.М., Сухотерин А.Ф., Скиба Я.Б.....	155

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНСУЛЬТ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ «ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ» ОКНЕ Цыган Н.В., Андреев Р.В., Рябцев А.В., Яковлева В.А., Коломенцев С.В., Трашков А.П., Пелешок А.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В.	159
ЛЕГОЧНЫЙ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫЙ ШУНТ КАК ПРИЧИНА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ: ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ Чечеткин А.О., Каршиева А.Р., Кравченко М.А., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А.	162
ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПЛОЩАДИ ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ ПО ДАННЫМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Кравченко М.А., Иллариошкин С.Н.	165
ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Чигалейчик Л.А., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н.	167
НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РАННЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ Шарипов Г.Г., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Лутохин Г.М., Максимова М.Ю.	169
СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЕЕ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ ПРИ ПЛАНОВЫХ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО И ЖЕЛУДКА Элесханов И.Р., Яковлева В.А., Фуфаев Е.Е., Гунят Р.Я., Гаврилов П.С., Нечипорук В.М., Кротов М.Ю., Емельянов А.А., Цыган Н.В., 4, Литвиненко И.В.	172
ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ РЕЧЕВОГО РАССТРОЙСТВА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА: АПРАКСИЯ РЕЧИ И СИНДРОМ ИНОСТРАННОГО АКЦЕНТА Юсов И.Е.	174
НОСИТЕЛЬСТВО МУТАЦИИ В ГЕНЕ DJ-1 (PARK7) ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н.	176
ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГРУДИ И ЖИВОТА Яковлева В.А., Фуфаев Е.Е., Гунят Р.Я., Гаврилов П.С., Нечипорук В.М., Элесханов И.Р., Кротов М.Ю., Чиж Г.А., Цыган Н.В., Литвиненко И.В.	178
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: КОГДА БЕЗОПАСНОСТЬ ВАЖНА ТАК ЖЕ КАК ЭФФЕКТИВНОСТЬ (НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ)? Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Пучек В.Д., Бучин И.М.	180
КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ В РАМКАХ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: НОВЫЕ ЦЕЛИ ТЕРАПИИ? Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Пучек В.Д., Рябцев А.Ю.	183
ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ – ОБНОВЛЕНИЕ ДАННЫХ 2019 Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю.	185

ТЕЗИСЫ

БИОМАРКЕРЫ АМИЛОИДОЗА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Ализаде М.Р.о., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Лапина А.В., Гаврилов Г.В., Колмакова К.А., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е.....	188
СОСУДИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ОСТРЕЙШЕЙ ФАЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ Амелина И.П., Соловьева Э.Ю., Баранова О.А., Чеканов А.В.....	189
ДИСФАГИЯ У СОСУДИСТЫХ БОЛЬНЫХ Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Пугачёва Е.Л., Голиков К.В.....	189
ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОТРАВЛЕНИЕМ ГАММА-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ ПРЕКУРСОРАМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ Баталова У.К., Синенченко А.Г.....	190
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОРСАЛГИЯМИ Бобрик Ю.В., Волкова Н.С., Абибулаев С.А.....	190
ФРАГМЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ И ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Вознюк И.А.....	191
ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЯСНОЙ ИЗВИЛИНЕ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ И СПЕКТРОСКОПИИ Воробьев С.В., Соколов А.В., Фокин В.А.....	192
ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КОГНИТИВНОГО ОТВЕТА НА ЗРИТЕЛЬНЫЙ СТИМУЛ У ПАЦИЕНТОВ С АМНЕСТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПО ДАННЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ Воробьев С.В., Соколов А.В., Фокин В.А.....	193
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АМИЛОИДОЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ Головкин В.И., Гулак Д.А., Давыдова Н.И., Калашникова А.А.....	193
ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ СТЕНТИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Одинак М.М., Свистов Д.В., Савелло А.В., Цыган Н.В., Мирная Д.А.....	194
ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАЭКТОМИИ Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Мирная Д.А., Одинак М.М., Ерофеев А.А.....	195
ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Голохвастов С.Ю., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Одинак М.М., Андреев Р.В., Коломенцев С.В., Скиба Я.Б.....	195
КОГЕРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЭЭГ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ С ПАРЦИАЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ Горбатенкова О.В., Шамова Н.С.....	196

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ СОЗНАНИЯ Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Еремкина Ю.А.....	197
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Касумов В.Р., Кабанов А.Ю.....	197
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В., Касумов В.Р., Кабанов А.Ю.....	198
КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.....	198
КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю.....	200
ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ Журавлев М.Н., Набиева Л.В., Мешкова Н.А.....	201
ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТРАКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ДЕПРЕССИЕЙ Капустина Т.В., Липатова Л.В., Иванов М.В.....	202
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ Капустина Т.В., Липатова Л.В., Иванов М.В.....	203
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ КОГНИТИВНОЕ УЛУЧШЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ Карпова О.С., Китачев К.В., Савинцева А.И., Яковлев Н.Н., Черных К.П., Лупина Н.А., Бодрова Т.В., Опрышко Н.С., Цыган Н.В., Литвиненко И.В.....	204
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 ИМ. ПРОФ. С.В. ОЧАПОВСКОГО», Г. КРАСНОДАР Катаев П.В., Тимченко Л.В., Андреев С.М., Алиев К.Б.....	205
ОЦЕНКА СЕТЧАТКИ ГЛАЗА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Киливаева Г.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Мальцев Д.С., Куликов А.Н.....	205
ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Ализаде М.Р.о., Гусева Н.А.....	206
ХАРАКТЕРИСТИКА МНЕСТИЧЕСКИХ И АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ Колмакова К.А., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Ализаде М.Р.о., Лапина А.В.....	207
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДХОДА “DRIP, SHIP AND RETRIEVE” В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Цыган Н.В., Ильина О.А., Какоулина Е.И.....	207
ЧАСТОТА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В БЛИЖАЙШИМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Коломенцев С.В., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Кашаева Э.Р., Колмакова К.А., Полушина Н.Ю.....	208

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ Куценко А.В., Тимченко Л.В., Медведская К.П., Хлапова И.С.....	209
ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА Лапина А.В., Ализаде М.Р.о., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Адлейба Б.Г.....	209
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ Липатова Л.В., Алексеева Д.В., Дубинина Е.Е., Егорова Д.А., Чурилова И.В.....	210
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИПАП-ТРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ОНМК ГБУ РД «РКБ-ЦСЭМП» Г. МАХАЧКАЛЫ Магомедова К.А., Умаханова З.Р., Гейбатова Л.Г., Курбанова П.А.....	211
РОСТ-ДИАГНОСТИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ БЫСТРЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Малышев В.В.....	211
СТРУКТУРА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СИМУЛЬТАННЫХ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ Малышок Д.Э., Савинцева А.И., Карпова О.С., Кузина Е.Э., Евтухов С.И., Баландина Е.В., Бояркин А.А., Шорохов К.Н., Цыган Н.В.....	212
ПЕРВИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА. СЛОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ НЕТИПИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ: ПСЕВДОДЕМЕНЦИИ И СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ Медведская К.П., Тимченко Л.В., Гилевич И.В., Куценко А.В.....	213
РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Миросниченко М.И., Трофимова С.В., Трофимов А.В.....	213
ЧАСТИЧНАЯ АМБИДЕКСТРИЯ У ЛЕВОРУКОГО Михайленко А.А., Аношина Е.А., Гусева Н.А.....	214
ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ Моносов Д.Л., Савелло А.В., Зубарев Д.Д., Кузьмин А.С., Симаков К.В., Янишевский С.Н.....	214
ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СОТРЯСЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА Норка А.О., Воробьев С.В., Кузнецова Р.Н., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Коваленко С.Н.....	215
МАКРОФАГ-АССОЦИИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., Янишевский С.Н.....	216
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., Янишевский С.Н.....	216
ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МАШИНИСТОВ ЛОКОМОТИВОВ Орлова Н.В., Старокожева А.Я.....	217

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ Помников В.Г., Магомедова Н.Г., Белозерцева И.И.	217
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ РУКИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ 3D АУДИОВИЗУАЛИЗАЦИИ Помников В.Г., Саковский И.В.	218
ВАЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИНЦИПОВ, ЗАЛОЖЕННЫХ В МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАХ Помников В.Г., Таранцева В.М., Абазиева Н.Л., Галахова Н.И.	219
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ Портик О.А., Алексеева Т.М.	219
ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНЫМИ КАРОТИДНЫМИ СТЕНОЗАМИ Поспелова М.Л., Лепёхина А.С., Ефимцев А.Ю., Исхаков Д.Н., Зайцев Д.Е., Левчук А.Г., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е.	220
НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА НАТРИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ Распитин Д.А.	221
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ И ХОЛИНАЛЬФОСЦЕРАТА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СПИННОМОЗГОВЫХ ГАНГЛИЕВ КРЫС ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ Рашидов Н.А., Онищенко Л.С., Кравчук А.В.	222
ОСТРЫЕ ПРИСТУПЫ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ Самарцев И.Н., Живолупов С.А.	222
АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К СТРАТИФИКАЦИИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ РАВНОВЕСИЯ «У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО» Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бодрова Т.В.	223
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА ФАСЕТОЧНЫХ СУСТАВОВ Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Яковлев Е.В.	223
СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ-ФЕЙЛЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Соболева О.А., Шатохин А.А., Кузюбердин А.В., Колесникова Е.В., Кадимова З.М.	224
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АКТИВНОСТИ ЭСТЕРАЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Степанов Я.А.	224
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ Стулин И.Д., Бойцов С.А., Васильев А.Ю., Бузиашвили Ю.И., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Садиков П.В., Драпкина О.М., Бочкарева Е.В., Джувалыков П.Г., Михайлова С.А., Знайко Г.Г., Солонский Д.С., Труханов С.А., Мацкеплишвили М.Т., Лысейко Н.В., Лочан Н.В., Сазонова А.Г., Гусев А.П.	225

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ТЕРМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ Стулин И.Д., Труханов С.А., Будадин Е.Ф., Солонский Д.С., Сазонова А.Г.	226
ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ Субботина О.П., Тибекина Л.М.	227
ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ НА АМБУЛАТОРНОМ ПРИЕМЕ У ВРАЧА-ЭПИЛЕПТОЛОГА Субботина О.П., Тибекина Л.М.	227
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, КАК ФАКТОРА РИСКА ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Филин А.А., Артемьев М.Е.	228
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (СИНДРОМ MELAS) Торгашова А.Н., Жадан О.Н., Тимченко Л.В.	229
РЕЗУЛЬТАТЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМ И СИМПТОМНЫМ КАРОТИДНЫМ СТЕНОЗОМ Ходанова С.В., Гладкова Н.В., Сенюта Е.И., Колесников Д.С., Расулов Ш.М.	229
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ Чиж Г.А., Яковлева В.А., Гаглоева Т.Д., Ситникова А.А., Зелененко М.А., Пометько Д.В., Вагнер К.А., Цыган Н.В., 3, Трашков А.П.	230
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС АГ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Бахарев С.А., Бахарева В.С., Ященко Н.И.	231
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОНМК СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Шерстобитов А.М., Коломейцев М.Г.	231
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНСУЛЬТ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ Яковлева В.А., Фуфаев Е.Е., Гунят Р.Я., Гаврилов П.С., Нечипорук В.М., Элеханов И.Р., Кротов М.Ю., Чиж Г.А., Цыган Н.В., Литвиненко И.В.	232
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	234