№5(50)
октябрь, 2017

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

## В НОМЕРЕ


- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Современное медицинское образование
- История медицины
- Неврология
- Психиатрия
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам

№ 5 (50) октябрь, 2017

УЧРЕДИТЕЛИ

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

| | |
|---|---|
| ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА | ООО «Ремедиум Приволжье» |
| Заведующая редакцией | Лариса Запорожская |
| Коммерческий директор | Валерия Шишлова |
| Рекламный отдел | Татьяна Сыромятникова |
| | Татьяна Лукьянова |
| Ответственный секретарь | Елена Мутовкина |
| Оформление, верстка | Маргарита Ламовская |
| Корректор | Татьяна Андреева |
| Перевод на англ. язык | Юлия Назаркина |

**Адрес редакции: 603022**
**Нижний Новгород,**
**ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.**
**Тел.: (831) 411-19-83(85).**
***E-mail: medalmanac@medalmanac.ru***

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
**ПИ № ФС 77-49620**
от 27 апреля 2012 г.
Журнал издается с 2007 года.

**ISSN: 1997-7689**
**ISSN online версии: 2499-9954**

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
**ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997**

*• Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. • Рукописи не возвращаются. • Любое воспроизведение опубликованных материалов без пис ьменного согласия редакции не допускается. • При перепечатке ссылка на журнал обязательна. • Материалы, помеченные знаком **«R»**, публикуются на правах рекламы. • За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.*

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

Цена свободная.
**© Медицинский альманах, 2017**

9 771997 768525

# Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

**www.medalmanac.ru**

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**Шкарин Вячеслав Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии НижГМА, член-корреспондент РАН

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:
**Шахов Борис Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник ректора НижГМА

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:
**Абелевич Александр Исакович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии НижГМА

**Алексеева Ольга Поликарповна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней НижГМА, директор гастроэнтерологи-ческого центра Приволжского федерального округа при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко», руководитель отделения ПФО Российской гастроэнтерологической ассоциации

**Атдуев Вагиф Ахмедович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФОИС НижГМА, главный специалист по урологии ПОМЦ

**Боровкова Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НижГМА

**Ковалишена Ольга Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, заместитель директора по науке НИИ профилактической медицины НижГМА

**Кононова Светлана Владимировна** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии НижГМА, член-корреспондент РАЕН

**Позднякова Марина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ НижГМА, директор института последипломного образования НижГМА

**Разгулин Сергей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НижГМА

**Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС НижГМА

**Терентьев Игорь Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе НижГМА, заведующий кафедрой онкологии ФПКВ НижГМА

**Халецкая Ольга Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии НижГМА

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.**

№ 5 (50) october, 2017

FOUNDER

Federal State Educational Institution of Higher Education Nizhny Novgorod State Medical academy of the Russian Ministry of Health

Limited company «The REMEDIUM GROUP»

EDITOR of PUBLICATION Limited company «Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager Valeria Shishlova
Advertising department Tatiana Syromyatnikova, Tatiana Lukianova

Executive secretary Elena Mutovkina
Design, making-up Margarita Lamovskaya
Proof-reader Tatiana Andreeva
Translation into English Julia Nazarkina

**Editorial Office:**
**603022 Nizhny Novgorod,**
**Pushkina-str., 20, office 4.**
**Tel.: (831) 411-19-83(85).**
***E-mail: medalmanac@medalmanac.ru***

Periodical is registered by Federal Service of supervision of law's observance in sphere of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media
**ПИ № ФС 77-49620**
From the 27th of April 2012
The journal is published since 2007

**ISSN: 1997-7689**
**online ISSN: 2499-9954**

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
**ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997**

*Author's articles do not obligatory reflect editorial viewpoint. Manuscripts are not returned. Any reproduction of published materials is not allowed without editorial written consent. While reprinting reference to journal is obligatory.*
*Marked with the sign **«R»** materials are published as advertisements. The editorial staff is not responsible for contents of advertisements materials.*

Circulation 3000 copies.

The price is free.

**© Medical almanac, 2017**

9 771997 768525

# Reviewed scientific-practical medical journal

# MEDICAL ALMANAC

**www.medalmanac.ru**

## EDITOR-IN-CHIEF:

**SHKARIN Vyacheslav Vasil'evich** – Doctor of Medical Science, Professor of Epidemiology Department of Nizhny Novgorod Medical Academy, Correspondind Member of RAS

## THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

**CHAIRMAN**

**Shakhov Boris Evgenievich** –
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF, Adviser to the Rector of Nizhny Novgorod State Medical Academy

**SCIENTIFIC EDITORS**

**Abelevich Alexandr Isakovich** –
Doctor of Medical Science, Professor of General Surgery Department of NNSMA

**Alexeeva Olga Polikarpovna** –
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Internal Diseases Department of NNSMA, Supervisor of Gastroenterological Center

**Atduev Vagif Ahmedovich** –
Doctor of Medical Science, Professor of Surgery Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA, Head Specialist of Urology of POMC

**Borovkova Ludmila Vasilievna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Obstetrics and Gynaecology Department NNSMA

**Khaletskaya Olga Vladimirovna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital Paediatrics Department NNSMA

**Kovalishena Olga Vasilievna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department, Deputy Director of Science of NNSMA SRI of Prophylactic Medicine

**Kononova Svetlana Vladimirovna** – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of NNSMA, Correspondind Member of RANS

**Pozdnyakova Marina Alexandrovna** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Preventive Medicine Department of the Center of Skills Raising and Professional Retraining of Specialists of NNSMA, Director of the Institute for Postgraduate Education of NNSMA

**Razgulin Sergey Alexandrovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Disaster Medicine of NNSMA

**Strongin Leonid Grigorievich** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Endocrinology and Therapy Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA

**Terentiev Igor Georgievich** –
Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector of Scientific Work of NNSMA, Head of Oncology Department of the Center of Skills Raising and Professional Retraining of Specialists of NNSMA

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
## THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

**Баранов Александр Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

**Беленков Юрий Никитич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Гафуров Бахтияр Гафурович** – доктор медицинских наук, профессор, академик Евроазиатской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

**Гончаров Сергей Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генерал-майор медицинской службы, заведующий кафедрой медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Защита"» (Москва)

**Денисов Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Ишмухаметов Айдар Айратович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

**Канцевой Сергей Вениаминович** – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

**Котельников Геннадий Петрович** – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

**Мариевский Виктор Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

**Оганов Рафаэль Гегамович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

**Покровский Валентин Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, премий Правительства РФ, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава РФ (Москва)

**Присакарь Виорел Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемицану (Кишинёв)

**Сергиенко Валерий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

**Шабров Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

**Baranov Alexandr Alexandrovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Scientific Center of Children's Health of RAS (Moscow)

**Belenkov Yuriy Nikitich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of Hospital Therapy Department № 1 of Medical Faculty of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Gafurov Bahtiyar Gafurovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of Euroasiatic Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Tashkent Institute of Doctors' Advanced Training of Uzbekistan Ministry of Health (Tashkent)

**Goncharov Sergey Fedorovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Major General Medical Service, Head of Disaster Medicine of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Director of the Russian Centre for Disaster Medicine «Protection» (Moscow)

**Denisov Igor Nikolaevich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of the Department of Family Medicine, Advisor to the Rector of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Ishmuhametov Aidar Airatovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Correspondind Member of RAS, Head of the Department of Organization and Technology of Immunobiological Medicines Production of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Kantsevoy Sergey Veniaminovich** – Doctor of Medical Science, Professor, University of Maryland School of Medicine, Director of Therapeutic Endoscopy, Institute for Digestive Health and Liver Disease at Mercy Medical Center (Baltimore, Maryland, USA)

**Kotelnikov Gennadiy Petrovich** – Doctor of Medical Science, Member of RAS, Laureate of the State prize of RF, Honoured Worker of Science of RF, Rector of SamSMU (Samara)

**Marievskij Viktor Fedorovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Epidemiology and Infectious Diseases Institute named after L.V. Gromashevskij of Ukraine Academy of Sciences (Kiev)

**Oganov Raphael Gegamovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Member of RANS, State Scientific Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health and Social Development of RF (Moscow)

**Pokrovskij Valentin Ivanovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Laureate of the State Prize of RF, of Prizes of RF Government, Head of Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Ministry of Health (Moscow)

**Prisakar Viorel Ivanovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department of State Medical and Pharmaceutical University named after N. Testemitsanu (Kishinev)

**Sergienko Valeriy Ivanovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, the Head of Scientific Research Institute of Physicochemical Medicine (Moscow)

**Shabrov Alexandr Vladimirovich** – Doctor of Medical Science, Professor, Full Member of RAS, Full Member of RANS, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Family Medicine, Clinical Pharmacology and laboratory diagnosis of the medical faculty of Saint-Petersburg SMA named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)

## Организация здравоохранения и общественное здоровье

## Healthcare organization and public health

Код специальности ВАК: 14.02.02

**Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, Л.А. Мурашова, С.П. Холодин**
Социогуманитарные технологии диагностики качества жизни, связанного со здоровьем. . . . . 10

**E.A. Evstifeeva, S.I. Filippchenkova, L.A. Murashova, S.P. Kholodin**
Sociohumanitary technologies for diagnostics of life quality connected with health . . . . . 10

## Современное медицинское образование

## Modern medical education

Код специальности ВАК: 19.00.07; 19.00.13

**Т.В. Малютина**
Модель психолого-педагогического сопровождения становления профессиональной идентичности студентов-медиков . . . . . 13

**T.V. Malyutina**
Model of psychological and pedagogical support of commencement of professional indentity of medical students. . . . . 13

## История медицины

## History of medicine

**В.Д. Трошин, Е.В. Гузанова**
Елизавета Пантелеймоновна Семенова: к 95-летию со дня рождения . . . . . 16

**V.D. Troshin, E.V. Guzanova**
Elizaveta Panteleimonovna Semenova: in celebration of the 95th anniversary . . . . . 16

К юбилею Александра Васильевича Густова . . . . . 17

To the anniversary of Alexandr Vasilievich Gustov . . . . . 17

МАТЕРИАЛЫ Первого съезда неврологов и психиатров средневолжского научно-образовательного медицинского кластера с международным участием

# «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии»

***Научный руководитель рубрики – д. м. н., профессор А.В. Густов***

## Неврология

## Neurology

### I. Цереброваскулярные заболевания

### I. Cerebrovascular diseases

Код специальности ВАК: 14.01.11

**Е.В. Гузанова, Т.Н. Семенова, М.С. Трубилова, С.Я. Калинина**
Выживаемость пациентов с неоперированными нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями: прогностически значимые факторы. . . . . 19

**E.V. Guzanova, T.N. Semenova, M.S. Trubilova, S.Ya. Kalinina**
Survival rate of patients having non-operative non-traumatic intracraneal hemorrhaging: prognostically significant factors . . . . . 19

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18
**Ю.В. Кислицын, С.А. Татаренко**
Эпидемиология инсультов в Кировской области (по результатам деятельности Кировского регионального сосудистого центра в 2016 году) ..... 22

**Yu.V. Kislitsyn, S.A. Tatarenko**
Epidemiology of strokes in Kirov Region (in accordance with results of activity of Kirov Regional Vascular Center in 2016)..... 22

**Л.В. Стаховская, Е.А. Тютюмова, А.И. Федин**
Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта ..... 26

**L.V. Stakhovskaya, E.A. Tyutyumova, A.I. Fedin**
Modern approaches to neuroprotective therapy of ishemic stroke..... 26

Код специальности ВАК: 14.01.06
**Е.Б. Чалая, В.Г. Будза, В.Ф. Друзь, В.А. Чалый, И.В. Чалая**
Характеристика клинических особенностей депрессивных расстройств в постинсультном периоде у больных с двигательными нарушениями ..... 28

**E.B. Chalaya, V.G. Budza, V.F. Druz, V.A. Chaly, I.V. Chalaya**
Characteristics of clinical peculiarities of depressive disorders in post-stroke period of patients having motor disturbances ..... 28

**С.В. Котов, Ю.А. Белова, М.М. Щербакова, А.Д. Червинская, Е.В. Исакова, Т.В. Волченкова**
Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта ..... 32

**S.V. Kotov, Yu.A. Belova, M.M. Shcherbakova, A.D. Chervinskaya, E.V. Isakova, T.V. Volchenkova**
Restoration of language functions of patients having aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke..... 32

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18
**В.Н. Шишкова, Л.И. Зотова, Н.В. Кан**
Оценка клинической эффективности применения нафтидрофурила (Дузофарм) в рамках стандартного курса ранних нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности... 34

**V.N. Shishkova, L.I. Zotova, N.V. Kan**
Evaluation of clinical efficiency of application of naftidrofuryl (Dusopharm) within the framework of a standard course of early neurorehabilitation measures for the patients having different degree of expression of aphasia ..... 34

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.13
**А.И. Ермолаева, Г.А. Баранова, Т.А. Нестеренко, Е.А. Кокарева**
Методы нейровизуализации при острых нарушениях мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа ..... 36

**A.I. Ermolaeva, G.A. Baranova, T.A. Nesterenko, E.A. Kokareva**
Methods of neurovisualization under acute disorders of cerebral blood circulation in the case of patients having diabetes mellitus of the 2nd type ..... 36

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18
**О.Ю. Кострова, М.Н. Михайлова, О.В. Семёнова, Г.Ю. Стручко, Ю.И. Павлов**
Выявляемость аневризм церебральных артерий по данным КТ-ангиографии в Чувашской Республике..... 39

**O.Yu. Kostrova, M.N. Mikhaylova, O.V. Semyonova, G.Yu. Struchko, Yu.I. Pavlov**
Discovery of aneurysm of cerebral arteries in accordance with data of KT-angiography in the Chuvash Republuc..... 39

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18
**Л.А. Белова, В.В. Машин, М.Ю. Моисеев**
Нейровизуализационные корреляты конституциональной венозной недостаточности у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией..... 41

**L.A. Belova, V.V. Mashin, M.Yu. Moiseev**
Neurovisual correlates of constitutional venous insufficiency in the case of patients having hypertonic dyscirculatory encephalopathy ..... 41

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18
**Б.Н. Бейн**
Ассоциация первичных раков внутренних органов и церебральных новообразований у больных ..... 47

**B.N. Bein**
Association of inner organ primary cancer and cerebral neoplasms of patients..... 47

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.29
**А.Е. Хрулев, В.Н. Григорьева, Е.Н. Соловьянова, Н.Ю. Линева**
Предикторы церебральных сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек ..... 52

**A.E. Hrulev, V.N. Grigorieva, E.N. Solovianova, N.Yu. Lineva**
Predictors of cerebral vascular events in the case of patients having chronic kidneys disease ..... 52

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Б.Н. Бейн, К.Б. Якушев**
Симптоматическая эпилепсия сосудистого генеза ..... 55

**B.N. Bain, K.B. Yakushev**
Symptomatic epilepsy of vascular genesis..... 55

**В.Э. Медведев**
Прегабалин в психоневрологической практике:
тревога, боль, эпилепсия..... 62

**V.E. Medvedev**
Pregabalin in psychoneurological practice:
psychic tension, pain, epilepsy ..... 62

## II. Черепно-мозговая травма

## II. Craniocerebral injury

Код специальности ВАК: 14.01.11
**А.О. Трофимов, Г.В. Калентьев, М.Ю. Юрьев,**
**М.Г. Карельский, M. Dobrzeniecki**
Состояние цереброваскулярной резистивности
мозговых сосудов при развитии вазоспазма в остром
периоде сочетанной черепно-мозговой травмы ..... 66

**A.O. Trofimov, G.V. Kalentiev, M.Yu. Yuriev,**
**M.G. Karelsky, M. Dobrzeniecki**
Condition of cerebrovascular resistivity of cerebral vessels
in the course of the development of vasospasm
in the acute period of the combined cerebrocraneal trauma ..... 66

Код специальности ВАК: 14.01.11
**К.В. Ксенофонтова, А.И. Рузавина,**
**А.О. Трофимов, D. Bragin**
Состояние церебральной микроциркуляции
при транскраниальной электростимуляции у пациентов
с последствиями черепно-мозговых травм .....71

**K.V. Ksenofontova, A.I. Ruzavina,**
**A.O. Trofimov, D. Bragin**
Condition of cerebral microcirculation under transcraneal
electric stimulation in the case of patients having
consequences of cerebrocraneal traumata .....71

Код специальности ВАК: 14.01.11
**И.В. Холодков, В.В. Линьков, Е.С. Гаранина**
Цифровые технологии в прогностической оценке
стойкой утраты трудоспособности пациентами
с черепно-мозговой травмой и ее последствиями.....73

**I.V. Kholodkov, V.V. Linkov, E.S. Garanina**
Digital technologies in the prognostic evaluation
of persistet disability of patients having cerebrovascular
traumata and its consequences.....73

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова**
Влияние мозгового нейротрофического
фактора на реабилитационный потенциал
после черепно-мозговой травмы.....76

**N.V. Selyanina, Yu.V. Karakulova**
Influence of cerebral neurotrophic
factor on rehabilitational potential
after cerebrocranial traumata.....76

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.01
**А.А. Волынкин, П.Н. Власов,**
**В.А. Петрухин, К.Н. Ахвледиани**
Изменение вегетативной регуляции при последствиях
черепно-мозговой травмы у беременных .....79

**A.A. Volynkin, P.N. Vlasov,**
**V.A. Petrukhin, K.N. Akhvlediani**
Change of vegetational regulation under consequences
of cerebrocraneal trauma of the pregnant.....79

## III. Экстрапирамидальные расстройства

## III. Extrapyramidal disorders

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Т.В. Яковлева, Ю.В. Каракулова, Н.Д. Демчук**
Особенности гуморальной серотониновой системы
и немоторные проявления при болезни Паркинсона..... 83

**T.V. Yakovleva, Yu.V. Karakulova, N.D. Demchuk**
Peculiarities of humoral serotonin system
and non-motoric evidence of Parkinson disease ..... 83

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Е.А. Александрова, А.В. Густов, И.В. Бородачева,**
**Е.М. Тиманин, Е.В. Еремин, К.М. Беляков, М.Н. Ерохина**
Частотно-спектральная характеристика
физиологического тремора..... 86

**E.A. Aleksandrova, A.V. Gustov, I.V. Borodacheva,**
**E.M. Timanin, E.V. Eremin, K.M. Belyakov, M.N. Erokhina**
Frequency spectral response
of physiological tremor..... 86

Код специальности ВАК: 14.01.11
**В.А. Суворова, Е.А. Антипенко, М.С. Дьячкова,**
**Д.В. Сердцева, А.В. Дерюгина, А.В. Густов**
Роль стресса в формировании клинической
картины фокальной дистонии ..... 89

**V.A. Suvorova, E.A. Antipenko, M.S. Diachkova,**
**D.V. Serdtseva, A.V. Deryugina, A.V. Gustov**
The role of stress in the forming
of clinical pattern of focal dystonia ..... 89

## IV. Болевые и вегетативные синдромы

Код специальности ВАК: 14.01.11
**О.Р. Есин**
Синдром доброкачественной гипермобильности суставов как междисциплинарная проблема альгологии..... 92

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Р.Г. Есин, А.И. Федоренко, Е.А. Горобец**
Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин: мультидисциплинарная проблема.....97

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Е.Л. Соков, Л.Е. Корнилова, А.И. Нестеров**
Modic changes 1-го типа и внутрикостные блокады.....101

Код специальности ВАК: 14.01.11
**В.Н. Григорьева, К.А. Машкович**
Низкая двигательная активность как фактор риска хронизации головной боли напряжения у студентов .....105

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.01
**А.А. Шишкин, Ю.В. Каракулова**
Вегетативные нарушения и серотонин сыворотки крови при хроническом полипозном риносинусите.....108

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.01
**Л.Ж. Миндубаева**
Боль в шее: причины и подходы к лечению .....110

**В.В. Осипова, Е.Г. Филатова, А.Р. Артеменко, Е.Р. Лебедева, Ю.Э. Азимова, Н.В. Латышева, А.В. Сергеев, А.В. Амелин, М.И. Корешкина и др.**
Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени .....112

## IV. Pain and vegetative syndromes

**O.R. Esin**
Syndrome of benign hypermobility of vessels as interdisciplinary issue of algology ..... 92

**R.G. Esin, A.I. Fedorenko, E.A. Gorobets**
Chronic non-specific pelvic pain in the case of women: multidisciplinary issue .....97

**E.L. Sokov, L.E. Kornilova, A.I. Nesterov**
Modic changes of the 1st type and intraosseous blockages.....101

**V.N. Grigorieva, K.A. Mashkovich**
Low motion activity as the risk factor of chronic headache as the risk factor of chronization of students' tension headache .....105

**A.A. Shishkin, Yu.V. Karakulova**
Vegetative disorders and serotonin of blood serum in the case of chronic rhinosinusitis polyposa.....108

**L.Zh. Mindubaeva**
Neck pain: reasons and approaches to treatment.....110

**V.V. Osipova, E.G. Filatova, A.R. Artemenko, E.R. Lebedeva, Yu.E. Azimova, N.V. Latysheva, A.V. Sergeev, A.V. Amelin, M.I. Koreshkina etc.**
Short recommendations of Russian experts of diagnostics and treatments of migraine .....112

## V. Демиелинизирующие заболевания и нейроинфекции

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.03.09
**Н.В. Сурсякова, Е.М. Куклина, Т.В. Байдина**
Презентация В-клетками аутоантигенов при рассеянном склерозе.....115

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Г. Гуфранова, Р.Ф. Латыпова**
Анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных данных нейроинфекционных заболеваний.....117

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Е.А. Руина, О.И. Чадаева, Е.В. Паршина, А.А. Смирнов**
Оптическая невропатия Лебера.....120

## V. Demyelinating diseases and neuroinfections

**N.V. Sursyakova, E.M. Kuklina, T.V. Baidina**
Presentation by B-cells of autoimmune antigens in the case of disseminated sclerosis .....115

**L.B. Novikova, A.P. Akopyan, R.G. Gufranova, R.F. Latypova**
Analysis of epidemiological and clinical and laboratory data of neuroinfectious diseases.....117

**E.A. Ruina, O.I. Chadaeva, E.V. Parshina, A.A. Smirnov**
Leber's optic neuropathy.....120

## VI. Детская и подростковая неврология

Код специальности ВАК: 03.03.00; 14.01.11; 14.03.11
**Г.Л. Бекая, И.Д. Квачадзе, М.В. Пруидзе, Д.М. Цверава, Н.Г. Хвития**
Лечебная верховая езда, обнадеживающий способ в лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности . . . 127

Код специальности ВАК: 14.01.11
**А.Н. Белова, В.В. Борзиков, А.Н. Кузнецов, О.В. Комкова**
Активность вегетативной нервной системы по результатам исследования вариабельности сердечного ритма у детей с расстройствами аутистического спектра . . . . . 130

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, З.С. Таукенова, А.И. Нестеров, А.А. Корнилова, П.Е. Соков**
Клинико-неврологические и нейропсихологические особенности энцефалопатий у юношей призывного возраста . . . . . 136

## VI. Child and adolescent neurology

**G.L. Bekaya, I.D. Kvachadze, M.V. Pruidze, D.M. Tsverava, N.G. Khvitiya**
Remedial horse riding, encouraging method in the treatment of syndrome of attention deficiency and hyperactivity . . . . . 127

**A.N. Belova, V.V. Borzikov, A.N. Kuznetsov, O.V. Komkova**
Activty of vegetative nervous system in accordance with the results of cardiac variability rhythm study in the case of children having disorders of autistic nature . . . . . 130

**L.E. Kornilova, E.L. Sokov, Z.S. Taukenova, A.I. Nesterov, A.A. Kornilova, P.E. Sokov**
Clinical and neurological, as well as neuropsychological peculiarities of encephalopathis in the case of yound men of service age. . . . . 136

## Психиатрия / Psychiatry

***Научный руководитель рубрики – д. м. н., профессор Л.Н. Касимова***

Код специальности ВАК: 14.01.06
**Ю.Е. Катерная**
Особенности психического здоровья подростков, имеющих соматическую патологию . . . . . 139

Код специальности ВАК: 14.01.11
**Ж.В. Альбицкая**
Возрастные особенности нарушений эмоциональной сферы у детей с различными психическими расстройствами . . . 144

Код специальности ВАК: 0
**Т.В. Жиляева, А.В. Сергеева, А.С. Благонравова, Л.Н. Касимова**
Опыт применения фолиевой кислоты для аугментации антипсихотической терапии шизофрении . . . . . 147

Код специальности ВАК: 14.01.06
**Т.Ю. Удалова, Н.В. Багишева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, С.А. Руденко, А.Р. Ароян, О.Г. Иванова**
Пограничные психические расстройства у пациентов с сочетанной патологией бронхолегочной системы . . . . . 150

Код специальности ВАК: 14.01.06
**Л.Н. Касимова, Е.Е. Горячева**
Социально-психологические характеристики больных с патологией желудочно-кишечного тракта с разной степенью приверженности к терапии. . . . . 154

**Н.Г. Незнанов, А.В. Васильева, В.А. Михайлов**
Креативные процессы в психиатрии и психотерапии . . . . . 158

**Yu.E. Katernaya**
Peculiaties of psychic health of adolescents having somatic pathologies. . . . . 139

**Zh.V. Albitskaya**
Age peculiarities of emotional sphere disorders in the case of children having various psychic disorders. . . . . 144

**T.V. Zhilyaeva, A.V. Sergeeva, A.S. Blagonravova, L.N. Kasimova**
Experience of application of folic acid for the augmentation of antipsychotic therapy of schizophrenia. . . . . 147

**T.Yu. Udalova, N.V. Bagisheva, A.V. Mordyk, M.V. Moiseeva, S.A. Rudenko, A.R. Aroyan, O.G. Ivanova**
Border psychic disorders in the case of patients with a combined pathology of bronchopulmonary system. . . . . 150

**L.N. Kasimova, E.E. Goryacheva**
Social and psychological characteristics of patients having gastrointestinal pathology with a various degree of tendencies to therapy . . . . . 154

**N.G. Neznanov, A.V. Vasilieva, V.A. Mikhailov**
Creative processes in psychiatry and psychotherapy . . . . . 158

## Фармация / Psychiatry

Код специальности ВАК: 14.04.03

**И.М. Раздорская, И.А. Занина**
Основные подходы к определению стоимости бренда для лекарственных препаратов рецептурного отпуска.....161

**I.M. Razdorskaya, I.A. Zanina**
Basic approaches to determining the value of brand for prescribed medicines.....161

Код специальности ВАК: 14.04.03

**В.М. Мирович, С.А. Петухова, Л.В. Дударева, Н.А. Соколова**
Исследование компонентного состава эфирного масла надземных органов володушки козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье.....165

**V.M. Mirovich, S.A. Petukhova, L.V. Dudareva, N.A. Sokolova**
Study of component structure of essential oil of above-ground parts of Bupleurum Scorzonerifolium which grows in the Baikal Region.....165

Код специальности ВАК: 14.04.02

**Л.М. Федосеева, О.А. Мызникова**
Изучение качественного состава фенольных соединений в различных органах хатьмы тюрингенской, произрастающей на территории Алтайского края.....167

**L.M. Fedoseeva, O.A. Myznikova**
Study of qualitative composition of phenol compounds in various parts of garden tree-mallow which grows in the territory of the Altai Krai.....167

## Исследования по диссертационным темам / Study on theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.23; 14.01.12

**В.Э. Гасраталиев, В.А. Атдуев, Д.С. Ледяев, З.В. Амоев, А.А. Данилов, О.В. Руина, В.А. Бельский, Ю.О. Любарская**
Роль инфекции в развитии осложнений после радикальной цистэктомии.....175

**V.E. Gasrataliev, V.A. Atduev, D.S. Ledyaev, Z.V. Amoev, A.A. Danilov, O.V. Ruina, V.A. Belsky, Yu.O. Lyubarskaya**
The role of infection in the development of complications after radical cystectomy.....175

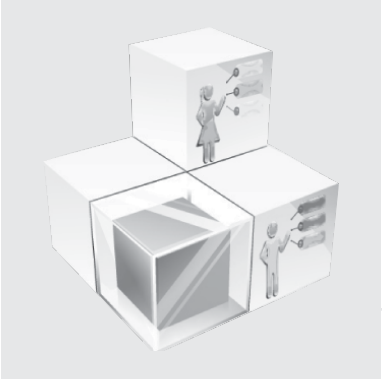
Код специальности ВАК: 14.01.22; 14.01.04

**М.А. Кабалык**
Оценка изменений субхондральной кости при остеоартрите.....181

**M.A. Kabalyk**
Evaluation of changes of subchondral bone in the case of osteoarthritis.....181

**А.Е. Хрулев**
Дефицитарные, дисметаболические и диализные периферические нейропатии.....184

**A.E. Khrulev**
Deficiency, dismetabolic and dialysis peripheral neuropathies.....184



# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.2:616-07:316.4.051

Код специальности ВАК: 14.02.02

## СОЦИОГУМАНИТАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ

**Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, Л.А. Мурашова, С.П. Холодин,**
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

***Филиппченкова Светлана Игоревна*** *– e-mail: sfilippchenkova@mail.ru*

Дата поступления
08.08.2017

В статье показано, что традиционная медицинская диагностика качества жизни пациентов может быть дополнена включением более широкого контекста субъектных рефлексивно-психологических факторов пациента в диагностический процесс с помощью рефлексивно-психологической эталонной модели пациента для использования в медицинской практике как диагностического инструмента врача. Качество жизни – проецируемая переменная, инициируемая персональными рефлексивно-психологическими представлениями, ожиданиями и предпочтениями. Под эталонной моделью пациента понимается психометрический инструмент описания и обобщения полученных в результате исследования психологических данных. Моделируются персональные параметры качества жизни пациента, его индивидуально-психологические и рефлексивно-личностные особенности. Представлены результаты диагностики и оценки качества жизни, психоэмоционального состояния и индивидуально-психологических особенностей пациентов хирургического профиля (эндокринные заболевания: гипертиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса).

**Ключевые слова:** здоровье, диагностика качества жизни, рефлексивно-психологическая эталонная модель пациента.

The article shows that the traditional medical diagnosis of the quality of life of patients can be supplemented by the inclusion of a broader context of the subject's reflective-psychological factors in the diagnostic process using the patient's reflexive-psychological reference model for use in medical practice as a diagnostic tool for a doctor. Quality of life is a projected variable, initiated by personal reflexive-psychological representations, expectations and preferences. The reference model of the patient is a psychometric tool for describing and generalizing the psychological data obtained as a result of research. Personal parameters of the patient's quality of life are modeled individually for his individual psychological and reflexive personality traits. The results of diagnostics and evaluation of the quality of life, psychoemotional state and individual psychological peculiarities of surgical patients (endocrine diseases: hyperthyroidism, thyrotoxicosis, Graves' disease) are presented.

**Key words:** health, quality of life diagnosis, psychological reflexive reference model patient.

Здоровье – синергетический индикатор качества жизни (КЖ), генерализованное выражение всех его составляющих. В настоящее время перспективным направлением проблемы управления здоровьем в фокусе качества жизни является навигационное понимание здоровья, позволяющее увидеть психологические и личностные усилия самого человека на пути к здоровью и повышению качества жизни.

Качество жизни – междисциплинарное понятие, интегральное объективное и субъективное выражение экзистенциального состояния человека и его социального, психологического, психического и психосоматического здоровья. Качество жизни – проецируемая переменная, инициируемая социальными настроениями, ожиданиями населения, личностными предпочтениями, представлениями. С помощью оценки качества жизни можно получить многомерное представление, распознавать медицинские, психологические, социально-экономические параметры и риски здоровья, учитывать соразмерность объективной и субъективной оценки жизни и здоровья, их темпоральную изменяемость.

Учитывая противоречивость, «непрозрачность» содержания понятия «качество жизни», сложившиеся подходы к его объяснению как образу жизни, удовлетворенности человека жизнью как степени соответствия действительных параметров и условий жизни ожиданиям человека, как уровню жизни, как аксиологической удовлетворенности

жизнью, и наконец как полноте экзистенциального переживания жизни, нами теоретически выделяется интегральное понимание качества жизни, сегментом которого является качество жизни, связанное со здоровьем.

Проблема качества жизни, связанного со здоровьем, обнаруживает теоретические и эмпирические трудности решения. В современной науке налицо неоднозначность толкования понятия и содержания КЖ и дефицит научного обоснования критериев оценки КЖ. Медицинская диагностика КЖ пациентов, укорененная в биофизическую эмпирию объективных данных КЖ, в полной мере не учитывает психологическую, субъективную составляющую КЖ пациента. Современные медицинские исследования ориентируются на понимание качества жизни как интегральной динамической характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанной на субъективном восприятии пациента. Популярным в медицинских реалиях становится понятие «качество жизни, связанное со здоровьем» (HRQL). Самым популярным методом диагностики качества жизни пациента считается опросник «The MOS 36Item Short Form Health Survey (SF-36)» (русскоязычная версия), сертифицированный для детей 14 лет и старше и рекомендованный Межнациональным центром исследования КЖ для проведения популяционных исследований, как здоровых лиц, так и имеющих различные заболевания [1, 2, 3]. Показатель качества жизни меняется в зависимости от состояния пациента, которое инициируется эндогенными и экзогенными факторами.

В медицинской практике сегодня используются общие методики оценки качества жизни и специальные опросники, которые используются для оценки качества жизни пациентов, страдающих определенными заболеваниями. Однако, в системах диагностики и трактовки медицинских исследований, в диагностическом суждении преломляется профессиональный опыт врача, изменяется круг рассматриваемых признаков и стратегий лечения и диагностики, диапазон возможных интерпретаций результатов, если в картину болезни пациента включены его психологическое содержание, рефлексивная и субъектная позиции. В связи с этим возникает необходимость дополнить традиционную медицинскую модель КЖ рефлексивно-психологической эталонной моделью пациента. Под эталонной моделью пациента нами понимается психометрический инструмент описания и обобщения полученных в результате исследования психологических данных. Такая модельная разработка принимает во внимание персональные параметры КЖ пациента, в первую очередь, индивидуально-психологические и рефлексивно-личностные особенности пациента и их индуцирование на реалии «качество жизни». Такая модель ориентирована на идею измерения КЖ в призме субъективной, рефлексивной оценки здоровья. Заметим, что в современной психологической науке различают субъективное качество жизни с имманентным субъективным благополучием как обобщенной оценкой жизни. Это инициирует увеличение ответственности самой личности в дифференцировании качества собственной жизни, включая качество жизни, связанное со здоровьем. Поэтому личностные особенности и рефлексивная позиция человека (пациента) сущностно влияют на идентификацию объективной и субъективной составляющей качества жизни. В призме целей нашего проекта по разработке социогуманитарной технологии диагностики КЖ, связанного со здоровьем, качество жизни идентифицируется как реализация человеком, личностью своих возможностей, потенциала, включая ответственность в период заболевания и реабилитации [4, 5, 6].

Разрабатываемая рефлексивно-психологическая эталонная модель пациента вместе с медицинской диагностикой КЖ позволит учитывать соразмерность объективной и субъективной оценки качества жизни и здоровья, их темпоральную изменяемость, а также несоответствие объективных (медицинских) и субъективных, преломляющих влияние объективных факторов, параметров качества жизни. Такая модель отчасти служит преодолению методологической неопределенности в дефинировании «здоровье», «качество жизни».

В нашей модели принимается во внимание качество жизни как междисциплинарное понятие, интегральный индикатор объективного и субъективного состояния здоровья [7]. Качество жизни – проецируемая переменная, инициируемая персональными рефлексивно-психологическими представлениями, ожиданиями и предпочтениями. С помощью рефлексивно-психологической оценки качества жизни, связанного со здоровьем пациента, можно получить новые параметры КЖ, которые могут быть интегрированы в единую модель диагностики КЖ, связанную со здоровьем.

В качестве примера применения социогуманитарной технологии КЖ, связанного со здоровьем, сошлемся на исследование, проведенное на базе хирургического отделения Областной клинической больницы г. Твери и психодиагностической лаборатории качества жизни и личностного потенциала Тверского государственного медицинского университета. Цель исследования – диагностика и оценка качества жизни, психоэмоционального состояния и индивидуально-психологических особенностей 40 пациентов хирургического профиля (эндокринные заболевания: гипертиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса) в возрасте 38–56 лет. Психодиагностический инструментарий исследования: качество жизни пациентов было изучено при помощи общего (неспецифического) опросника MOS 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36). В исследовании были использованы психодиагностические методики: методика диагностики уровня рефлексивности А.В. Карпова [8]; опросник социальной значимости болезни А.И. Сердюка [9]; методика диагностики уровня тревожности Спилбергера – Ханина [10].

Качество жизни больных зависит от их индивидуально-психологических особенностей и постепенно улучшается с увеличением сроков после перенесенной операции. Показатели качества жизни по опроснику MOS-SF 36 повышаются (улучшается качество жизни пациентов) после операции по сравнению с тестированием до операции. Происходит повышение показателей по всем шкалам опросника. Физический компонент здоровья возрастает на 23,9% через год после операции (t-5,6; $p<0,001$). Физическая активность пациентов возрастает прямо пропорционально времени, которое прошло с момента операции. Психический компонент здоровья повышается на 17,8% через год после операции ($t=4,1$; $p<0.001$). У пациентов возрастает

положительный эмоциональный фон настроения, снижается уровень тревоги и депрессии с течением времени, прошедшим после операции. Таким образом, после перенесенной операции имеется тенденция к улучшению качества жизни пациентов хирургического профиля, что влияет на увеличение срока жизни.

Пациенты демонстрируют средний уровень рефлексивности с тенденцией к высокому (5,2 стена), причем показатель рефлексивности с течением времени, прошедшего после операции, меняется незначительно и составляет через четыре месяца после операции 5,3 стена и спустя год – 5,4 стена. Пациенты хирургического профиля характеризуются высокой личностной (44,5 балла) и реактивной (42,8 балла) тревожностью до операции. Через четыре месяца после операции показатели тревожности имеют тенденцию к снижению, хотя остаются на высоком уровне. Спустя год после операции показатели снизились и находятся на уровне низкой и умеренной тревожности. Для пациентов хирургического профиля, независимо от времени, прошедшего после операции, наиболее значимыми являются следующие параметры их социального статуса: ощущение потери сил и энергии, ухудшение отношений на работе, ограничение карьеры, материальный ущерб.

В итоге, индивидуально-психологические особенности, когнитивный ресурс и психоэмоциональный статус влияют на оценку качества жизни больных хирургического профиля с эндокринными заболеваниями. Улучшение качества жизни больных после операции связано с их внутренними субъективными ресурсами.

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание/ Под. ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. 320 с.

*Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. 2-e izdaniye/ Pod. red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko. M.: ZAO «OLMA Media Grupp», 2007. 320 s.*

**2.** Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: «Элби», 1999. 140 с.

*Novik A.A., Ionova T.I., Kaynd P. Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine. SPb.: «Elbi», 1999.140 s.*

**3.** Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view. BMJ. 1993. Vol. 306. P. 1429-1430.

**4.** Беляева Л.А. Уровень и качество жизни. Проблемы измерения и интерпретации. Социологические исследования. 2009. № 1. С. 33-42.

*Belyayeva L. A. Uroven i kachestvo zhizni. Problemy izmereniya i interpretatsii. Sotsiologicheskiye issledovaniya. 2009. № 1. C. 33-42.*

**5.** Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И., Калантаров Т.К., Холодин С.П. Качество жизни больных хирургического профиля в психологической модели врачевания. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Научно-практический журнал. М. 2015. Т. 10. № 3. С. 116.

*Evstifeyeva E.A., Filippchenkova S.I., Kalantarov T.K., Kholodin S.P. Kachestvo zhizni bolnykh khirurgicheskogo profilya v psikhologicheskoy modeli vrachevaniya. Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. Nauchno-prakticheskiy zhurnal. M. 2015. T. 10. № 3. S. 116.*

**6.** Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И., Мурашова Л.А., Макаров А.В. Качество жизни подростков. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Научно-практический журнал. М. 2015. Т. 10. № 3. С. 116-117.

*Evstifeyeva E.A., Filippchenkova S.I., Murashova L.A., Makarov A.V. Kachestvo zhizni podrostkov. Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. Nauchno-prakticheskiy zhurnal. M. 2015. T. 10. № 3. S. 116-117.*

**7.** Зараковский Г.М. Качество жизни населения России. Психологические составляющие. М.: Смысл, 2009. 320 с.

*Zarakovskiy G.M. Kachestvo zhizni naseleniya Rossii. Psikhologicheskiye sostavlyayushchiye. M.: Smysl. 2009. 320 s.*

**8.** Карпов А.В. Рефлексивность как психическое свойство и методика ее диагностики. Психологический журнал. 2003. Т. 24. № 5. С. 45-57.

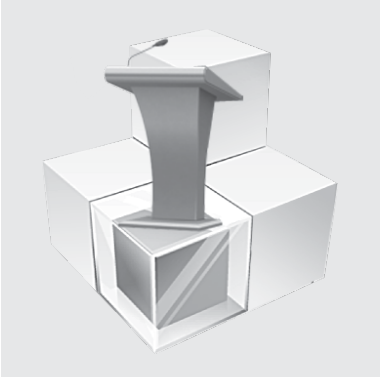
*Karpov A.V. Refleksivnost kak psikhicheskoye svoystvo i metodika eye diagnostiki. Psikhologicheskiy zhurnal. 2003. T. 24. № 5. S. 45-57.*

**9.** Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. Справочник практического психолога. М. 2005. С. 34-36.

*Malkina-Pykh I.G. Psikhosomatika. Spravochnik prakticheskogo psikhologa. M. 2005. S. 34-36.*

**10.** Практическая психодиагностика: методики и тесты / под ред. Д.Я. Райгородского. Самара, 2009. С. 59-63.

*Prakticheskaya psikhodiagnostika: metodiki i testy / pod red. D.Ya. Raygorodskogo. Samara. 2009. S. 59-63.*



# СОВРЕМЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК: 61:378.180.6:159.9

Код специальности ВАК: 19.00.07; 19.00.13

## МОДЕЛЬ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

**Т.В. Малютина,**
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

***Малютина Татьяна Владимировна*** *– e-mail: malyutina1971@mail.ru*

Дата поступления
22.05.2017

В статье рассматривается возможность психолого-педагогического сопровождения становления профессиональной идентичности студентов медицинского вуза на этапе обучения. Продемонстрирована модель психолого-педагогического сопровождения, которая представлена в виде практико-ориентированной программы, цель которой – становление профессиональной идентичности через представление себя как профессионала, развитие профессиональных потребностей, эмоционально-оценочного отношения к профессиональным убеждениям и знаниям, развитие чувства удовлетворенности выбранной профессией и выработку соответствующего профессионального поведения.

**Ключевые слова:** профессиональная идентичность, профессионализация, психолого-педагогическое сопровождение, обучение в вузе.

The article examines an opportunity of psychologically-pedagogical maintenance of medical high school students' professional identity during their education. A model of psychologically-pedagogical maintenance is demonstrated which is introduced in the form of practically-oriented programme, the aim of which is professional identity becoming through imagination of oneself as a professional, development of professional requirements, emotionally-estimated attitude towards professional opinions and knowledge, the development of the feeling of a chosen career contentment and the production of appropriate professional behaviour.

**Key words:** professional identity, professionalism, psychologically-pedagogical maintenance, education in a high school.

В настоящее время профессиональная идентичность рассматривается во многих психологических исследованиях как отдельный специфический вид идентичности, который включен в общую картину профессионального становления личности. Теоретический анализ работ отечественных ученых, посвященных исследованию феномена профессиональной идентичности, определяет принцип структурности и системности развития психических процессов, взаимосвязанность уровней становления идентичности. Это происходит по той причине, что в отечественной психологии уже сформировались определенные методологические концепции, такие как системогенез в профессиональной деятельности [1], профессиональное становление личности [2], становление личности в трудовой деятельности [3] и др. К содержанию и уровню профессиональной подготовки будущих врачей предъявляются особые требования. Они обусловлены спецификой врачебной деятельности, уровнем сформированности отношений и принятия норм и ценностей профессионального сообщества.

Основная цель нашей работы – дать теоретический анализ проблемы психолого-педагогического сопровождения и аргументировать возможность разработки и внедрения практико-ориентированной программы становления профессиональной идентичности студентов на этапе обучения в вузе.

Студенческий возраст представляет собой особый период жизни и развития личности. Этот период связан с началом «экономической активности» личности, под которой понимают самостоятельное включение в производственную и трудовую деятельность, самостоятельное проживание и создание собственной семьи. Время обучения в вузе совпадает со вторым периодом юности, или первым периодом зрелости, отличительная черта которого – становление личностных черт. Анализ периода представлен в работах Б.Г. Ананьева, И.С. Кона, В.Т. Лисовского [4, 5].

Многие исследователи отмечают, что оценка профессионального развития неразрывно связана с психофизиологическими, психическими и поведенческими особенностями личности. Отсюда следует предположение, что такая стадия, как

профессиональное обучение, не может игнорировать особенности личности и различные проявления индивидуальности студентов.

Мы можем отметить, что на сегодняшний день большинство вузов при подготовке специалистов уделяют пристальное внимание развитию мыслительной и профессиональной направленности личности студента. Работа, которая направлена на решение возникающих проблем и деструкций, на саморазвитие через профессиональное становление, остается без внимания. В связи с создавшимся положением возникает потребность в психолого-педагогическом сопровождении становления профессиональной идентичности студентов на этапе обучения в вузе.

Само понятие «психолого-педагогическое сопровождение» сравнительно недавно стало активно употребляться в профессиональной среде педагогов, психологов. Сама же идея психолого-педагогического сопровождения личности на разных этапах обучения изучается и обсуждается достаточно давно. В основе процесса сопровождения заложена идея разработки программ для поддержки учащихся средней школы. Активно и последовательно разрабатывался педагогами процесс сопровождения, основанием для которого стало деление целостного процесса образования на два направления: обучение и сопровождение.

Концепция психолого-педагогического сопровождения студентов в процессе адаптации к вузу представлена Э.Ф. Зеером в монографии «Психология профессий». Автор в своих высказываниях о концепции современного профессионального образования исходит из новой, личностно-ориентированной парадигмы высшего образования. Им была актуализирована необходимость включения в обязательную программу любого вуза дисциплины «Психология профессий» [6].

Е.Ю. Пряжниковой и Н.С. Пряжниковым разработаны методологические основы психолого-образовательного сопровождения выбора профессии. Авторами достаточно глубоко рассматривается проблема профориентационной работы как психолого-педагогической поддержки, где основополагающей целью профессионального самоопределения личности называется формирование внутренней готовности к адаптации, к постоянным изменениям социально-профессиональной среды [7].

Психолого-педагогическое сопровождение становления профессиональной идентичности студентов в медицинском вузе представляет собой практико-ориентированную программу и рассматривается как создание условий для психологической готовности выпускника к профессиональной деятельности. Психолого-педагогическое сопровождение способствует становлению представления себя как профессионала, развитию профессиональных потребностей, эмоционально-оценочного отношения к профессиональным убеждениям и знаниям, удовлетворенность выбранной профессией и выработке соответствующего профессионального поведения.

Основным условием для разработки программы психолого-педагогического сопровождения являлся анализ профессиональной деятельности врача с учетом особенностей и специфики профессии, специфики этапа профессионального обучения (частичная, опосредованная включенность в профессию, отсутствие опыта самостоятельной профессиональной деятельности). Можно отметить, что на этапе профессионального обучения существует возможность сформировать основные базовые идентификационные характеристики.

Процесс психолого-педагогического сопровождения мы представляем как целостную систему, состоящую из следующих этапов.

Первый этап – адаптационный. Задача его заключается в создании условий, которые будут способствовать вхождению студентов в образовательный процесс вуза, облегчение процесса адаптации. В этот этап включены студенты первого и второго года обучения.

Второй этап – идентификационный – процесс сопровождения студентов третьего и четвертого курсов. На этом этапе происходит развитие и углубление профессиональных знаний студентов.

Третий этап – консультационный – предполагает психолого-педагогическое сопровождение студентов пятого и шестого курсов. В процессе этого этапа проводятся мероприятия, направленные на решение вопросов, связанных с прохождением клинической практики, выбором специализации, адаптацией на рабочем месте. Психолого-педагогическое сопровождение в виде практико-ориентированной программы рассматривается нами как создание условий для психологической готовности выпускника к профессиональной деятельности. Такое сопровождение, на наш взгляд, способствует становлению представления себя как профессионала, развитию профессиональных потребностей, эмоционально-оценочного отношения к профессиональным убеждениям и знаниям, удовлетворенности выбранной профессией и выработке соответствующего профессионального поведения. Нами разработана и апробирована практикоориентированная программа становления профессиональной идентичности на этапе обучения в вузе.

Цель программы: создание оптимальных условий для становления профессиональной идентичности на разных этапах обучения в вузе. Основные задачи программы:

**1.** Расширение понятийного аппарата студентов: «идентичность», «профессиональная идентичность», «осознанность», «профессиональное становление», «личностные качества», «профессиональное поведение».

**2.** Развитие способности студентов оценивать свои личностные особенности и качества, дифференцировать свои возможности, необходимые для дальнейшей профессиональной деятельности, умение оценивать свои личностные характеристики и соотносить с требованиями выбранной профессии, давать характеристику своему поведению и внутренним переживаниям.

**3.** Активизация интереса к выбранной профессиональной деятельности и ее значимости.

**4.** Создание условий «включения» в профессиональную деятельность, моделирование своего поведения с учетом оценки своего потенциала, сложности профессиональной деятельности, особенности сферы профессии.

**5.** Исследование личностных особенностей и склонности к избранной профессиональной деятельности.

Программа сопровождения включает в себя следующие направления работы: методическое, диагностическое, развивающее, консультационное. Основной целью методического направления являются разработка и реализация программы сопровождения, улучшение качества организации процесса психолого-педагогического сопровождения; разработка критериев оценки и показателей эффективности психолого-педагогического сопровождения

становления профессиональной идентичности студентов медицинского вуза.

Диагностическое направление предполагает подборку пакета диагностических методик и проведение исследования для определения компонентов становления профессиональной идентичности студентов на разных этапах обучения, уровня их сформированности; мониторинг динамики становления профессиональной идентичности на каждом этапе обучения. При определении критериев сформированности профессиональной идентичности мы опирались на концепцию становления профессионала Л.Б. Шнайдер [8]. Содержательными характеристиками становления профессиональной идентичности студента являются когнитивный, эмоционально-оценочный, поведенческий компоненты. Когнитивный компонент обеспечивает представление себя как профессионала на разных этапах обучения, обозначение содержания образовательных потребностей обучения, значимость жизненной сферы. Эмоционально-оценочный компонент предполагает удовлетворенность (привлекательность) выбранной профессией (деятельностью), эмоционально-оценочное отношение к профессиональным убеждениям и знаниям самого себя как «деятеля», степень эмоциональной напряженности. Поведенческий компонент обозначает параметры деятельности субъекта в ситуации выбора, соответствующую реакцию, выражающуюся в поведении.

В диагностический комплекс для экспериментального изучения становления профессиональной идентичности студентов на этапе обучения в вузе были включены следующие методики: модифицированный вариант психосемантической методики множественной идентификации В.Ф. Петренко; тест самоактуализации (САТ) в адаптации Л.Я. Гозмана; морфологический тест жизненных ценностей В.Ф. Сопова, Л.В. Карпушиной; методика изучения факторов привлекательности В.А. Ядова; опросник В.К. Гербачевского; методика определения эмоциональной напряженности; методика определения индекса жизненного стиля (ИЖС): психологические защиты; индикатор копинг-стратегий.

Развивающее направление предполагает реализацию мероприятий, способствующих эффективности становления профессиональной идентичности: проведение дополнительных курсов, тренингов, программ, направленных на становление профессиональной идентичности.

Консультационное направление – проведение консультаций по результатам диагностики; анализ и решение психологических проблем, связанных с профессиональным обучением, оказание психологической и практической помощи в процессе подготовки студентов к будущей профессиональной деятельности.

Для реализации поставленных задач и определения возможности влияния на становление профессиональной идентичности у студентов на этапе обучения в вузе была апробирована практико-ориентированная программа у студентов 2-го и 4-го курсов в объеме 72 часа. В разработанной нами программе использовались различные методы и формы проведения занятий: индивидуальные, групповые, смешанные. Индивидуальная работа проводилась по запросу участников программы. В групповой работе, при необходимости, использовались как индивидуальные задания, так и упражнения для отдельных групп. Программа состоит из двух блоков – теоретического и практического. В теоретическом блоке программы нами применялись такие методы, как беседа, дискуссия, круглый стол, фокус-группа. В практическом блоке программы – моделирование проблемных ситуаций, игровые методы, тренинговые задания и упражнения и т. д. Для каждого практического занятия подбор методик и упражнений проводился по принципу взаимодополняемости и непротиворечивости.

В ходе проведения занятий были созданы определенные условия для осознания студентами того, что идентификация себя как представителя профессионального сообщества зависит не только от условий, которые созданы вузом для обучения. Еще один немаловажный фактор, влияющий на становление профессиональной идентичности, – личная готовность принять и соотнести со своими качествами и способностями те требования, которые характерны для выбранной специальности, развития профессионального поведения еще на этапе обучения в вузе, для более успешной адаптации в дальнейшем. После посещения занятий по программе у студентов как 2-го, так и 4-го курсов значимо изменились показатели по всем критериям компонентов профессиональной идентичности. Таким образом, мы можем утверждать, что организация психолого-педагогического сопровождения в вузе способствует становлению профессиональной идентичности студентов на этапе обучения.

Резюмируя вышеизложенное, мы можем констатировать, что реализация предложенной нами модели психолого-педагогического сопровождения позволяет создать наиболее оптимальные условия для максимального профессионального развития личности студентов. Описанные в программе направления и методы работы являются основными для внедрения программы в учебно-воспитательный процесс вуза, но содержание может обновляться и дополняться с учетом индивидуальных особенностей студентов.

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** Шадриков В.Д. Проблемы системогенеза в профессиональной деятельности. М. 1982.

*Shadrikov V.D. Problemy sistemogineza v professional'noj dejatel'nosti. M. 1982.*

**2.** Поварёнков Ю.П. Психологическое содержание профессионального становления человека. М. 2002.

*Povarenkov Ju.P. Psihologicheskoe soderzhanie professional'nogo stanovlenija cheloveka. M. 2002.*

**3.** Климов Е.А. Человек как субъект труда и проблемы психологии. Вопросы психологии. 1984. № 4. С. 5-14.

*Klimov E.A. Chelovek kak sub'ekt truda i problemy psihologii. Voprosy psihologii. 1984. № 4. S. 5-14.*

**4.** Кон И.С. Открытие Я. М.: Политиздат, 1978. 256 с.

*Kon I.S. Otkrytie Ja. M.: Politizdat, 1978. 256 s.*

**5.** Кон И.С. Психология ранней юности: Книга для учителей. М.: Просвещение, 1989. 255 с.

*Kon I.S. Psihologija rannej junosti: Kniga dlja uchitelej. M.: Prosveshhenie, 1989. 255 s.*

**6.** Зеер Э.Ф. Психология профессий. М.: Академический проект, 2006. 336 с.

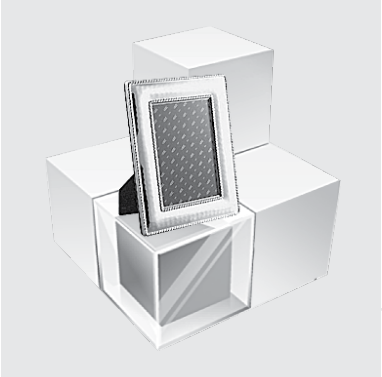
*Zeer Je.F. Psihologija professij. M.: Akademicheskij proekt, 2006. 336 s.*

**7.** Пряжников Н.С., Пряжникова Н.С. Профориентация. М.: Академия, 2010. 496 с.

*Prjazhnikov N.S., Prjazhnikova N.S. Proforientacija. M.: Akademiya, 2010. 496 s.*

**8.** Шнейдер Л.Б. Профессиональная идентичность: структура, генезис и условия становления: автореф. дисс. ... д. п. н. Москва, 2001. 348 с.

*Shnejder L.B. Professional'naja identichnost': struktura, genezis i uslovija stanovlenija: avtoref. diss. ... d. p. n. Moskva, 2001. 348 s.*



# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 61:378.12(061.75)

## ЕЛИЗАВЕТА ПАНТЕЛЕЙМОНОВНА СЕМЕНОВА: К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

**В.Д. Трошин, Е.В. Гузанова,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

**16 сентября 2017 года исполнилось 95 лет со дня рождения профессора Елизаветы Пантелеймоновны Семеновой (1922–2009).** Елизавета Пантелеймоновна окончила Горьковский медицинский институт в 1944 г. и как отличница учебы была оставлена клиническим ординатором кафедры нервных болезней, которую возглавлял профессор Х.И. Гаркави. С 1946 г. она являлась ассистентом, затем доцентом и в течение 26 лет (1962–1988) была заведующей этой кафедры. Еще в студенческие годы Е.П. Семенову интересовали вопросы нейрофизиологии, а также патоморфологии заболеваний головного мозга. По совету профессора М.Л. Бирюкова она сосредоточилась на нейроэктодермальных опухолях варолиевого моста.

Результатом ее десятилетней работы явилась кандидатская диссертация «Клиника и патоморфология нейроэктодермальных опухолей варолиевого моста» (1953). В 1966 г. Е.П. Семенова защитила докторскую диссертацию «Значение глюкокортикоидных гормонов в комплексной терапии заболеваний нервной системы». Много сил и энергии Е.П. Семенова вложила в создание руководства по топической диагностике «Введение в клиническую невропатологию» (в соавторстве с Ф.А. Поемным, 1960 г., г. Горький) для студентов и врачей, которое пользовалось большой популярностью. В 1980 г. на кафедре подготовили первое в отечественной литературе учебно-методическое пособие «Деонтология в неврологии». С 1967 г. профилирующей проблемой кафедры стала диагностика начальных форм сосудистых заболеваний мозга. Горьковская клиника нервных болезней одной из первых занялась изучением начальных проявлений нарушений мозгового кровообращения. В 1967 г. впервые вышел сборник трудов по начальным формам сосудистых заболеваний мозга. Всего по этой проблеме под редакцией профессора Е.П. Семеновой было опубликовано восемь сборников научных трудов клиники, подготовлено три докторских (Трошин В.Д., Густов А.В., Гусев В.А.) и 13 кандидатских диссертаций. Е.П. Семенова – автор, редактор и соавтор монографий, учебников, руководств и более 100 публикаций в периодической печати.

Являясь заведующей кафедрой нервных болезней, Елизавета Пантелеймоновна придавала большое значение подготовке кадров неврологов, привлечению к научной работе практических врачей, совершенствованию педагогического процесса. Особенно большое внимание она уделяла развитию клинического мышления врачей и студентов.

Традицией стали проводившиеся под руководством Е.П. Семеновой с 1962 г. ежегодные областные научно-практические конференции неврологов, где обсуждались доклады главного специалиста о состоянии и задачах развития неврологической службы области, сотрудников клиники, проводились лекции и семинары с привлечением ученых из разных городов страны.

Как высококвалифицированный специалист, она пользовалась заслуженным авторитетом среди населения и врачебной общественности, ее лекции для студентов отличались мастерством, яркостью клинических иллюстраций.

В 1974–1988 гг. Е.П. Семенова являлась председателем Нижегородского областного общества неврологов и психиатров. Она награждена орденом «Знак почета», медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Е.П. Семенова пользовалась заслуженным авторитетом среди ведущих неврологов: академиков Е.В. Шмидта, Н.В. Верещагина, Н.К. Боголепова, Л.О. Бадалян, Е.И. Гусева, Г.А. Акимова; профессоров В.В. Михеева, Л.А. Кукуева и др.

Светлая память о Елизавете Пантелеймоновне, её творческом пути вошла в золотой фонд отечественной неврологии.

УДК: 616.8:614.252:378.2(061.75)

# К ЮБИЛЕЮ АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВИЧА ГУСТОВА

**В декабре 2017 года отпразднует свой юбилей заслуженный врач Российской Федерации, действительный член Академии медико-технических наук, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ Нижегородской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Александр Васильевич Густов.** Имя этого ученого и педагога хорошо и давно известно неврологам и научно-педагогической общественности. Для знающих его коллег и учеников это человек, сочетающий в себе надежность и доброту, глубокие знания и талант организатора.

А.В. Густов родился в 1937 г. в крестьянской семье в деревне Чанниково Воскресенского района Горьковской области. В 1961 г. окончил с отличием Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова по специальности «Лечебное дело». С 1961 по 1963 г. работал главным врачом Глуховской участковой больницы Дивеевского района Горьковской области. В 1963 г. зачислен в клиническую ординатуру на кафедру нервных болезней Горьковского медицинского института. После окончания клинической ординатуры по неврологии работал невропатологом в Кстовской центральной районной больнице. С 1966 г. работает в Нижегородской государственной медицинской академии сначала ассистентом, доцентом, профессором, а с 1993 г. по настоящее время – заведующим кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ

В 1971 г. Александр Васильевич защитил кандидатскую диссертацию в Институте неврологии РАМН на тему «Клинико-иммунологическая характеристика нарушений мозгового кровообращения». В 1989 г. защищена докторская диссертация в Российском государственном медицинском университете на тему «Клинико-радиотермометрические критерии диагностики заболеваний нервной системы».

А.В. Густов является крупным специалистом в области клинической неврологии. Его научные исследования охватывают широкий спектр проблем. В 70-х гг. им впервые в стране стали проводиться исследования иммунологической реактивности у больных сосудистой патологией головного мозга, положившие начало формирования нового перспективного направления в области нейронаук — нейроиммунологии. В дальнейшем А.В. Густов разработал новый оригинальный диагностический метод — метод радиотермометрии, основанный на радиофизических принципах и позволяющий измерять глубинную температуру тканей, в том числе головного мозга, и дающий возможность оценить уровень церебрального метаболизма и его динамику в процессе лечения. За разработку и внедрение в клиническую неврологию этого научного направления он награжден бронзовой и серебряной медалями ВДНХ. В 1997 г. А.В. Густов избран действительным членом Академии медико-технических наук.

В последующем А.В. Густов разрабатывал вопросы медицинской реабилитации больных с заболеваниями нервной системы. В 1993 г. в Нижегородской медицинской академии впервые открыта кафедра неврологии и медицинской реабилитологии факультета повышения квалификации врачей. Интенсивное изучение и внедрение в практику нейрореабилитологии позволило открыть еще две новые кафедры: кафедру восстановительной медицины и рефлексотерапии и кафедру геронтологии и общей врачебной практики, которые возглавляют ученики Александра Васильевича. Созданная им школа восстановительной неврологии разработала и внедрила в практику реабилитационные программы, основанные на новых методах восстановительной терапии сосудистых заболеваний головного мозга, сирингомиелии, вертеброгенных поражений нервной системы, миастении, мигрени.

Важное практическое и теоретическое значение имеют впервые проведенные исследования, посвященные озонотерапии заболеваний нервной системы, итоги которых обобщены в монографии «Озонотерапия в неврологии».

А.В. Густовым опубликовано 525 научных работ, в том числе 493 статьи и тезиса, восемь монографий, 24 учебных пособия и руководства для врачей, среди них «Острые нарушения мозгового кровообращения» — два издания (1999, 2006), «Сосудистые заболевания нервной системы» (2006), «Эпилепсия детей и подростков» (2002), «Медицинская генетика» — два издания (1998, 2003), «Коматозные состояния» — два издания (1999, 2004), «Практическая нейроофтальмология»; «Актуальные нейроинфекции» (2016); девять методических рекомендаций. А.В. Густов — автор 24 авторских свидетельств и патентов.

Под руководством А.В. Густова защищены 38 кандидатских диссертаций. Он являлся научным консультантом семи успешно защищенных докторских диссертаций. В настоящее время выполняются четыре кандидатских и две докторских диссертации.

А.В. Густов и его ученики многократно выступали на всероссийских съездах неврологов. Он принимал активное участие в работе международных конгрессов, конференций, совещаний (Испания, Ирландия, Италия, Польша, Индия, Голландия, Бельгия).

А.В. Густов – член редакционного совета «Неврологического журнала».

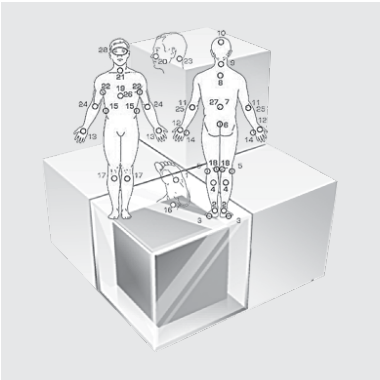
А.В. Густов является высококвалифицированным педагогом. Его лекции отличаются глубиной содержания, ясностью и яркостью изложения, подробным клиническим разбором демонстрируемых больных, использованием современных технических средств обучения. Им подготовлено более 350 неврологов, обучавшихся в аспирантуре, клинической ординатуре и интернатуре.

А.В. Густов успешно сочетает научную и педагогическую деятельность с лечебной работой. Он является директором неврологической клиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, которая отличается стабильными планово-экономическими показателями. Александр Васильевич — высококвалифицированный, известный врач, он регулярно консультирует пациентов города и области. В 1995 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ»; в 2001 г. — присуждена премия лауреата Нижнего Новгорода за работу «Острые нарушения мозгового кровообращения».

Высокие организаторские способности проявились в период административной работы в академии в должности декана лечебного факультета, затем проректора по последипломному образованию и лечебной работе. А.В. Густов принимал активное участие в организации и проведении VII Всероссийского съезда неврологов, состоявшегося в 1995 г. в Нижнем Новгороде. Он систематически организует работу областных, городских и межрайонных конференций по актуальным вопросам неврологии, оказывает организационно-методическую помощь неврологической службе города и Нижегородской области.

А.В. Густов успешно сочетает свою работу с общественной деятельностью. Он является членом президиума правления Всероссийского научного общества неврологов, членом проблемной комиссии «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» при Научном совете по неврологии РАМН и Минсоцразвития России.

***Ректорат, коллеги, коллектив издательства журнала, друзья и ученики поздравляют юбиляра и желают ему доброго здоровья, новых творческих успехов и талантливых учеников!***



# НЕВРОЛОГИЯ

## I. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК: 616.833-005.1-036.82/.86-037

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРИРОВАННЫМИ НЕТРАВМАТИЧЕСКИМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ: ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ

**Е.В. Гузанова, Т.Н. Семенова, М.С. Трубилова, С.Я. Калинина,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Гузанова Елена Владимировна*** *– e-mail: el.guzanova@yandex.ru*

Дата поступления
04.04.2017

Целью исследования явилось определение прогностической значимости факторов, влияющих на выживаемость пациентов, не оперированных по поводу внутримозговых гематом, на основании ретроспективного анализа 120 истории болезни пациентов, не оперированных по поводу нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Были выявлены факторы, достоверно оказывающие влияние на выживаемость данной категории пациентов: возраст пациента менее 65 лет, уровень сознания при поступлении >7 по ШКГ, отсутствие прорыва крови в желудочки, отсутствие дислокационного синдрома, отсутствие осложнений и объем менее 30 мл для пациентов с супратенториальным кровоизлиянием.

**Ключевые слова:** нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, факторы риска.

The purpose of the research was determination of prognostic significance of the factors that influence on survival in patients, who weren't operated on intracerebral hematoma. The research is based on the retrospective analysis of 120 case histories of patients, who were not operated on nontraumatic intracranial hemorrhage. In consequence of the study we revealed factors, authentically influenced on the survival in patients, who weren't operated on intracerebral hematoma, such as dislocation syndrome, lower Glasgow Coma Scale scores on admission, larger volume of hematoma, the presence of complications, ventricular hemorrhage and older age.

**Key words:** nontraumatic intracranial hemorrhage, intracerebral hematoma, risc factors.

**Введение**

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (НВМК) является глобальной медико-социальной проблемой, поскольку заболеваемость составляет 10–30 на 100 000 населения в год, насчитывая около 2 миллионов (10–15%) из почти 15 миллионов инсультов, которые случаются на всей планете ежегодно [1]. Показатель заболеваемости внутримозговым кровоизлиянием в России в 2013 году составил 0,38 на 1000 населения в год [2].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости оперативного лечения внутримозговых кровоизлияний. По данным В.Г. Дашьяна в Российской Федерации операции при данной патологии выполняют у 10–25% пациентов от общего числа больных с геморрагическим инсультом [3]. Согласно клиническим рекомендациям 2014 года, хирургическое вмешательство не показано при угнетении сознания до комы (шкала ком Глазго (ШКГ) – 7 баллов и менее). Относительным противопоказанием к операции является наличие тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, почечно-печеночная, сердечно-сосудистая и легочная патологии в стадии суб- и декомпенсации, коагулопатии, сепсис), неуправляемая артериальная гипертензия – систолическое давление более 200 мм рт. ст. [4]. В связи с этим данная группа больных ведется консервативно.

Летальность от ВМК колебалась от 34,3 до 45,9% с 2009 по 2013 г. [2]. Однако данные о факторах, влияющих на выживаемость пациентов данной группы, противоречивы.

**Цель исследования:** определение прогностической значимости факторов, влияющих на выживаемость пациентов, не оперированных по поводу нетравматических внутримозговых гематом.

**Материал и методы**

Первоначально было отобрано 120 историй болезни пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр № 2

ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко за период с 17.01.2013 по 25.12.2013 г. с диагнозом НВМК и получавших консервативное лечение в острейший и острый период геморрагического инсульта. По критериям включениям в наше исследование вошла 71 история болезни.

Критериями включения в исследование являлись: наличие НВМК с прорывом крови в желудочковую систему или без него, верифицированного данными нейровизуализации, острый период заболевания, отсутствие оперативного вмешательства по поводу НВМК. Из анализа исключались оперированные больные, пациенты с субарахноидальным кровоизлиянием, артерио-венозной мальформацией, аневризмами крупных сосудов, а также больные, поступившие позже 5-го дня от начала заболевания.

Всем пациентам проведен неврологический осмотр в динамике, а также весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, в соответствии со стандартом.

Предварительно было отобрано 10 факторов, предположительно влияющих на выживаемость пациентов с неоперированными НВМК: возраст пациента (больше 65 / меньше 65), уровень сознания по шкале ком Глазго (более 7 баллов / менее 7 баллов), наличие гипертонической болезни (есть/нет) и сахарного диабета (есть/нет) в анамнезе, локализация НВМК (супратенториальное/ инфратенториальное), объем супратенториального НВМК (более 30 мл / менее 30 мл), наличие прорыва крови в желудочки (есть/нет), наличие дислокации (есть/нет), наличие осложнений (есть/нет).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 фирмы Stat Soft@ Inc. USA. При статистической обработке материала были использованы непараметрические критерии. Величину статистической значимости определяли как $p<0,05$. Для оценки влияния выбранных нами факторов, определялось отношение шансов «выживания» и «летального исхода» (Odds Ratio или OR, англ.). Если OR, превышало единицу, фактор признавался позитивно влияющим на восстановление функции руки.

**Результаты исследования**

В исследовании анализировались истории болезни 71 пациента (средний возраст 54±14,7 года). Мужчин было 66 (55%), женщин – 54 (45%). Все больные были разделены на две группы: выжившие (41 из 71 пациента, или 58%) и умершие (30 из 71 пациента, или 42%).

В 1-й группе исходная оценка более 7 баллов по ШКГ встречалась у 40 пациентов из 41 (97,5%), менее 7 баллов – у 1 из 41 пациента (2,5%). Во 2-й группе оценка более 7 баллов по ШКГ встречалась у 19 из 30 пациентов (63,3%), менее 7 баллов – у 11 из 30 (36,7%). Средний балл по ШКГ при поступлении у пациентов 1-й группы составил 12,6±1,6, у пациентов 2-й группы – 8,7±3,3. Выявлена статистически значимая разница по уровню сознания по ШКГ среди пациентов 1-й и 2-й групп ($p=0,0001$). Повышение артериального давления более 140/90 мм рт. ст. при поступлении наблюдалось у 38 из 41 пациента (92,7%) 1-й группы и у 29 из 30 пациентов (96,7%) 2-й группы.

Сахарный диабет в анамнезе встречался у 10 из 41 больного (24,4%) 1-й группы и у 6 из 30 больных (20%) 2-й группы.

По данным компьютерной томографии в 1-й группе супратенториальные НВМК встречались у 37 из 41 пациента (90,2%), инфратенториальные – у 4 из 41 (9,8%). Во 2-й группе супратенториальные НВМК – у 26 из 30 (86,7%) пациентов, инфратенториальные – у 4 из 30 (13,3%) больных.

Статистически значимой разницы между группами по уровню артериального давления при поступлении, наличию сахарного диабета в анамнезе, локализации кровоизлияния не выявлено ($p>0,05$, $p>0,1$, $p>0,05$).

Прорыв крови в желудочковую систему наблюдался у 7 из 41 (17,1%) больного 1-й группы и у 17 из 30 (56,7%) больных 2-й группы. По наличию прорыва крови в желудочки группы статистически значимо различались ($p=0,0005$).

Среди пациентов с супратенториальными НВМК (63 пациента) объем гематомы более 30 мл встречался у 12 из 37 (32%) больных 1-й группы и у 23 из 26 (88,5%) больных 2-й группы. Выявлена статистически значимая разница между 1-й и 2-й группами ($p=0,0001$).

Среди пациентов 1-й группы осложнения встречались у 6 больных из 41 (14,6%), а среди пациентов 2-й группы – у всех больных (100%). Группы статистически значимо различались по частоте возникновения осложнений ($p=0,0001$). У одного пациента могли иметь место несколько осложнений. Среди осложнений основными были отек и дислокация головного мозга – 33 случая (46,5%), пневмония – 9 случаев (12,7%), вторичный стволовой синдром – 3 случая (4,2%), ТЭЛА – 3 случая (4,2%), ДВС-синдром – 2 случая (2,8%), двусторонний бронхит – 2 случая (2,8%), вторичная констриктивная артериопатия – 1 случай (1,4%), симптоматическая эпилепсия – 1 случай (1,4%), острый гнойный отит – 1 случай (1,4%), нейрогенная дисфункция мочевого пузыря – 1 случай (1,4%), катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей – 1 случай (1,4%), желудочное кровотечение – 1 случай (1,4%), пневмоторакс – 1 случай (1,4%), острый слизисто-гнойный бронхит – 1 случай (1,4%), трофические изменения на крестце – 1 случай (1,4%).

Летальность пациентов с неоперированными ВМК составила 42,3% (30 человек).

При анализе данных с применением «отношения шансов» было выявлено пять окончательных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с неоперированными НВМК: уровень сознания на момент поступления по ШКГ (более 7/ менее 7), OR=20,0; наличие прорыва крови в желудочковую систему (есть/нет), OR=6,3; наличие дислокации (есть/ нет), OR=367,3; объем супратенториального кровоизлияния (более 30 мл / менее 330 мл), OR=11,5; наличие осложнений (есть/нет), OR=169,2.

Нами было выявлено, что выживаемость выше у пациентов с уровнем сознания по ШКГ при поступлении более 7 баллов, отсутствием прорыва крови в желудочковую систему, отсутствием дислокации, осложнений и объемом супратенториального кровоизлияния менее 30 мл.

**Обсуждение**

В ходе проведения статистического анализа было обнаружено, что наличие гематомы, сопровождающейся дислокационным синдромом, является наиболее значимым фактором, влияющим на выживаемость пациентов, не оперированных по поводу внутримозговых гематом (ВМГ).

Низкий уровень сознания по ШКГ при поступлении является независимым предиктором смерти [5]. В нашем исследовании уровень сознания менее 7 по ШКГ также достоверно влияет на выживаемость пациентов.

Объем гематомы является важным предиктором исхода у пациентов с ВМК. Он считается независимым предиктором, одним из множества факторов риска при подсчете ICH score

или стратификации риска при прогнозировании смертности. Также объем гематомы является важным в выборе между консервативным лечением и хирургическим вмешательством и прогнозировании функционального восстановления [6]. В нашем исследовании объем гематомы также является достоверным фактором, влияющим на выживаемость у пациентов с ВМГ (p=0,0001).

В нашем исследовании были рассмотрены различные осложнения внутримозговых гематом, которые мы условно разделили на две группы: неврологические (отек и дислокация головного мозга, прорыв гематомы в желудочки, симптоматическая эпилепсия) и системные (ТЭЛА, полиорганная недостаточность, пневмония, ДВС-синдром, трофические изменения на крестце, двухсторонний бронхит, пневмоторакс, острый слизисто-гнойный бронхит). У одного пациента могло быть зафиксировано несколько осложнений. В нашем исследовании наличие осложнений является фактором, достоверно влияющим на выживаемость больных с ВМГ (p=0,0001). Предыдущие исследования также показали, что системные осложнения являются важными предикторами клинических исходов у пациентов с ВМГ. Эти осложнения включают различные состояния, такие как пневмония, инфекции мочевых путей, тромбозы, инфекции ЦНС, желудочно-кишечные кровотечения и почечные осложнения [1].

Внутрижелудочковое кровоизлияние является распространенным осложнением внутримозговых кровоизлияний [7]. Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния считается сильным предиктором прогноза ВМК согласно предыдущим исследованиям [1]. Наше исследование также показало, что прорыв гематомы в желудочки является достоверно значимым фактором, влияющим на выживаемость больных с ВМК (p=0,0005). Обструктивная гидроцефалия, вызванная интравентрикулярным распространением кровоизлияния или сдавлением четвертого желудочка, может являться одним из механизмов клинического ухудшения [8].

Значительное количество исследований доказало, что возраст имеет прогностическое значение в клинических исходах у пациентов с ВМК [1]. Однако, по данным анализа, возраст пациента не влияет на выживаемость при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Кровоизлияния в таламус, базальные ганглии, внутреннюю капсулу представляют собой группу хорошо изученных супратенториальных внутримозговых кровоизлияний подкорковой локализации, клинический профиль которых отличается от кровоизлияний других локализаций, включая лобарные, стволовые и внутрижелудочковые [7]. Согласно исследованию C.J. van Asch et al. (2010) [9], однолетняя смертность после первичного ВМК составляет около 55%, но выше при инфратенториальной локализации ВМК [10]. Тем не менее, большинство ВМК имеют супратенториальную локализацию, и влияние ее на исход недостаточно ясно. В исследовании Denisa Salihovic et al. (2013) [11], локализация гематомы не влияла на шестимесячную выживаемость у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. В нашем исследовании локализация гематомы (супра- и инфратенториальная) также не является достоверным фактором, определяющим выживаемость пациентов, не оперированных по поводу ВМК.

Повышенный уровень систолического АД>140 мм рт. ст. встречается у 75% пациентов с острым ВМК. Несколько исследований показали, что минимальный уровень систолического АД 145 мм рт. ст. и выше ассоциирован с повышенным риском 30-дневной смертности (47–67%), чем более низкие уровни АД (21-40%) (p<0,01) [12]. Однако, по данным нашего исследования, артериальная гипертензия не является достоверным фактором риска неблагоприятного исхода.

В исследовании S.-H. Lee et al. (2015) наличие сахарного диабета не было связано с клиническими исходами и показало пограничную тенденцию в одномерном анализе [1]. В нашем исследовании достоверной связи между наличием сахарного диабета и неблагоприятным исходом лечения не выявлено.

Пол, как и возраст, является важным немодифицируемым фактором риска. Но в нашем исследовании пол не ассоциирован с клиническими исходами у больных с ВМК.

Также необходимо отметить, что в нашем исследовании были некоторые ограничения. Количество пациентов, включенных в это исследование, было небольшим. Поэтому низкая корреляция между локализацией гематомы и клиническим исходом могла быть обусловлена небольшим количеством пациентов. Также сопутствующие заболевания и системные осложнения не были отдельно рассмотрены ввиду небольшого количества пациентов. Исследование предполагало рассмотрение краткосрочной выживаемости пациентов, поэтому результаты долгосрочной выживаемости могут также отличаться от данных нашего исследования.

**Заключение**

Таким образом, в ходе исследования мы выяснили, что факторами риска, достоверно влияющими на выживаемость у пациентов, не оперированных по поводу внутримозговых гематом, являются: уровень сознания при поступлении (<7 по ШКГ), наличие дислокационного синдрома, прорыв крови в желудочковую систему, объем супратенториального кровоизлияния, наличие осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** Lee S.-H., Park K.-J., Kang S.-H., Jung Y.-G., Park J.-Y., Park D.-H. Prognostic Factors of Clinical Outcomes in Patients with Spontaneous Thalamic Hemorrhage. Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2015. № 21. P. 2638-2646. doi:10.12659/MSM.894132.

**2.** Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Характеристика основных типов инсульта в России (по данным территориально-популяционного регистра 2009-2013 гг.). Consilium Medicum. 2015. № 17 (9). С. 8-11.

*Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A. Charakteristika osnovnyh tipov insulta v Rossii (po dannym territorial'no-populyacionnogo registra 2009-2013 gg.). Consilium Medicum. 2015. № 17 (9). S. 8-11.*

**3.** Дашьян В.Г., Коршикова А.Н., Годков И.М., Крылов В.В. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014. № 114 (3). С. 7-13.

*Dash'yan V.G., Korshikova A.N., Godkov I.M., Krylov V.V. Endoskopicheskaya hirurgiya gemorragicheskogo insulta. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski. 2014. № 114 (3). S. 7-13.*

**4.** Крылов В.В., Дашьян В.Г., Данилов В.А., Годков И.М. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом (клинические рекомендации). Неврологический журнал. 2016. № 21 (3). P. 146-151. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-146-151.

*Krylov V.V., Dash'yan V.G., Danilov V.A., Godkov I.M. Hirurgicheskoe lechenie vnutrimozgovih gematom (klinicheskie rekomendacii). Nevrologicheskij jurnal. 2016. № 21 (3). P. 146-151. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-146-151.*

**5.** Samarasekera N., Fonville A., Lerpiniere C., Farrall A.J., Wardlaw J.M. et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome. Population-based study. Stroke. 2015. № 46. P. 361-368. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007953.

**6.** Wang, Chih-Wei, Juan, Chun-Jung, Liu et al. Volume Dependent Overestimation of Spontaneous Intracerebral Hematoma Volume by the ABC/2 Formula. Acta Radiologica. 2009. Vol. 50. № 3. P. 306-3117.

**7.** Adri Arboix, Luis Garc a-Eroles, Adela Vicens, Montserrat Oliveres, and Joan Massons. Spontaneous Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Features and Early Outcome. ISRN Neurology. 2012. Article ID 498303. 7 p.

**8.** Amar A.P. Controversies in the neurosurgical management of cerebellar hemorrhage and infarction. Neurosurg Focus. 2012. № 32 (4). P. 1.

**9.** van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010. № 9. P. 167-176. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.

**10.** Hemphill J.C. III, Farrant M., Neill T.A. Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. Neurology. 2009. № 73. P. 1088-1094.

**11.** Denisa Salihović, Dževdet Smajlović, Omer Ć. Ibrahimagić. Does the Volume and Localization of Intracerebral Hematoma Affect Short-Term Prognosis of Patients with Intracerebral Hemorrhage? ISRN Neuroscience. 2013. Article ID 327968. 3 p.

**12.** Gioia L.C., Kate M., Dowlatshahi D., Hill M.D., Butcher K. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: current evidence and ongoing controversies. Current Opinion in Critical Care. 2015. № 21 (2). P. 99-106.

УДК: 616.831-005.1-036.22:614.22(470.342)

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТОВ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КИРОВСКОГО РЕГИОНАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА В 2016 ГОДУ)

**Ю.В. Кислицын, С.А. Татаренко,**
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

***Татаренко Сергей Александрович*** *– e-mail: kf16@kirovgma.ru*

Дата поступления
27.06.2017

Проведён подробный анализ деятельности Кировского регионального сосудистого центра с выделением особенностей эпидемиологии инсультов в Кировской области. Представлены наиболее важные клинико-демографические показатели, показана положительная роль системы сосудистых центров в повышении качества помощи больным с инсультом. В частности, открытие регионального сосудистого центра позволило начать применение в практике лечения пациентов с ишемическим атеротромботическим инсультом метода тромболитической терапии. Обозначены проблемы, решение которых является в высокой степени актуальным для повышения эффективности лечения пациентов с инсультом, снижения смертности, связанной с цереброваскулярной патологией. Первоочередными при этом представляются организация полноценной системы постинсультной реабилитации, широкое информирование населения о первых признаках развивающегося острого нарушения мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** инсульт, показатели заболеваемости инсультом, смертность от инсульта, региональный сосудистый центр.

A detailed analysis of the activity of the Kirov Regional vascular center was carried out with the identification of epidemiology of strokes in the Kirov region. The most important clinical and demographic indicators are presented, the positive role of the system of vascular centers in improving the quality of care for patients with stroke is shown. In particular, the opening of the regional vascular center allowed the use of thrombolytic therapy in the practice of treating patients with ischemic atherothrombotic stroke. Problems are identified that are highly relevant for improving the effectiveness of treatment of patients with stroke, reducing the mortality associated with cerebrovascular pathology. Priority at the same time reveals the organization of a full system of post-stroke rehabilitation, wide informing the population about the first signs of developing the stroke.

**Key words:** stroke, stroke morbidity, stroke mortality, regional vascular center.

## Введение

Проблема цереброваскулярной патологии является одной из важнейших проблем системы здравоохранения как в Российской Федерации, так и в мировом здравоохранении [1–3]. Смертность от сердечно-сосудистой патологии продолжает оставаться на первом месте среди причин смерти [4]. В структуре собственно сердечно-сосудистой патологии при этом продолжает доминировать именно цереброваскулярная патология [5–6]. Для Кировской области усложняющим ситуацию фактором является возрастная структура населения со значительным превышением по отношению к среднероссийским значениям доли населения старших возрастных групп [7]. Это неизбежно приводит к более высоким, чем средние по стране, показателям заболеваемости и смертности, обусловленным цереброваскулярной патологией [8, 9].

Неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Кировского регионального сосудистого центра КОКГБУЗ «Кировская ОКБ» было открыто в ноябре 2011 года в рамках Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи при сосудистых заболеваниях в Российской Федерации. Базовыми нормативными актами деятельности отделения на настоящее время являются приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми

нарушениями мозгового кровообращения», распоряжение Министерства здравоохранения Кировской области № 405 от 22.03.2016 «Об организации медицинской помощи пациентам с острыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы на территории Кировской области», федеральные стандарты: № 1963н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке»; № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»; № 395н от 01.07.2015 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях». Помимо выполнения основной функции структурного подразделения регионального сосудистого центра (РСЦ), это отделение выполняет функции первичного сосудистого центра для северной части города Кирова и прилежащих районов области. Коечная мощность отделения составляет 48 коек, оснащение отделения производится в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 928н от 15.11.2012. Сосудистый центр работает в круглосуточном режиме, включая врачей-рентгенологов, нейрохирургов и ангиохирургов.

**Цель исследования:** выявить особенности острых нарушений мозгового кровообращения в Кировской области, исходя из результатов деятельности неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Кировского РСЦ в 2016 году.

**Материал и методы**

Соответственно целям исследования проведён статистический анализ сводной периодической отчётности и первичных данных пациентов неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Кировского регионального сосудистого центра в 2016 году. Данные представлены в форме медианы и значений границ верхнего и нижнего квартилей. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии со стандартными правилами медицинской статистики.

**Результаты исследования**

По возрастным группам преобладали пациенты возрастных групп 60–69 и 70–79 лет (таблица 1). В структуре больных преобладают мужчины, при этом в разрезе отдельных десятилетних групп преобладание сохраняется до возрастной группы 60–69 лет включительно (таблица 2). В более старших группах – 70–79 лет и старше 80 лет – номинально преобладают женщины, но это, вероятно, обусловлено значительно меньшей долей мужчин данных возрастов в демографической структуре населения в целом.

Максимальная давность от возникновения инсульта до поступления зафиксирована в группах лиц до 40 лет и составила 36 (17÷94) часов против медианных значений у лиц более старшего возраста – 4–9 часов. Такая ситуация у более молодых пациентов может быть обусловлена более длительной диагностикой острого нарушения мозгового кровообращения у молодых лиц по месту жительства для принятия решения о транспортировке в РСЦ и случаями переводов пациентов из первичных межрайонных

**ТАБЛИЦА 1.**

***Распределение по полу и возрастным группам лиц, прошедших лечение в отделении неотложной неврологии Кировского РСЦ в 2016 году***

| Возрастная группа | Оба пола, абс. значение | Оба пола, % | Число лиц мужского пола, абс. значение | Число лиц мужского пола, % | Число лиц женского пола, абс. значение | Число лиц женского пола, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0-15 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| 15-19 | 1 | 0,06 | 1 | 0,12 | 0 | 0,00 |
| 20-29 | 8 | 0,48 | 3 | 0,35 | 5 | 0,63 |
| 30-39 | 36 | 2,17 | 22 | 2,55 | 14 | 1,76 |
| 40-49 | 79 | 4,76 | 55 | 6,37 | 24 | 3,02 |
| 50-59 | 275 | 16,58 | 195 | 22,60 | 80 | 10,05 |
| 60-69 | 513 | 30,92 | 321 | 37,20 | 192 | 24,12 |
| 70-79 | 390 | 23,51 | 181 | 20,97 | 209 | 26,26 |
| старше 80 | 357 | 21,52 | 85 | 9,85 | 272 | 34,17 |
| **Всего** | **1659** | **100,00** | **863** | **100,00** | **796** | **100,00** |

**ТАБЛИЦА 2.**

***Соотношение лиц мужского и женского пола в отдельных возрастных группах, прошедших лечение в отделении неотложной неврологии Кировского РСЦ в 2016 году***

| Возрастная группа | Оба пола, абс. значение | Мужчины | Лица мужского пола, % | Женщины | Лица женского пола, % |
|---|---|---|---|---|---|
| 0-15 | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| 15-19 | 1 | 1 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| 20-29 | 8 | 3 | 37,50 | 5 | 62,50 |
| 30-39 | 36 | 22 | 61,11 | 14 | 38,89 |
| 40-49 | 79 | 55 | 69,62 | 24 | 30,38 |
| 50-59 | 275 | 195 | 70,91 | 80 | 29,09 |
| 60-69 | 513 | 321 | 62,57 | 192 | 37,43 |
| 70-79 | 390 | 181 | 46,41 | 209 | 53,59 |
| старше 80 | 357 | 85 | 23,81 | 272 | 76,19 |

сосудистых центров в РСЦ. По типам нарушений мозговых кровообращений во всех возрастных группах преобладали ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака (рис. 1), доля субарахноидального кровоизлияния была максимальной в возрастной группе 40–49 лет, составляя 9%. Частота внутримозговых кровоизлияний была наибольшей у лиц 50–59 лет со значением в 21%. В течение последних лет определяется тренд на уменьшение количества пациентов с транзиторной ишемической атакой и возрастания количества ишемических инсультов; среди подтипов геморрагических инсультов определяется тенденция на увеличение количества пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями. Во всех возрастных группах доминирующим бассейном развития инсульта являлся каротидный бассейн. Острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне наиболее часто (29%) имело место в возрастной группе 60–69 лет.

Среди методов лечения с началом деятельности регионального сосудистого центра вырос объём экстренной нейрохирургической помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения, был внедрён в практическое применение метод тромболизиса. Тромболитическая терапия проводилась больным с атеротромботическим ишемическим инсультом, поступавшим в медианные сроки 4 часов от развития заболевания и не имевшим противопоказаний. Тромболитическая терапия проводилась препаратом тканевого активатора плазминогена в стандартной дозе 0,9 мг/кг.

Осуществлялся только системный тромболизис, селективная и этапная тромболитическая терапии в течение последних лет не проводились. Количество пациентов, у которых была проведена тромболитическая терапия в 2016 году, составило 4,5% от всех пациентов с ишемическим инсультом. Количество процедур системной тромболитической терапии за последние годы стабильно остаётся в переделах порядка 4–5 десятков пациентов, в 2016 году это значение составило 55 больных.

По исходам средняя летальность в совокупности возрастных групп составила 16,1%, максимальный уровень летальности, составивший 36%, отмечен в возрастной группе лиц старше 80 лет. Фактором, предрасполагающим высокую летальность, также определялись тяжёлая сопутствующая патология – злокачественные новообразования, диабет, декомпенсации соматической патологии, тромбоз глубоких вен голени с явлениями тромбоэмболии легочной артерии. Возраст умерших пациентов [72 (61÷80) года] достоверно превышал возраст пациентов, переживших инсульт [63,5 (56÷74) года]. Среди отдельных форм острых нарушений мозгового кровообращения летальность максимальна, что ожидаемо в связи с их большей тяжестью, при субарахноидальном кровоизлиянии (34,3%) и внутримозговых кровоизлияниях (30,2%) (рис. 2). Летальность у пациентов, проходивших тромболитическую терапию, за последние годы ощутимо снижается и в 2016 году составила 14,5%.

**Обсуждение**

Создание Кировского регионального сосудистого центра с неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения вывело на новый уровень помощь пациентам Кировской области с патологией мозгового кровообращения на качественно новый уровень. За последние годы, и 2016-й год не исключение, в регионе увеличивается эффективность борьбы с цереброваскулярной патологией. Отмечается рост качества оказания специализированной нейрохирургической помощи пациентам с геморрагическими инсультами, нарастает число больных, получивших тромболитическую терапию (с одновременным повышением результативности её проведения). Результаты лечения пациентов с инсультами в Кировском РСЦ не уступают среднероссийским показателям [10] и по эффективности превосходят результаты лечения пациентов с ОНМК в городе Киров до открытия регионального сосудистого центра.

При этом сохраняется ряд проблем, требующих решения. Ряд факторов препятствуют более раннему поступлению пациентов в отделении. Причины этого и позднее обращение населения за медицинской помощью (обусловленного ложным ожиданием спонтанного регресса симптоматики), и задержки верификации диагноза на уровне

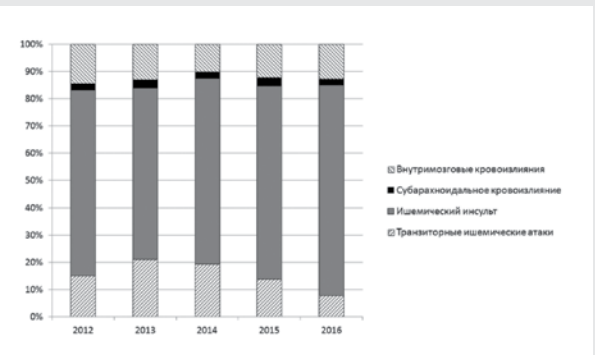



**РИС. 1.**
***Распределение пациентов, проходивших лечение в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Кировского регионального сосудистого центра по типам нарушения мозгового кровообращения в 2012–2016 годах.***

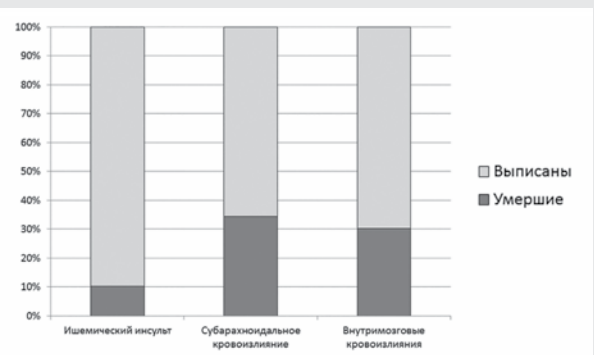



**РИС. 2.**
***Структура летальности при отдельных формах острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, проходивших лечение в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Кировского регионального сосудистого центра.***

первичной помощи (что, как уже было отмечено, особо актуально у молодых пациентов РСЦ), и ситуации длительности транспортировки. Важной проблемой является отсутствие чётко сформированной системы реабилитационной помощи пациентам с перенесённым ОНМК. В отделения реабилитации направляются пациенты трудоспособные, с незначимыми затруднениями в самообслуживании, без выраженного неврологического дефицита. При этом для пациентов с выраженными неврологическими синдромами, имеющих значительные нарушения в самообслуживании, передвижении, тяжёлые расстройства речи, как таковой возможности реабилитационной поддержки лишены. Уход и элементы реабилитационной помощи при этом полностью находятся в зависимости от возможностей и желаний родственников, медицинская поддержка часто ограничивается наблюдением участкового терапевта и невролога поликлиники. При этом собственно в РСЦ ежегодное увеличение потока пациентов при неизменной мощности отделения ведет к уменьшению срока госпитализации больных, что также негативно сказывается на ранних реабилитационных мероприятиях, начинаемых непосредственно в отделении.

**Выводы**

**1.** Деятельность Кировского регионального сосудистого центра делает массово доступной высококвалифицированную помощь больным с ОНМК в Кировской области.

**2.** По демографической характеристике определяется преобладание пациентов в возрасте старше 60 лет, с доминированием по частоте мужского пола, превалирование женщин в возрастных группах от 70 лет, вероятнее, обусловлено статистически меньшей средней продолжительностью жизни мужчин.

**3.** Результаты лечения пациентов с ОНМК в Кировском РСЦ в 2016 году не уступают среднероссийским показателям и по эффективности превосходят результаты лечения пациентов с ОНМК в городе Кирове до открытия регионального сосудистого центра.

**4.** С целью повышения эффективности лечения больных с инсультом в РСЦ необходимо расширение информированности населения об острой цереброваскулярной патологии, её симптоматике; с этой же целью необходимы обучающие мероприятия в отношении алгоритмов действия медицинских специалистов «первого контакта» (диспетчерские службы скорой помощи, бригады скорой помощи, врачи первичного звена и т. д.) при обращении данных пациентов.

**5.** Необходимо повышение доступности и качества процесса реабилитации у больных с ОНМК после выписки из РСЦ, особенно касательно пациентов с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями после ОНМК.

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М.: Литтерра, 2008.

*Skvortsova V.I. Snizheniye zabolevayemosti, smertnosti i invalidnosti ot insultov v Rossiyskoy Federatsii. M.: Litterra, 2008.*

**2.** Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. The Lancet Neurology. 2009. № 8 (4). P. 355-369.

**3.** Кислицын Ю.В., Конопаткина И.Ю. Корреляционный анализ показателей неврологического дефицита и качества жизни у пациентов, перенёсших атеротромботический инсульт в каротидном бассейне. Вятский медицинский вестник. 2016. № 2. С. 8-10.

*Kislitsyn Yu.V., Konopatkina I.Yu. Korrelyatsionnyy analiz pokazateley nevrologicheskogo defitsita i kachestva zhizni u patsiyentov, perenosshikh aterotromboticheskiy insult v karotidnom basseyne. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2016. № 2. S. 8-10.*

**4.** Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015. № 5. С. 7-11.

*Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Borba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: problemy i puti ikh resheniya na sovremennom etape. Vestnik Roszdravnadzora. 2015. № 5. S. 7-11.*

**5.** Стаховская Л.В. Инсульт: руководство для врачей / Под. ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.

*Stakhovskaya L.V. Insult: rukovodstvo dlya vrachey / Pod. red. L.V. Stakhovskoy, S.V. Kotova. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2014.*

**6.** Татаренко С.А. Определение опорных возрастных показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 122-126.

*Tatarenko S.A. Opredeleniye opornykh vozrastnykh pokazateley spektralnogo analiza variabelnosti ritma serdtsa u bolnykh s khronicheskim narusheniyem mozgovogo krovoobrashcheniya. Meditsinskiy almanakh. 2016. № 5. S. 122-126.*

**7.** Численность населения по полу и возрасту по Кировской области на 1 января 2016 года / Территориальный орган Федеральной государственной статистики по Кировской области URL: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/resources/b546e600424ac5328bc6cf2d59c15b71/Os_chislen_pol_vozr.htm (дата обращения 05.06.2017).

*Chislennost naseleniya po polu i vozrastu po Kirovskoy oblasti na 1 yanvarya 2016 goda / Territorialnyy organ Federalnoy gosudarstvennoy statistiki po Kirovskoy oblasti URL: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/ resources/b546e600424ac5328bc6cf2d59c15b71/Os_chislen_pol_vozr.htm (data obrashcheniya 05.06.2017).*

**8.** Истомина М.С., Мильчаков Д.Е. Характеристика заболеваемости сердечно-сосудистой патологией на примере кировской, пензенской и ульяновской областей // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. Омск. 2017. № 4. С. 31-35.

*Istomina M.S., Mil'chakov D.E. Kharakteristika zabolevayemosti serdechno-sosudistoy patologiyey na primere Kirovskoy, Penzenskoy i Ulyanovskoy oblastey // Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Aktualnyye voprosy i perspektivy razvitiya meditsiny. Omsk. 2017. № 4. S. 31-35.*

**9.** Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Влияние болезней системы кровообращения на демографическое развитие Российской Федерации. Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации. 2015. № 44 (597). С. 61-78.

*Vishnevskiy A.G., Andreyev E.M., Timonin S.A. Vliyaniye bolezney sistemy krovoobrashcheniya na demograficheskoye razvitiye Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii Federalnogo Sobraniya Rossiyskoy Federatsii. 2015. № 44 (597). S. 61-78.*

**10.** Мухаметзянов А.М., Шарафутдинова Н.Х., Киреева Э.Ф., Павлова М.Ю. Анализ летальности от острых нарушений мозгового кровообращения. Вестник РУДН. Серия «Медицина». 2014. № 4. С. 94-98.

*Mukhametzyanov A.M., Sharafutdinova N.Kh., Kireyeva E.F., Pavlova M.Yu. Analiz letalnosti ot ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya. Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina». 2014. № 4. S. 94-98.*

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Л.В. Стаховская[1], Е.А. Тютюмова[2], А.И. Федин[2],**
[1]Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва,
[2]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Инсульт продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины, являясь основной причиной инвалидизации населения. В последние годы неуклонно увеличивается число инвалидов после инсульта. Так, в России среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 3—23%, 85% больных требуют постоянной медико-социальной поддержки, а у 20—30% пациентов наблюдается глубокая инвалидизация до конца жизни.

В стране с 2007 г. реализуется федеральная программа по борьбе с инсультом, на проведение которой были выделены большие государственные средства.

Наряду с применением специализированных лечебных технологий в сосудистых центрах, согласно стандартам, всем пациентам проводится нейропротективная терапия с 1-го часа после поступления в блок интенсивной терапии с целью уменьшения последствий гипоперфузии при ишемическом инсульте (ИИ) и перифокальных изменений при внутримозговых гематомах, реперфузионного повреждения при применении реканализирующих технологий и полиорганных нарушений. Из группы препаратов, рекомендуемых стандартами РФ для лечения инсульта, наиболее часто применяются те, которые обладают мультимодальным эффектом, безопасны при всех типах инсульта, а также улучшают регенеративно-репаративные процессы с воздействием на нейрональную пластичность. Широкое распространение в терапии ишемического инсульта получил препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Это связано с тем, что мексидол прерывает развитие ишемического каскада, влияя на такие его звенья, как оксидантный стресс и энергодефицит.

Высокая эффективность мексидола подтверждена в многочисленных исследованиях, которые показали, что его применение приводит к уменьшению выраженности неврологического дефицита, улучшает состояние реологических свойств крови и параметров липидного спектра. Были отмечены хорошая переносимость и безопасность мексидола.

Накоплен большой опыт клинического применения мексидола при острой и хронической церебральной ишемии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мексидола показано, что его курсовое назначение в остром периоде каротидного ИИ приводит к достоверному ускорению регресса неврологических нарушений, способствует нормализации биоэлектрической активности головного мозга, повышает активность ферментов антиоксидантной системы (СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), оптимизирует работу дыхательной цепи митохондрий, повышая активность сукцинатдегидрогеназы и снижая активность α-глицерофосфатдегидрогеназы, что способствует стабилизации клеточных мембран. Доказана безопасность применения мексидола в остром периоде каротидного ИИ.

При изучении влияния мексидола на показатели липидного спектра крови в остром периоде ИИ была выявлена тенденция к улучшению и приближению к нормативным показателям анализируемых параметров. При этом более выраженное снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛНПН, триглицеридов, показателей активации системы гемостаза было отмечено в группе пациентов, получавших мексидол в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 21 дня, по сравнению с группой, где этот препарат вводился в дозе 500 мг/сут на протяжении пяти дней. Динамика исследуемых биохимических показателей крови у больных с ИИ на фоне лечения мексидолом коррелировала с улучшением неврологического статуса, повышением активности, мобильности пациентов и их способности к самообслуживанию, что было достоверно ($p<0,01$) более выражено в группе, получавшей мексидол в суточной дозе 1000 мг/сут.

При исследовании эффективности мексидола у пациентов, перенесших ИИ на фоне сахарного диабета 2-го типа, было отмечено позитивное влияние препарата на реологические показатели крови, эндотелиальную дисфункцию и параметры липидного спектра. Большая эффективность мексидола наблюдалась при непрерывной терапии в течение 6 мес. в дозе 750 мг/сут при пероральном приеме.

В исследовании влияния мексидола на метаболические нарушения выявлено, что применение препарата в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках, что способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет снижения концентрации свободного $Ca^{2+}$. Также у пациентов, получавших мексидол (по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию), наблюдалось достоверное снижение содержания лактата, что при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками способствовало уменьшению лактоацидоза и повышало реабилитационные возможности пациентов. В результате пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита.

Изучение эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией (ТЛТ) в дозе 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 21 дня показало, что использование данной комбинации приводит к достоверно более быстрой нормализации показателей острой фазы заболевания, позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить длительность периода терапевтического

окна, сократить число соматических осложнений, уменьшить реакцию системного воспаления (на фоне лечения происходит достоверное снижение СОЭ, лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка). Таким образом, ТЛТ в сочетании с мексидолом может способствовать предупреждению развития завершенного инфаркта и увеличению положительных исходов по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации.

В 2017 г. опубликованы результаты исследования ЭПИКА — мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах каротидного ИИ. Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали мексидол в течение 10 дней по 500 мг/сут внутривенно капельно с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 недель. Пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. В анализ эффективности были включены 124 пациента, завершившие исследование согласно протоколу.

Кроме того, анализ эффективности был оценен в субпопуляциях пациентов с сахарным диабетом и с проведенной ТЛТ. В анализ безопасности включены данные 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин), прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным данным.

По результатам исследования в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. В 1-й группе отмечалось более выраженное уменьшение среднего арифметического значения балла по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания терапии относительно исходного уровня, а также достоверное различие в доле пациентов, достигших восстановления 0—2 баллов по данной шкале на момент окончания курса терапии. В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина. На момент окончания терапии уровень жизнедеятельности был достоверно выше в группе терапии мексидолом.

При тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) в обеих группах была выявлена положительная динамика. На 5-м визите наблюдалась статистически значимая разница между группами терапии по значению суммы баллов: в 1-й группе среднее значение было ниже и составило 1,7±1,4 балла, во 2-й — 2,2±1,4 балла ($p=0,035$). Включение мексидола в базисную терапию ИИ способствует более выраженной положительной динамике в отношении разрешения неврологической симптоматики к 9—10-й неделе терапии. На момент окончания терапии неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии мексидолом при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья по сравнению с плацебо. Положительное воздействие терапии мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

При оценке состояния по когнитивно-аффективной субшкале депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии ($p<0,001$). В субпопуляции пациентов с сахарным диабетом статистически значимая ($p=0,014$) разница между исходным и конечным значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2-, 4- и 5-ом визитах. Включение мексидола в комплексную терапию способствовало более быстрому купированию депрессивных расстройств.

Терапия мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни, уже начиная со 2-го визита. При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D наблюдалась значимая динамика по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-ом и 5-ом визитах в обеих группах ($p<0,001$). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-ом и 5-ом визитах.

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии выявили значимое ($p<0,001$) достоверное увеличение числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением, а также статистически значимую разницу между 2-ом и 5-ом визитами. В 1-й группе 53 (86,9%) пациента отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением; 48 (78,7%) — с самообслуживанием; 43 (70,5%) пациента считали, что у них нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга); 52 (85,2%) пациента не чувствовали боли и дискомфорта; 54 (88,5%) пациента не испытывали тревоги и депрессии.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Мексидол (раствор для внутривенного и внутримышечного введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. Таким образом, в настоящее время по результатам многочисленных исследований по лечению ИИ для нейропротективной терапии рекомендовано применение препаратов с мультимодальной активностью. При назначении мексидола оптимальным считается введение в начале лечения внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральную форму препарата.

В заключение нужно отметить, что нейропротективная терапия при ИИ должна начинаться как можно раньше и продолжаться в восстановительном периоде, что позволит уменьшить число осложнений, снизить летальность, улучшить восстановление неврологических функций и качество жизни пациентов.

*Первоисточник: ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 2017, вып. 2, № 8.*

УДК: 616.831-005.1-06:611.7:616.895.4

Код специальности ВАК: 14.01.06

# ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

**Е.Б. Чалая[1], В.Г. Будза[1], В.Ф. Друзь[1], В.А. Чалый[1], И.В. Чалая[2],**
[1]ФФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
[2]ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 1»

***Чалая Елена Борисовна** – e-mail: 261007@bk.ru*

Дата поступления
22.06.2017

При обследовании 161 пациента (109 мужчин и 52 женщины, средний возраст – 66±3,2 года) в восстановительном, раннем и позднем резидуальном этапах ишемического инсульта выявлены клинические варианты непсихотической депрессии: астенический тревожный, тоскливый, апатический, и их частота. Наиболее часто встречается тоскливая депрессия. Определена роль патогенетических факторов (психогения, преморбидные личностные особенности, возраст больных) в становлении и развитии депрессивного синдрома. Установлено ведущее значение психогенного фактора, который по силе своего воздействия перекрывал предрасполагающие к развитию депрессии тревожно-мнительные преморбидные особенности личности. Возрастные особенности играли роль патопластического фактора в оформлении клинической картины депрессивных расстройств, привнося туда тревожный, ипохондрический, дисфорический компоненты, не оказывая существенной роли в патогенезе самого депрессивного состояния.

**Ключевые слова:** постинсультный период, постинсультная депрессия, постинсультные двигательные нарушения.

The examination of 161 patients (109 men and 52 women, mean age 66±3,2 years) in rehabilitation, early and late residual stages of ischemic stroke identified clinical variants of nonpsychotic depression: asthenic anxious, sad, apathetic, and their frequency. The most common dreary depression. Defines the role of pathogenetic factors (psychogenia, premorbid personality traits, age of patients) in the development of depressive syndrome. Established the leading role of the psychogenic factor, which is the strength of its effect overlaps predisposing to the development of depression, anxiety and paranoid premorbid personality characteristics. Age characteristics played a role pathoplastic factor in the design of the clinical picture of depressive disorders, bringing back anxious, hypochondriac, dysphoric components not providing a significant role in the pathogenesis of the depression.

**Key words:** poststroke period, poststroke depression, poststroke motor dysfunction.

**Введение**

В психопатологической симптоматике больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), весьма распространенными являются аффективные расстройства, в частности депрессии, которые возникают почти у трети больных [1, 2]. Постинсультная депрессия затрудняет восстановление и реабилитацию, снижает социальную активность и усугубляет инвалидность [3, 4]. Развитие депрессии после инсульта может быть связано как с поражением структур головного мозга, отвечающих за контроль эмоционально-волевой сферы у данной категории пациентов, так и носить реактивный характер в ответ на инвалидизацию пациента [2, 5]. Несмотря на многочисленные исследования [2, 3, 6, 7], постинсультная депрессия рассматривалась без дифференциации клинических вариантов этого расстройства на отдельных этапах течения, а также без соотнесения с двигательными нарушениями.

**Цель исследования:** определение клинических разновидностей и динамики депрессивных состояний у больных с нарушениями двигательных функций (НДФ) в различные периоды хронической фазы ИИ, а также определение роли патогенетических факторов (психогения, преморбидные личностные особенности, возраст больных) в их становлении.

**Материал и методы**

Обследован 161 больной (109 мужчин и 52 женщины, средний возраст – 66±3,2 года). Для анализа патопластической роли возрастного фактора в генезе психопатологических расстройств учитывался возраст больных к началу инсульта. Возрастные периоды выделены соответственно классификации ВОЗ. В среднем возрасте (45–59 лет) находился 61 больной (37,9%), в пожилом (60–74 года) – 100 (62,1%). Срок давности инсульта к моменту исследования у 66 больных (41%) составил от 2 месяцев до 1 года (восстановительный этап), у 56 (34,9%) – от 1 года до 3 лет (ранний резидуальный этап), у 39 (24,1%) – более 3 лет (поздний резидуальный этап). У 78 больных (48,5%) очаг деструкции локализовался в левом полушарии, у 83 (51,5%) – в правом. Диагноз ИИ основывался на клинических данных (быстрое развитие нейроваскулярного синдрома, наличие факторов риска инсульта) и данных рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга (ГМ). Оценка неврологического статуса проводилась по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), функционального состояния и восстановления – по шкалам Рэнкина и индексу Бартел. Состояние когнитивных функций и их выраженность оценивались в соответствии с критериями Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и классификации Н.Н. Яхно [8]. Исследовались больные с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Диагноз психических расстройств устанавливался на основе клинического обследования психиатром, которое включало: анамнез, преморбидные особенности личности, клинику психических расстройств, их характер,

динамику, выраженность. Для объективизации уровня депрессивных состояний наряду с психопатологическим методом использовалась шкала депрессии Гамильтона (HRDS) [9]. Основная группа включала 131 пациента с НДФ, контрольная группа – 30 человек без НДФ. Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента).

**Результаты исследования**

У всех больных были диагностированы депрессивные расстройства непсихотического уровня на основании стойкой гипотимии без отчетливых суточных колебаний; отсутствия витального характера переживаний и депрессивных бредовых идей самоуничижения и самообвинения. Выявлены следующие варианты депрессии: наиболее часто встречалась тоскливая (44,7%), почти в два раза реже и с одинаковой частотой отмечались тревожная и астеническая (по 25,5% соответственно) и наименьшая доля приходилась на апатическую – 4,3% ($p<0,01$).

Анализ преморбидных особенностей личности установил три варианта: преобладали тревожно-мнительные черты характера (98; 60,9%), реже наблюдались синтонные (44; 27,3%) и совсем редко – возбудимые (19; 11,8%) ($p<0,01$).

На восстановительном этапе, как видно из таблицы 1, в основной группе наблюдались все виды депрессии, кроме апатической. Преобладали тоскливая и тревожная, которые встречались с одинаковой частотой. В два с лишним раза реже наблюдалась астеническая депрессия. В контрольной группе наблюдалась только астеническая депрессия. Различия были статистически значимы ($p<0,01$). При тревожной депрессии отмечалось непрерывное беспокойство и мнительность в отношении возможного ухудшения состояния с эпизодическими мыслями о неэффективности проводимой терапии, безнадёжности своего положения. Некоторые больные говорили о нежелании жить. Однако суицидальной направленности данные идеи не носили, а являлись своеобразным проявлением тяжести самочувствия, отражающего ухудшение соматического состояния. Они всячески избегали одиночества из-за страха оказаться без посторонней помощи и возможности повторного инсульта. Тревога значительно уменьшалась после беседы с врачом или близкими. Балльная оценка депрессии по шкале Гамильтона составила 10–15. В случае тоскливой депрессии на фоне выраженной астении отчётливо звучали идеи самоуничижения сверхценного характера, отражавшие в определённой мере реальную ситуацию. Больные подчеркивали свою беспомощность, называли себя «никчёмными людьми», «обузой для общества». Тем не менее, они критически оценивали своё состояние, охотно откликались на высказываемые врачами положительные установки, выражали надежду на избавление от страданий. Оценка депрессии по шкале Гамильтона была значительно выше – от 18 до 20 баллов. Астеническая депрессия характеризовалась жалобами на постоянное ощущение слабости, раздражительность, плаксивость, подавленное настроение. Выраженность депрессии по шкале Гамильтона в основной группе составила 13–15 баллов. В контрольной группе астеническая депрессия имела меньшую выраженность по шкале Гамильтона – 10 баллов. Таким образом, в основной группе отмечался более выраженный уровень депрессивных расстройств. Исследование преморбидных особенностей в восстановительном этапе (таблица 2) показало, что в основной группе преобладали лица с тревожно-мнительными чертами характера (69%). Значительно реже и практически с одинаковой частотой встречались синтонные (16,7%) и возбудимые (14,3%) личности, различие было статистически значимо ($p<0,01$). В контрольной группе у всех больных отмечались только тревожно-мнительные черты характера. Различия с основной группой были статистически значимы ($p<0,01$). При рассмотрении возрастных особенностей установлено преобладание в обеих группах лиц пожилого возраста. Достоверных различий по этому показателю не выявлено.

На раннем резидуальном этапе в основной группе (таблица 1) наблюдаются такие же типы депрессий, что и на предыдущем этапе. Однако их структура носила более гомогенный характер. 4/5 всех депрессий приходилось на тоскливые, в 5 раз реже наблюдались тревожные, в 16 раз – астенические. В контрольной группе, так же, как и на предыдущем этапе, диагностирована только астеническая депрессия. Различия с основной группой были статистически значимы ($p<0,001$). Ведущими клиническими проявлениями депрессии были стойкая гипотимия на фоне выраженной астении. Обращали на себя внимание отсутствие собственно депрессивной самооценки (идеи самообвинения) и слабая выраженность соматовегетативного компонента, колебания в интенсивности депрессии, склонность к протрагированному течению. Больные предпочитали одиночество, в высказываниях звучала обида на «несправедливость судьбы», чувство тоски переживали более мучительно, чем соматическое неблагополучие, говорили о «бессмысленности» дальнейшего лечения. Самооценка больных была заниженной, они стеснялись своего положения инвалидов. Мысли о предпочтительности смертельного исхода возникали только при ухудшении соматического состояния и являлись своеобразным отражением (реакцией) на тяжесть соматических расстройств. Отчётливо звучало переживание психотравмирующего фактора, которым для больных являлось ограничение движений и изменение, в связи с этим, образа жизни. Оценка в баллах по шкале Гамильтона варьировала от 15 до 20.

При тревожной депрессии на первый план выходили чувство внутреннего беспокойства, волнения. Пациенты настороженно относились к высказываниям окружающих, «угадывали» в них «намёки» на то, что являются «обузой», «мешают жить другим». Опасались, что близкие могут оставить их без помощи, «бросить», пессимистически оценивали настоящее и будущее. В отличие от больных с тоскливой депрессией они не оставались пассивными и в противоречие со своей субъективной оценкой будущего (в частности перспектив лечения) стремились во что бы то ни стало избавиться от болезни, активно обращаясь за помощью к врачам. Балльная оценка по шкале Гамильтона варьировала от 7 до 15, т. е. была ниже, чем у больных с тоскливой депрессией. У больных с астенической депрессией ведущим в клинической картине были астения с гипотимией печально-боязливого или мрачно-апатического оттенков. Больные связывали снижение настроения с утратой трудоспособности, стабилизацией двигательного дефекта, с зависимостью от окружающих. Оценка депрессии по шкале Гамильтона составила 12 баллов. В контрольной группе астеническая

депрессия имела схожую картину, однако глубина переживаний была меньше, оценка в баллах по шкале Гамильтона – 9. Анализ преморбидных особенностей (таблица 2) в основной группе показал, что почти у половины больных были тревожно-мнительные черты характера, у 1/3 больных – синтонные и у 1/5 – возбудимые. В контрольной группе у всех больных наблюдались только тревожно-мнительные черты характера. Различия были статистически значимы ($p<0,05$). Что касается возрастных особенностей, то так же, как и на предыдущем этапе, установлено преобладание в обеих группах лиц пожилого возраста. Достоверных различий по этому показателю не выявлено.

В позднем резидуальном этапе контрольную группу подобрать не удалось из-за отсутствия обращаемости пациентов с таким поздним периодом инсульта в лечебные учреждения в силу их относительного выздоровления или значительного улучшения состояния. Что касается основной группы, то она носила более гетерогенный характер на данном этапе, чем на предыдущем, и по структуре была схожа с поздним восстановительным этапом (таблица 1). Также преобладали тревожная и тоскливая депрессии, имеющие равный удельный вес. В отличие от восстановительного этапа, вместо астенической депрессии наблюдалась апатическая, доля которой была в два с лишним раза меньше указанных выше депрессивных синдромов. При сравнении тоскливой депрессии с предыдущими этапами отмечалась большая глубина тоскливого аффекта в сочетании с дисфорией. Часто в переживаниях звучали суицидальные мысли («устали от болезни и лучше умереть»), которые носили характер своеобразной самозащиты (избавить родственников от тягот ухода за ними), в силу сохраняющегося в течение длительного периода времени двигательного дефекта. Оценка депрессии по шкале Гамильтона у больных варьировала от 12 до 20 баллов. Тревожная депрессия сочеталась с ипохондрическими симптомами. Основой ипохондрии было наличие разнообразных болевых ощущениях в парализованных конечностях, сердце, внутренних органах. Длительно сохраняющиеся НДФ способствовали формированию тревожных подозрений «о серьёзных заболеваниях, не выявленных врачами», что приводило к усилению внутреннего беспокойства, страхов, сверхактивности в проведении различных, порой совершенно бессмысленных исследований. Оценка депрессии по шкале Гамильтона составила 10–18 баллов. Апатический вариант депрессии характеризовался вялостью,

**ТАБЛИЦА 1.**

***Распределение частоты клинических вариантов депрессии в основной и контрольных группах в различные этапы хронической фазы инсульта***

| Клинический вариант депрессии | Этапы хронической фазы инсульта | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | восстановительный | | ранний резидуальный | | поздний резидуальный | | всего | |
| **Основная группа** | | | | | | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Астенический | 8 | 16,67 | 3 | 5 | 0 | 0 | 11 | 8,4 |
| Тревожный | 18 | 41,67 | 7 | 15 | 16 | 41,18 | 41 | 31,3 |
| Тоскливый | 18 | 41,67 | 38 | 80 | 16 | 41,18 | 72 | 55 |
| Апатический | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 17,65 | 7 | 5,3 |
| **Итого** | **44** | **100** | **48** | **100** | **39** | **100** | **131** | **100** |
| **Контрольная группа** | | | | | | | | |
| Астенический | 22 | 100 | 8 | 100 | 0 | 0 | 30 | 100 |
| Тревожный | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Тоскливый | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Апатический | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Итого** | **22** | **100** | **8** | **100** | **0** | **0** | **30** | **100** |

**ТАБЛИЦА 2.**

***Распределение частоты преморбидных особенностей личности в основной и контрольных группах в различные этапы хронической фазы инсульта***

| Клинический вариант депрессии | Этапы хронической фазы инсульта | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | восстановительный | | ранний резидуальный | | поздний резидуальный | | всего | |
| **Основная группа** | | | | | | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Тревожно-мнительные | 30 | 69,01 | 22 | 45,45 | 16 | 41,18 | 68 | 51,9 |
| Синтонные | 8 | 16,67 | 15 | 31,82 | 21 | 52,94 | 44 | 33,5 |
| Возбудимые | 6 | 14,28 | 11 | 22,73 | 2 | 5,88 | 19 | 14,5 |
| **Итого** | **44** | **100** | **48** | **100** | **39** | **100** | **131** | **100** |
| **Контрольная группа** | | | | | | | | |
| Тревожно-мнительные | 22 | 100 | 8 | 100 | 0 | 0 | 30 | 100 |
| Синтонные | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Возбудимые | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Итого** | **22** | **100** | **8** | **100** | **0** | **0** | **30** | **100** |

пассивностью, безразличием к окружающему, своему будущему, что мотивировалось утратой надежд на улучшение своего состояния. Испытывая постоянную слабость, пациенты осознанно лишали себя физической или умственной нагрузки. У них выявлялись сенестопатии, меланхолические идеи с удручённостью болезнью, неверием в успех лечения. Больные не проявляли интереса к делам близких и происходящим событиям, формально относились к лечебным процедурам, считая их «бесполезными», «ненужными». Оценка в баллах по шкале депрессии Гамильтона составила 16–19. Среди преморбидных особенностей у более половины больных отмечались синтонные черты характера, у менее половины – тревожно-мнительные и значительно реже – возбудимые. Различия были статистически значимы ($p<0,05$). Что касается возрастных особенностей, то они не отличались от предыдущих этапов.

**Обсуждение**

Следует отметить разнообразие и глубину депрессивных синдромов у больных основной группы (с НДФ) по сравнению с контрольной группой. Эти различия, в первую очередь, можно объяснить наличием хронического психогенного фактора, связанного с НДФ. Преморбидные особенности, безусловно, имеют значение в развитии депрессивных состояний. Особенно это касается тревожно-мнительных черт характера. Они преобладали у больных основной группы и наблюдались у всех пациентов контрольной группы, причем различия носили статистически значимый характер. Тем не менее, психогенный фактор по силе своего воздействия перекрывал предрасполагающие неблагоприятные преморбидные особенности личности (известно, что тревожно-мнительные черты характера предрасполагают к развитию невротической депрессии). Что касается возрастных особенностей, то они играли роль патопластического фактора в оформлении клинической картины депрессивных расстройств, привнося туда тревожный, ипохондрический, дисфорический компоненты, не оказывая существенной роли в патогенезе самого депрессивного состояния.

**Заключение**

В результате проведенного исследования больных с последствиями ИИ (в восстановительный, ранний и поздний резидуальный этапы) выявлены клинические варианты непсихотической депрессии и их частота: тоскливый, тревожный, астенический, апатический. Наиболее часто встречается тоскливая, реже и с одинаковой частотой – тревожная и астеническая, наиболее редко – апатическая. В становлении и развитии депрессивного синдрома ведущая роль принадлежит психогении (длительный психоэмоциональный стресс вследствие НДФ). Меньшее значение имеют преморбидные тревожно-мнительные особенности личности. Роль возрастного фактора ограничивается патопластическим влиянием на оформление структуры депрессии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и лечения постинсультных депрессивных расстройств, что будет способствовать улучшению функционального восстановления и качества жизни больных.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с.
*Parfenov V.A., Hasanova D.R. Ishemicheskij insul't. M.: MIA, 2012. 288 s.*

**2.** Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4 (4). С. 84-88.
*Parfenov V.A. Postinsul'tnaja depressija: rasprostranennost', patogenez, diagnostika i lechenie. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2012. № 4 (4). S. 84-88.*

**3.** Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты. Consilium medicum 2007. № 5 (2). С. 64-70.
*Damulin I.V., Kononenko E.V. Dvigatel'nye narushenija posle insul'ta: patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. Consilium medicum 2007. № 5 (2). S. 64-70.*

**4.** Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова Е.А., Савина М.А. Депрессии и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: вопросы клинической оценки, диагностики и коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 109 (9). С. 4-11.
*Skvorcova V.I., Koncevoj V.A., Petrova E.A., Savina M.A. Depressii i paradepressivnye rasstrojstva pri cerebral'nom insul'te: voprosy klinicheskoj ocenki, diagnostiki i korrekcii. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. № 109 (9). S. 4-11.*

**5.** Будза В.Г., Чалая Е.Б. Особенности пограничных нервно-психических расстройств, возникающих в хронической фазе инсульта при нарушениях двигательной функции. Социальная и клиническая психиатрия. 1997. Т. 7. № 3. С. 31-37.
*Budza V.G., Chalaja E.B. Osobennosti pogranichnyh nervno-psihicheskih rasstrojstv, voznikajushhih v hronicheskoj faze insul'ta pri narushenijah dvigatel'noj funkcii. Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 1997. T. 7. № 3. S. 31-37.*

**6.** Старчина Ю.А. Постинсультная депрессия: научно обоснованные подходы к выбору терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 4 (1). С. 116-120.
*Starchina Ju.A. Postinsul'tnaja depressija: nauchno obosnovannye podhody k vyboru terapii. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2012. № 4 (1). S. 116-120.*

**7.** Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2009. № 1 (2). Р. 9-12.
*Voznesenskaja T.G. Depressija pri cerebrovaskuljarnyh zabolevanijah. Nevrologija, nejropsihiatrija i psihosomatika. 2009. № 1 (2). S. 9-12.*

**8.** Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Неврология и психиатрия. 2010. № 8. С. 36-40.
*Jahno N.N., Belushkina N.N., Uspenskaja O.V. Nejrohimicheskie markery nejrodegeneracii v rannej diagnostike bolezni Al'cgejmera, sosudistoj i smeshannoj demencii. Nevrologija i psihiatrija. 2010. № 8. S. 36-40.*

**9.** Hamilton M. Standardized assessment and recording of depressive symptoms. Psychiatr Neural Neurochir. 1969. № 72. P. 201-205.

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЧЕВЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С АФАЗИЕЙ В РАННЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**С.В. Котов, Ю.А. Белова, М.М. Щербакова, А.Д. Червинская, Е.В. Исакова, Т.В. Волченкова,**
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

В Российской Федерации инсульт является второй после ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда причиной смертности населения и остается ведущей причиной инвалидизации. По мере развития системы помощи больным в остром периоде инсульта в обществе растет число пациентов с постинсультными нарушениями функций. Не менее 1/3 всех пациентов, выживших после инсульта, имеют проблемы, обусловленные афазией. Наличие афазии отрицательно влияет на функциональное восстановление, качество жизни, накладывает ограничения в повседневном общении и ограничивает возможность возвращения к труду, поэтому определение типа и тяжести афазии и проведение восстановительного лечения являются важными социально значимыми мероприятиями. Среди предикторов восстановления речи рассматриваются возраст, пол, локализация очага повреждения мозга, право- или леворукость, тип и исходная тяжесть инсульта и афазии, причем наихудший прогноз отмечен при тотальной афазии. Несмотря на то, что основным методом восстановления речи при афазиях являются индивидуальные занятия по персонифицированным программам в зависимости от типа нарушения речевого мышления, развитие нейронаук в последние годы позволило расширить возможности помощи таким пациентам. Разрабатываются методы терапии, основанные на механизмах управления памятью и обучением, активизации нейрогенеза и аксональной регенерации, использовании ростовых факторов и нейротрансмиттеров и др. Поэтому актуальным является изучение эффективности применения препаратов, обладающих свойствами ростовых факторов в комплексной терапии больных с афазией после инсульта. Таким лекарственным средством является отечественный препарат Целлекс, содержащий тканеспецифические сигнальные белки и полипептиды – факторы роста и дифференцировки нервных клеток.

**Цель работы**: изучение эффективности комплексной терапии, включающей ежедневные логопедические занятия и два курса введения целлекса у больных с афазией в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ).

**Материал и методы**

Наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии афазии имела проспективный характер и проводилась в неврологическом отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) в 01.10.2016. Ее проведение было одобрено независимым комитетом по этике при МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В исследование были включены 40 пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ (не ранее 28 суток и не позднее 3 мес. от начала заболевания) в бассейне левой средней мозговой артерии, обязательным условием включения являлось наличие афазии средней или тяжелой степени выраженности. Для распределения пациентов в основную и контрольную группы использовали простую рандомизацию посредством таблицы случайных чисел, после набора 20 пациентов в любую из групп последующие включались в оставшуюся.

Основную группу составили 20 пациентов, 11 мужчин и 9 женщин, в возрасте 57–72 лет (средний возраст – 65,4±5,6 года). В контрольную группу вошли также 20 пациентов, 8 мужчин и 12 женщин, в возрасте 61–69 лет (средний возраст – 67,3±6,1 года).

Оценку неврологического статуса проводили по шкале инсульта NIHSS. Уровень функциональной независимости пациентов оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (МшР). Для оценки влияния афазии на возможность общения использовали шкалу Гудгласса–Каплана. Эта простая в использовании 6-балльная шкала (0 – речь отсутствует, 5 – нет затруднений в общении) позволяет оценить коммуникационные нарушения у пациента.

Для определения формы и тяжести афазии использовали автоматизированную Программу обследования больных с афазией. В данной программе учтены апробированные методики оценки речи, использующиеся в логопедической и неврологической практике, при этом за основу взят Протокол исследования речи и других высших психических функций, применяющийся в Центре патологии речи и нейрореабилитации (Москва), но параметры обследования были изменены, задания скомпонованы в соответствии со структурой дефекта при каждой форме афазии. Использование компьютерного тестирования повышало точность и объективность обследования, снижая субъективные влияния.

Пациенты основной и контрольной групп получали логопедическую помощь (ежедневные занятия с логопедом-афазиологом в течение 10 дней, затем самостоятельные занятия с обученными и проинструктированными родственниками или ухаживающими лицами с использованием методических материалов), стандартную терапию, включающую препараты для вторичной профилактики инсульта (антиагрегантные, гипотензивные, гиполипидемические и др.), при этом пациенты основной группы дополнительно получали целлекс (раствор полипептидов из головного мозга эмбрионов свиней) по 1,0 мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, повторный 10-дневный курс целлекса проводили спустя 10 суток после окончания первого курса.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statsoft Statistica v.6.0. Данные представлены в виде средних значений и среднего квадратичного отклонения (M±σ). При сравнении непараметрических показателей независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, зависимых выборок – t-критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

**Результаты исследования**

Все включенные в наблюдательную программу пациенты перенесли среднетяжелый ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии, имели правосторонний гемипарез 2–4 балла по Британской шкале оценки мышечной силы и афатические нарушения, исходная оценка по шкале NIHSS составляла от 8 до 15 баллов. Демографические данные пациентов обеих групп, а также выявленные у них формы афазии показали,

что достоверных различий между группами обнаружено не было. Лишь у 17,5% больных была выявлена тотальная афазия, большая часть пациентов имели относительно благоприятные для восстановления формы (афферентная моторная, семантическая, акустико-мнестическая).

Результаты обследования пациентов с использованием автоматизированной программы обследования больных с афазией показали, что у больных как основной, так и контрольной групп были выявлены тяжелая и среднетяжелая степени речевых расстройств, причем исходно достоверного различия между группами не обнаружено. К концу периода наблюдения у пациентов обеих групп отмечено достоверное улучшение показателей речи ($p<0,01$ согласно t-критерию Уилкоксона). Однако у пациентов основной группы, получавших в дополнение к проводимым логопедическим занятиям два курса подкожных инъекций целлекса, было достигнуто достоверно большее улучшение ($p<0,05$ согласно U-критерию Манна—Уитни, критическое значение U-критерия при заданной численности сравниваемых групп составляет 127). Был отмечен переход тотальной афазии в парциальную, тяжелых форм — в среднетяжелые. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с семантической афазией, причем у половины из них отмечено полное восстановление речи.

Результаты оценки состояния коммуникационных способностей пациентов по данным шкалы Гудгласса—Каплана до и после проведенного лечения показали, что хотя исходно у пациентов основной группы оценка была чуть ниже, однако достоверного отличия по способности к общению выявлено не было. В обеих группах после проведенного лечения отмечено достоверное улучшение ($p<0,01$), при этом у пациентов основной группы динамика восстановления способности речевого общения была достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,05$).

Для определения степени инвалидизации и функциональной независимости пациентов использовали оценку по МшР, позволяющую не только объективизировать динамику функциональных нарушений, но и оценить эффективность реабилитационных мероприятий. Исходно показатели были почти равны, в результате проведенного лечения у пациентов обеих групп заключительная оценка по МшР была достоверно выше исходной ($p<0,01$). Отмечена достоверно большая динамика этого показателя, свидетельствующая о достижении высокого реабилитационного эффекта у пациентов, получавших не только логопедические занятия, но и терапию целлексом ($p<0,05$).

**Обсуждение.** В результате проведенной наблюдательной программы по реабилитации афатических нарушений у всех 40 больных в раннем восстановительном периоде ИИ обнаружено, что проведение логопедических занятий позволило достичь улучшения речевой функции, коммуникационных способностей и понизить уровень функциональных нарушений у всех пациентов. Отметим, что у пациентов с тотальной афазией было достигнуто небольшое улучшение, проявлявшееся переходом в парциальную (афферентная моторная или акустико-гностическая) форму афазии, что было благоприятным прогностическим признаком для восстановления речевой функции, поскольку позволяло расширить объем занятий. Наилучшие результаты были отмечены у 16 пациентов с семантической афазией, возникающей при поражении стыка височных, теменных и затылочных областей мозга, так называемой зоны TPO (tetporalis + parietalis + occipitalis, области 37 и частично 33 полей левого полушария), которая относится к третичным областям коры головного мозга или к заднему ассоциативному комплексу.

При сравнении эффективности проведения только логопедических занятий или занятий в сочетании с повторными курсами введения целлекса было обнаружено, что проведение комплексной терапии позволило достичь достоверно лучших результатов в отношении восстановления речи, коммуникационных способностей и функциональных возможностей пациента ($p<0,05$).

Ранее уже было показано положительное действие целлекса в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, также отмечен выраженный достоверный регресс как общемозговой, так и очаговой неврологической симптоматики, обнаружено снижение выраженности двигательных и когнитивных расстройств, при этом не выявлено существенных нежелательных явлений. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование с включением 480 пациентов в остром периоде ИИ и с афатическими расстройствами показало более быстрые темпы регресса речевых нарушений у пациентов, получавших инъекции целлекса в первые 10 суток госпитализации. К сожалению, в приведенном исследовании не были использованы методы количественной оценки тяжести афатических расстройств, что снижало точность оценки полученных результатов. Отмечено воздействие целлекса и на общий когнитивный уровень пациентов в остром периоде ИИ. Исходно у них были выявлены нарушения внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Анализ эффективности применения целлекса в остром периоде ИИ показал улучшение когнитивного статуса, состояния нейродинамических, регуляторных и зрительно-пространственных функций. Перечисленные методы исследования подтверждают эффективность включения препарата в комплекс терапии больных с инсультом.

Механизмы, лежащие в основе действия целлекса, ранее были изучены в экспериментальных исследованиях. Эти исследования выявили значительный эффект репаративной регенерации в отношении ишемизированной нервной ткани, вероятно, обусловленный регуляторными воздействиями на синтез и высвобождение ростовых факторов нейронов. В настоящее время стало понятно, что процессы нейропластичности, обеспечивающие функциональное восстановление после повреждения мозга, основываются не только на перестройке сохранившихся нейронов, но и образовании новых, в частности, в результате нейроногенеза, продолжающегося в течение всей жизни. Это многоступенчатый процесс, начинающийся с трансформации нейробластов, их дифференцировки, заканчивающийся интеграцией нового звена в нейрональную сеть, проходящий под контролем нейротрофинов: фактора роста нервов, нейротрофического фактора мозга, нейротрофина-3, других пептидов этого семейства. Появляются сообщения о генетическом полиморфизме нейротрофинов, что влияет на эффективность процессов нейрорепарации. Использование новых препаратов, оказывающих нейротрофическое действие в восстановительном периоде ИИ, является оправданным и эффективным, как показало, в частности, и проведенное исследование. Полученные данные позволяют рекомендовать включение повторных курсов инъекций целлекса в комплекс восстановительной терапии больных, перенесших инсульт.

Конфликт интересов отсутствует.

# ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАФТИДРОФУРИЛА (ДУЗОФАРМ) В РАМКАХ СТАНДАРТНОГО КУРСА РАННИХ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АФАЗИЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

**В.Н. Шишкова, Л.И. Зотова, Н.В. Кан,**
ГУ «Центр патологии речи и нейрореабилитации», г. Москва

Реабилитация больных после инсульта не исчерпывается мероприятиями по восстановлению только двигательных функций. Другие расстройства, обусловливающие необходимость проведения реабилитации, включают нарушения речи (различные афазии) и других высших корковых функций, сенсорные расстройства, дисфагию, зрительные нарушения и др.

Афазия наблюдается более чем у трети больных, перенесших инсульт, локализующийся в левой гемисфере, в 70% случаев сочетается с парезом мышц языка, то есть речевые нарушения имеют сложное патогенетическое происхождение, что требует комплексного подхода к реабилитации. Прогностически неблагоприятным фактором для восстановления речи является наличие в острой стадии инсульта тотальной и грубой сенсомоторной афазии, особенно если выраженные сенсомоторные нарушения сохраняются в течение 3–4 мес.

К основным принципам реабилитации больных, перенесших инсульт, следует отнести раннее начало реабилитационных мероприятий с активизацией пациента, мультидисциплинарный организованный подход, непрерывность, последовательность и преемственность на всех этапах ее проведения. Основным методом реабилитации больных с постинсультными речевыми нарушениями являются длительные и систематические психолого-педагогические коррекционные занятия (индивидуальные и коллективные), которые могут проводить нейродефектологи (логопеды-афазиологи) и нейропсихологи.

Речевую реабилитацию необходимо начинать уже в остром периоде инсульта, как только позволит общее состояние больного и состояние его сознания. Восстановление речи, социальная и психическая реадаптация занимают более длительное время. Занятия по восстановлению речи рекомендуется проводить на фоне приема ноотропных препаратов, оказывающих активирующее влияние на интегративные функции мозга: речь, память, внимание, способность к обучению. К медикаментозным средствам, доказавших свою эффективность в нейрореабилитации, сегодня относят: церебролизин, холина альфосцерат, мемантин и пирацетам. Учитывая, что в основе реабилитации после инсульта лежит нейропластичность – свойство мозга изменять свою функциональную и структурную реорганизацию, способность различных его структур вовлекаться в разные формы деятельности, более предпочтительными препаратами могут считаться те, у которых имеются доказанный нейротрофический и вазотропный эффекты. Одним из перспективных препаратов данной группы является препарат нафтидрофурил (Дузофарм, компания «ЕСКО ФАРМА»).

**Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования** явилось комплексное изучение динамики темпов восстановления речевых функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом полушарии головного мозга, на фоне включения в схему лечения препарата нафтидрофурила (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки.

**Материал и методы**

В исследование были включены 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) в восстановительном периоде после первого перенесенного ишемического инсульта в левом полушарии, значение Me возраста составило 64 года (интерквартильный размах – от 56 до 69 лет). Сопутствующая патология у включенных в исследование пациентов была представлена: артериальной гипертензией – 60 пациентов (100%), сахарным диабетом 2-го типа – 10 пациентов (17%), фибрилляцией предсердий – 5 пациентов (8%), ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом – 6 пациентов (10%), хронической сердечной недостаточностью I ФК – 2 пациента (3%).

В результате первичного анализа нарушений различных видов речевой деятельности и проведения количественной оценки степени выраженности речевых нарушений пациенты распределились по тяжести нарушений следующим образом:

- очень грубая степень выраженности афазии – 10 пациентов (17%);
- грубая степень – 6 пациентов (10%);
- средняя степень – 39 пациентов (65%);
- легкая степень – 5 пациентов (8%).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом конвертов и составили две группы по 30 человек. В 1-й группе пациентам в лечебный комплекс нейрореабилитации был включен препарат нафтидрофурил (Дузофарм) 300 мг в сутки (прием был разделен на 3 раза по 100 мг). Пациентам 2-й группы нафтидрофурил в комплексную терапию не добавлялся. Все включенные в исследование пациенты получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, а также препараты для контроля уровня глюкозы в крови (у больных сахарным диабетом). Пациенты в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения не получали антидепрессанты, дофаминергические, глутаматергические и холинергические препараты, а также другие ноотропные препараты, кроме нафтидрофурила в 1-й группе.

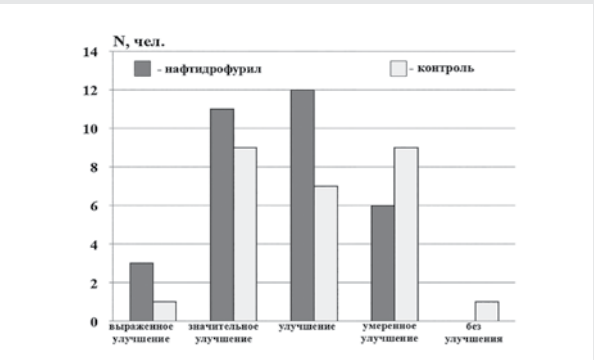



**РИС.**
***Улучшение речевой функции в 1-й и 2-й группах.***

Критерии включения пациентов в исследование:

• Все пациенты перенесли первый ишемический инсульт в левом полушарии головного мозга (бассейн левой СМА). Диагноз был верифицирован по анамнестическим, клиническим данным, данным нейровизуализации (МРТ/КТ головного мозга). Допускались наличия признаков хронической ишемии, указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак.

• Поступили в отделение в восстановительный период инсульта от 1 месяца до 1 года.

Критериями исключения были:

• повторный инсульт;

• локализация очага не в левом полушарии головного мозга;

• геморрагический инсульт либо субарахноидальное кровоизлияние;

• выраженная гипотензия;

• хроническая сердечная недостаточность III–IV ст.;

• приверженность к алкоголизации и наркомании;

• установленная гиперчувствительность к нафтидрофурилу.

В отделении все пациенты были осмотрены и динамически наблюдались на протяжении всего периода реабилитации врачами в стационарном отделении: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом, кардиологом.

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены инструментальные методы исследования:

• антропометрические измерения: вес, рост, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение объема бедер, объема талии;

• ЭКГ в 12 стандартных отведениях для исключения нестабильных изменений;

• ЭЭГ по стандартной методике для исключения эпилептических паттернов;

• дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;

• МРТ головного мозга для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топики и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии;

• проведено двукратное исследование крови в начале курса лечения и по его завершении с целью определения стандартных биохимических, гематологических и коагуляционных показателей крови.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0. Распределение количественных данных, отличное от нормального, описывалось с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей. Различия считали достоверными при показателе $p \leq 0,05$.

**Результаты и их обсуждение**

Согласно оценочным критериям, в конце первого 45-дневного цикла нейрореабилитации результаты КОР были оценены в баллах и получены интервалы, соответствующие разным вариантам улучшений:

• выраженное улучшение соответствовало увеличению КОР более чем на 50 баллов;

• значительное улучшение – 30–45 баллов;

• улучшение – 15–30 баллов;

• умеренное улучшение – 0–14 баллов.

Итоговый анализ различных вариантов улучшения речевой функции представлен на рисунке. Отмечено достоверное улучшение в группах терапии с применением нафтидрофурила. Причем улучшение на фоне добавления в схему препарата нафтидрофурила (Дузофарм) было значимо в рангах «выраженное» и «значительное», в отличие от группы контроля, где было отмечено «умеренное улучшение» и были пациенты без улучшения речевой функции к концу первого цикла комплексной нейрореабилитации. Наиболее эффективной данная терапия оказалась в группах с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями, приводя к максимально возможному улучшению состояния речи у таких пациентов. Данный эффект нафтидрофурила (Дузофарм) можно связать с улучшением состояния микроциркуляции, эндотелиальной функции и энергетического потенциала нейронов, т. е. тех процессов, которые отвечают за активизацию восстановления после ишемических нарушений.

В процессе исследования также оценивались эмоциональные нарушения, влияющие на степень вовлеченности пациента в процесс нейрореабилитации, а также на приверженность к терапии. Учитывая, что все включенные в исследование пациенты исходно имели смешанные тревожно-депрессивные расстройства разной степени выраженности, была проведена оценка данных нарушений по Госпитальной шкале тревоги и депрессии Гамильтона в обеих группах до и после терапии. Полученные результаты выглядят следующим образом: исходно выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в группах 1 и 2 достоверно не различалась ($p>0,05$). На фоне 45-дневной терапии препаратом нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки в группе 1 отмечено значимое улучшение состояния пациентов по обоим показателям (тревоге и депрессии), которое носило достоверный характер при сравнении с исходными показателями в группе 1 ($p<0,001$) и при сравнении с группой контроля ($p<0,001$), что подтверждает высокую эффективность данной терапии. Таким образом, настоящее исследование показало, что терапия нафтидрофурилом (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки сопровождается достоверным уменьшением выраженности депрессии и может снизить потребность в антидепрессантах у пациентов.

Переносимость препарата нафтидрофурил (дузофарм) в дозе 300 мг в сутки была оценена пациентами и врачами как хорошая. За все время наблюдения ни один из пациентов первой группы не выбыл из исследования, не было случаев непереносимости или отказа от терапии препаратом нафтидрофурил (Дузофарм). Побочные эффекты или аллергические реакции также не были зарегистрированы. Кохрейновский обзор по применению нафтидрофурила, пентоксифиллина и других лекарственных средств в терапии заболеваний сосудов показал, что нафтидрофурил – одно из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств. Результаты нашего исследования коррелируют с ранее полученными данными и показывают эффективность и безопасность лекарственного препарата нафтидрофурил (Дузофарм) у пациентов с перенесенным ранее инсультом.

Таким образом, можно сделать вывод о клинической эффективности применения нафтидрофурила (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки в дополнение к стандартному курсу ранних нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности.

***Список литературы можно запросить в редакции.***

УДК: 616.831-005-002.1:616.379-008.64

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.13

# МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

**А.И. Ермолаева, Г.А. Баранова, Т.А. Нестеренко, Е.А. Кокарева,**
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, г. Пенза

***Ермолаева Александра Ионашевна*** *– e-mail: neurology-mipgy@yandex.ru*

Дата поступления
14.06.2017

Проведены компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга у 141 больного с геморрагическим и ишемическим инсультом при сахарном диабете 2-го типа. Учитывались локализация, размеры очага, явления отека головного мозга, наличие дислокации отдельных структур головного мозга в сравнении с больными контрольной группы без сахарного диабета. У больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа выявляются очаги более крупных размеров, что приводит к тяжелому, более длительному течению болезни и сложностям при реабилитации пациентов. У всех больных с инсультом и сахарным диабетом 2-го типа выявлены признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения. Результаты исследования позволяют улучшить дифференциальную диагностику острых нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете 2-го типа и повысить эффективность лечения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, геморрагический инсульт, компьютерная томография, сахарный диабет, магнитно-резонансная томография.

CT and MRI of the brain were performed in 141 patients with hemorrhagic and ischemic stroke with type 2 diabetes mellitus. Localization, the size of the focus, the phenomenon of cerebral edema, the presence of dislocation of separate brain structures in comparison with patients of the control group without diabetes mellitus were taken into account. In patients with ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus, larger foci are identified, which leads to a more severe, longer course of the disease and difficulties in the rehabilitation of patients. In all patients with stroke and type 2 diabetes mellitus, signs of chronic cerebral circulatory insufficiency are revealed. Results of the study can improve the differential diagnosis of acute cerebrovascular disorders in type 2 diabetes mellitus and improve the effectiveness of treatment.

**Key words:** ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, computed tomography, diabetes mellitus, magnetic resonance imaging.

## Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Показатели смертности от ишемических и геморрагических инсультов находятся на 3 месте, уступая патологии сердечно-сосудистой системы и онкологическим заболеваниям. Среди всех причин первичной инвалидности перенесенный инсульт лидирует. Поэтому важно достичь снижения заболеваемости инсультами и совершенствовать оказание медицинской помощи.

Самой распространенной эндокринопатией в настоящее время является сахарный диабет (СД). По данным мировой статистики, от 2 до 4% населения больны сахарным диабетом. Доказано, что данная эндокринная патология может ухудшить течение и исход инсульта, хотя и не является основным осложняющим фактором. По результатам статистических исследований, более 10% больных сахарным диабетом 2-го типа погибают от инсультов [1, 2].

**Цель данного исследования:** изучение особенностей нейровизуализации методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии при инсультах на фоне сахарного диабета 2-го типа.

## Материал и методы

Лучевые методы диагностики острых нарушений мозгового кровообращения оперативно совершенствуются и в наши дни позволяют с высокой точностью выявлять патологические изменения, которые определяют адекватный выбор методов лечения. Наиболее часто используемыми методами нейровизуализации цереброваскулярных заболеваний являются мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и ее разновидность – КТ-ангиография (КТА), а также группа методов, основанных на эффекте ядерного магнитного резонанса: магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС).

На ранней стадии предпочтительно проведение КТ головного мозга [3].

Компьютерная томография головного мозга позволяет визуализировать локальные изменения плотности тканей головного мозга, уточнить их локализацию. С диагностической точки зрения также важно подтвердить или опровергнуть наличие масс-эффекта (смещения срединных структур, компрессии желудочков, облитерации базальных цистерн), оценить состояние желудочков (размеры, сдавление одного или нескольких рогов), а также расширение субконвекситальных пространств. Помимо этого оценивается состояние черепа, указывается расположение зон патологической костной плотности, остеодеструкции, если таковые найдены. При подозрении на ОНМК КТ позволяет провести дифференциальную диагностику между кровоизлиянием и ишемическим инсультом.

На основании данных компьютерной томографии о локализации зон кровоизлияния можно установить причину, которая вызвала геморрагический инсульт. При дисциркуляторной энцефалопатии характерными КТ-признаками являются диффузное поражение белого вещества (лейкоареоз) в перивентрикулярной зоне, множественные лакунарные очаги (размером 3–15 мм), отражающие патологию мелких артерий, а также вторичная атрофия мозга,

проявляющаяся расширением системы желудочков и субконвекситальных пространств.

К другим преимуществам метода КТ следует отнести быстроту и относительно низкую стоимость исследования. Главный недостаток метода – высокая лучевая нагрузка на пациента.

В ходе настоящего исследования проводилась диагностическая оценка двух групп больных. Общее число пациентов составило 141 человек.

Первая группа больных – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе, поступившие с ишемическим инсультом. Результаты нейровизуализации сравнивались с аналогичными контрольной группы – больных с ишемическим инсультом, но без сахарного диабета. Половой и возрастной состав исследуемой и контрольной групп показан в таблице 1.

Достоверных различий по возрасту между исследуемой и контрольной группами пациентов с ишемическим инсультом не выявлено (t 2,22; $p<0,05$).

Вторая группа больных была построена по аналогичному принципу, однако рассматривались пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями. Половой и возрастной состав исследуемой и контрольной групп показан в таблице 2.

У всех пациентов исследуемых групп диагноз сахарного диабета 2-го типа был установлен не менее чем за 5 лет до возникновения инсульта.

Сроки проведения КТ всем пациентам составляли от 1 до 5 суток от начала проявлений болезни. Толщина срезов при проведении КТ головного мозга выбиралась для достижения желаемого уровня точности. Более тонкие срезы (с интервалом в 0,005 м) выбирались, как правило, в областях с быстро меняющейся анатомией, а также в сложных диагностических ситуациях. В случае необходимости применима возможность реконструкции более толстых срезов из имеющихся. К недостаткам применения более тонких срезов следует отнести увеличение лучевой нагрузки на пациента и времени проведения исследования, а также присутствие большего количества «шума» на изображениях. Стандартной методикой исследования при инсультах были выбраны срезы с интервалом в 0,01 м. При выборе КТ-исследований с указанными характеристиками достигалась хорошая дифференциальная диагностика инсультов с абсцессами головного мозга, новообразованиями, а также артерио-венозными мальформациями сосудов.

В некоторых случаях предпочтительным методом было проведение КТ с контрастированием. Это позволяло визуализировать ишемические и геморрагические очаги небольших размеров, которые при обычной компьютерной томографии не определяются. Установлено, что оптимальные сроки для проведения КТ с контрастным усилением – от 14 до 28 суток после возникновения симптомов инсульта.

При геморрагическом инсульте исследование с контрастным усилением проводилось в случаях, если классическая компьютерная томография показывала патологические изменения плотности белого вещества вокруг гематомы в остром периоде или какие-либо другие необычные изменения ткани мозга в примыкающей к гематоме области. МРТ-обследование проводилось на низкопольном томографе HITACHI «AIRIS MATE» (напряженность магнитного поля у данного аппарата составляет 0,2 Тесла).

Магнитно-резонансная томография обычно не имеет существенных преимуществ перед КТ, однако в целом обеспечивает получение лучших визуальных характеристик исследуемых тканей. С помощью МРТ можно получить качественную визуализацию небольших по размеру инфарктов мозга в первые часы после их развития, а также артерио-венозных мальформаций сосудов головного мозга. К главным достоинствам метода следует отнести отсутствие лучевой нагрузки на пациента, костных артефактов, которые могут затруднить диагностику небольших инфарктов в вертебро-базилярной системе, и инфарктов, расположенных параоссально.

У больных с аллергией на йодсодержащие контрастные вещества предпочтительнее проводить МРТ, так как данные препараты не требуются при исследовании. Таким образом, с помощью МРТ возможно провести дифференциальную диагностику ишемического инсульта и мозгового кровоизлияния спустя несколько дней и даже недель.

**ТАБЛИЦА 1.**
***Половой и возрастной состав групп пациентов с ишемическим инсультом***

| Исследуемая группа | | Контрольная группа | |
|---|---|---|---|
| Мужчины | 32 (30,5%) | Мужчины | 21 (38,9%) |
| Женщины | 73 (69,5%) | Женщины | 33 (61,1%) |
| Средний возраст | 60,8±1,2 года | Средний возраст | 62,7±1,4 года |

**ТАБЛИЦА 2.**
***Половой и возрастной состав групп пациентов с геморрагическим инсультом***

| Исследуемая группа | | Контрольная группа | |
|---|---|---|---|
| Мужчины | 11 (30,6%) | Мужчины | 9 (32,1%) |
| Женщины | 25 (69,4%) | Женщины | 19 (67,9%) |
| Средний возраст | 58,1±2,1 лет | Средний возраст | 56,7±1,8 года |

**ТАБЛИЦА 3.**
***Патогенетические варианты ишемического инсульта у больных сахарным диабетом типа 2 и у контрольной группы***

| Патогенетический вариант ишемического инсульта | *Исследуемая группа* | Контрольная группа |
|---|---|---|
| атеротромботический инсульт | 61 (58,1%) | 26 (48,1%) |
| кардиоэмболический инсульт | 21 (20,0%) | 11 (20,4%) |
| гемодинамический инсульт | 8 (7,6%) | 7 (13,0%) |
| лакунарный инсульт | 15 (14,3%) | 10 (18,5%) |

**ТАБЛИЦА 4.**
***Классификация ишемических очагов***

| Тип очага | Расшифровка |
|---|---|
| Очаг малого размера | не превышает 2 см в диаметре, корковой или глубинной локализации |
| Очаг среднего размера | корково-подкорковый или глубинный инфаркт в области внутренней капсулы и базальных ядер с размерами менее одной доли головного мозга |
| Очаг крупного размера | очаг ишемии, занимающий долю головного мозга или более |

Использование МРТ в качестве метода нейровизуализации ограничено высокой стоимостью исследования, длительным временем сканирования, наличием у пациента противопоказаний: избыточного веса, клаустрофобии, металлических компонентов протезов и послеоперационных швов. Часто больные с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения поступают в бессознательном состоянии, поэтому анамнез полностью выяснить не предоставляется возможным. В таких случаях предпочтительнее проведение КТ. Кроме вышеперечисленного, следует помнить, что толщина срезов при проведении МРТ ограничена 3 мм, а визуализация костных структур затруднена в связи с близким расположением костного мозга. В течение первых 24 часов на МРТ затруднительно выявить геморрагический инсульт [4, 5].

Распределение патогенетических вариантов ишемического инсульта в исследуемой группе больных с сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе и в контрольной группе показано в таблице 3.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что гемодинамический вариант инсульта у больных с сахарным диабетом 2-го типа встречается несколько реже.

При изучении клинических проявлений ишемический инсульт в каротидном бассейне диагностирован у 76 больных (72,4%), в контрольной группе – у 36 (66,7%) больных. В вертебро-базилярном бассейне данные показатели составили 29 человек (27,6%) и 18 (33,3%) соответственно. Таким образом, существенных различий не определено.

**ТАБЛИЦА 5.**

***Размеры ишемических очагов у больных исследуемой и контрольной групп (по данным компьютерной томографии головного мозга)***

| Размеры очага | Исследуемая группа | | Контрольная группа | |
|---|---|---|---|---|
| | Количество больных | % | Количество больных | % |
| Малые размеры | 37 | 35,2 | 27 | 50,0 |
| Средние размеры | 47 | 44,8 | 22 | 40,8 |
| Большие ишемические очаги | 21 | 20,0 | 5 | 9,2 |

**ТАБЛИЦА 6.**

***Размеры ишемических очагов у больных исследуемой и контрольной групп (по данным компьютерной томографии головного мозга)***

| Локализация гематомы | Количество больных | % |
|---|---|---|
| Левое полушарие | 19 | 73 |
| Правое полушарие | 7 | 26,9 |
| Медиальная гематома | 14 | 38,9 |
| Латеральная гематома | 15 | 41,7 |
| Гематома смешанной локализации | 7 | 19,4 |

**ТАБЛИЦА 7.**

***Объем гематомы у больных исследуемой группы***

| Объем гематомы | Количество больных | |
|---|---|---|
| | человек | % |
| до 20 мл | 18 | 50,0 |
| от 20 до 30 мл | 7 | 19,4 |
| более 30 мл | 11 | 30,6 |

Течение ишемического инсульта осложнялось отеком головного мозга, по результатам компьютерной томографии, у 37 больных (35,2%). Масс-эффект был отмечен у 8 больных (7,6%). У 29 больных (27,6%) по результатам компьютерной томографии, визуализировалось нескольких ишемических очагов.

Следует отметить, что в данном исследовании выделялись очаги малых, средних и больших размеров. Классификация очагов представлена в таблице 4.

Анализ показателей средних размеров ишемических очагов приведен в таблице 5.

Установлено, что ишемические очаги средних размеров преобладают над аналогичными показателями в контрольной группе.

О наличии у пациентов с сахарным диабетом хронической ишемии мозга свидетельствуют следующие показатели: обнаружение множественных мелких кист в веществе головного мозга (43 пациента); расширение субконвекситальных пространств (37 пациентов); явления лейкоареоза (16 человек). У 21 пациента отмечаются признаки атрофии коры головного мозга.

Анализ локализации гематом у пациентов с геморрагическим инсультом показан в таблице 6.

У 18 больных (50,0%) прогноз осложнялся прорывом крови в желудочки. Явления лейкоареоза отмечены у 5 больных (13,9%). Данные об объеме гематомы у исследуемой группы больных приведены в таблице 7.

**Выводы**

В ходе проведенных исследований было установлено следующее. У больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа выявляются очаги более крупных размеров, что приводит к тяжелому, более длительному течению болезни и сложностям при реабилитации пациентов. Отмечен более высокий процент возникновения повторных инсультов. Преобладают инсульты смешанного типа в сочетании с явлениями дисциркуляторной энцефалопатии. Течение ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с контрольной группой чаще сопровождается отеком мозга, явлениями смещения срединных структур.

Течение геморрагического инсульта у больных с сахарным диабетом 2-го типа более тяжелое, чем в контрольной группе. Достоверно чаще наблюдается осложнение в виде прорыва крови в желудочки мозга, при этом объем гематомы не отличается от аналогичных показателей контрольной группы. По локализации преобладают левополушарные гематомы с медиальным либо смешанным расположением. Как и при ишемическом инсульте, практически всегда выявляются признаки дисциркуляторной энцефалопатии [6]. Отмечено, что у лиц с сахарным диабетом в анамнезе средний возраст возникновения геморрагического инсульта несколько выше.

В целом, у больных инсультами на фоне сахарного диабета 2-го типа отмечен более высокий процент летальных исходов.

Выявленные в результате проведенного исследования особенности нейровизуализации методами КТ и МРТ головного мозга позволяют улучшить дифференциальную диагностику острых нарушений мозгового кровообращения при сахарном диабете 2-го типа и повысить эффективность лечения [7].

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.

*Balabolkin M.I. Diabetologia. M.: Medicina, 2000. 672 s.*

**2.** Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию (Руководство для врачей). М.: Издательство Берег, 1998. 200 с.

*Dedov I.I., Fadeev V.V. Vvedenie v diabetologiy (Rukovodstvo dl'ya vrachei). M.: Izdatel'stvo Bereg, 1998. 200 s.*

**3.** Губский Л.В., Шамалов Н.А. Диагностика острых нарушений мозгового кровообращения методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 5. С. 12-17.

*Gubsky L.V., Shamalov N.A. Diagnostika ostrih narushenii mozgovogo krovoobrashenia metodami komputernoi i magnitno-rezonansnoi tomografii. Consilium Medicum. 2003. T. 5. № 5. S. 12-17.*

**4.** Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. СПб.: СПбМАПО, 2006. 136 с.

*Ananjeva N.I. Trofimova T.N. KT- i MRT-diagnostika ostrih ischemicheskih insultov. SPb.: SPbMAPO, 2006. 136 s.*

**5.** Лебедев В.В., Галян Т.Н. Особенности КТ- и МРТ-диагностики при внутричерепных кровоизлияниях и инфарктах мозга. Нейрохирургия. 2006. № 4. С. 40-48.

*Lebedev V.V. Galyan T.N. Osobennosti KT- i MRT-diagnostiki pri vnutricherepnih krovoizliyaniyah i infarktah mozga. Neurokhirurgiya. 2006. № 4. S. 40-48.*

**6.** Ермолаева А.И. Острые нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете II типа. Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. XIV. № 3. С. 133-135.

*Ermolaeva A.I. Ostrie narushenia mozgovogo krovoobraschenia pri saharnom diabete II tipa. Vestnik novih medicinskih technologii. 2007. T. XIV. № 3. S. 133-135.*

**7.** Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных с сахарным диабетом. Лечащий врач. 2004. № 1. С. 8-10.

*Batysheva T.T., Ryzhak A.A., Novikova L.A. Osobennosti ONMK y bol'nih s saharnim diabetom. Lechashii vrach. 2004. № 1. S. 8-10.*

УДК: 616.133.33-007.64-073.756.8(470.344)

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.13

# ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ АНЕВРИЗМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ПО ДАННЫМ КТ-АНГИОГРАФИИ

**О.Ю. Кострова[1], М.Н. Михайлова[1], О.В. Семёнова[2], Г.Ю. Стручко[1], Ю.И. Павлов[2],**
[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары,
[2]БУ «Республиканская клиническая больница», г. Чебоксары

***Стручко Глеб Юрьевич*** *– e-mail: glebstr@mail.ru*

Дата поступления
14.06.2017

В работе оценена частота выявления аневризм церебральных артерий в Чувашской Республике за 2016 год по данным КТ-ангиографии. Артериальные аневризмы были обнаружены у 45% пациентов, направленных на исследование. У женщин они встречались в 3 раза чаще, чем у мужчин. Преобладали мешотчатые формы, большинство размером от 4 до 15 мм. Большая часть аневризм локализуется на внутренней сонной артерии, аневризмы передней соединительной и передних мозговых артерий встречались в 32,1% наблюдений, средней мозговой артерии – в 30,5%. Аневризмы артерий вертебро-базилярного бассейна были выявлены у 13,6% пациентов с аневризмами. Множественные аневризмы встречались в 22% случаев.

**Ключевые слова:** субарахноидальное кровоизлияние, мозговые артерии, артериальная аневризма, КТ-ангиография.

Frequency of detection of the cerebral arteries aneurysms in the Chuvash Republic for 2016 was estimated according to CT angiography. Arterial aneurysms were found in 45% of patients exposed to the survey. Aneurysms occurred 3 times more often in women than in men. Saccular forms prevailed, most of them were 4 to 15 mm in size. The majority of aneurysms are localized on the internal carotid artery, aneurysms of the anterior communicating artery and the anterior cerebral arteries were observed in 32,1% of cases, and there were 30,5% aneurysms of the middle cerebral artery. Aneurysms of arteries in the vertebrobasilar system were revealed in 13,6% of patients with aneurysms. Multiple aneurysms were occurred in 22% of cases.

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, cerebral arteries, arterial aneurysm, CT-angiography.

## Введение

Проблема патологии сосудов головного мозга, несмотря на стремительное развитие лучевой диагностики и нейрохирургии, является одной из наиболее сложных и актуальных до сих пор. Ежегодно на территории Российской Федерации инсульты развиваются у 450 000 жителей. 16% всех интракраниальных кровоизлияний приходится на субарахноидальные [1]. Основной причиной кровотечения в подпаутинное пространство головного мозга является разрыв артериовенозных аневризм, который возникает в 85% случаев, и имеет чаще всего неблагоприятный прогноз, тем более, что кровоизлияния носят рецидивирующий характер [2].

По данным литературы, чаще всего встречаются артериальные аневризмы: от 5 до 16 на 100 тыс. человек [3]. Они обнаруживаются с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин [4]. Средний возраст данной патологии составляет 35–65 лет [5]. Встречаемость аневризм у детей колеблется от 0,2 до 7,9% [2].

Аневризмы сосудов головного мозга относятся к полиэтиологическим заболеваниям. Причинами их развития могут быть генетические и гемодинамические факторы [6], патология соединительной ткани и сопутствующие системные заболевания – атеросклероз и артериальная гипертензия [2].

Как известно, стенка артериальной аневризмы состоит их тонкого слоя соединительной ткани, в ней обычно отсутствует мышечная оболочка. В области дна аневризмы стенка наиболее тонкая и больше всего подвержена разрывам.

По данным литературы, наибольшее число артериальных аневризм встречается в бассейне внутренней сонной артерии (85–90%). Аневризмы чаще располагаются в месте отхождения ветвей от артерии или в области её изгибов, так как эти участки испытывают максимальное гемодинамическое воздействие. На долю передней соединительной артерии приходится 30% всех аневризм, задней соединительной – 25%, средней мозговой – 20%. В вертебро-базилярном бассейне диагностируется 5–15% аневризм от общего числа [3]. Множественные аневризмы встречаются в 20% случаев [3] и являются причиной повторных кровоизлияний.

Для выявления аневризм применяют компьютерно-томографическую (КТ) ангиографию с внутривенным введением контраста, магнитно-резонансную ангиографию или ангиографию с прямой катетеризацией артерии. С помощью этих методов исследования можно определить все особенности строения аневризмы: величину, форму шейки, направление купола, наличие дивертикулов, кальциноз или истончение ее стенок [2]. Исследование позволяет оценить и анатомо-топографические аспекты локализации аневризмы по отношению к костям основания черепа.

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости артериальных аневризм церебральных артерий в ЧР.

**Материал и методы**

Материалом исследования явились результаты КТ-ангиографии 131 пациента, выполненные в отделении лучевой диагностики БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ Чувашской Республики в 2016 год. Среди пациентов были 81 женщина и 50 мужчин в возрасте от 21 года до 82 лет. 63 пациента направлены в отделение с клиническим диагнозом «субарахноидальное кровоизлияние», 11 – с диагнозом «аневризма», 57 пациентов – с прочей патологией головного мозга.

**РИС.**
***КТ-ангиография сосудов головного мозга в 3D-режиме. Визуализируются мешотчатые аневризмы в области развилок М1 сегментов правой и левой средних мозговых артерий.***

КТ-ангиография проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе «Aquilon 64» с внутривенным введением контрастного препарата «Омнипак-350» или «Ультравист» со скоростью 4,5–5 мл/с. Методом исследования явилась статистическая обработка данных с помощью программного пакета «Microsoft Excel 2007».

**Результаты исследования**

Среди всех направленных в отделение пациентов (n=131) артериальные аневризмы обнаружены у 45% (n=59). У женщин они встречались чаще, чем у мужчин (33% против 11%). У всех мужчин с аневризмами были выявлены их мешотчатые формы. Из всех обследованных женщин у 40 человек была выявлена мешотчатая форма аневризмы, у 4 – фузиформная.

У 22% больных (n=13) обнаружены множественные аневризмы – наличие сразу двух и более аневризм (рис.), в преобладающем большинстве – у женщин (n=11).

По нашим данным, первое место по частоте встречаемости занимают артериальные аневризмы обычного размера (от 4 до 15 мм) – 86%, на втором месте – милиарные (до 3 мм) – 12%.

Максимальное количество аневризм обнаружены на внутренней сонной артерии, 32,1% составляли аневризмы передней соединительной и передней мозговой артерий, 30,5% – аневризмы средней мозговой артерии (таблица). Аневризмы артерий вертебро-базилярного бассейна составили 13,6% всех аневризм.

Примечания: ПА – позвоночная артерия, ПСА-ПМА – передняя соединительная и передняя мозговая артерии, ОА – основная (базилярная) артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ЗСА – задняя соединительная артерия, ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия.

Таким образом, в ходе нашего исследования было выявлено, что аневризмы церебральных артерий в Чувашской Республике в 3 раза чаще встречаются у женщин. Наиболее часто возникают мешотчатые аневризмы. В 22% случаев обнаруживаются множественные артериальные аневризмы. Наибольшее число аневризм локализуется на внутренней сонной, передней соединительной и передней мозговой артериях, а также на средней мозговой артерии.

Сегодня известны два способа хирургического лечения данной патологии: микрохирургическое клипирование и эмболизация – заполнение аневризмы микроспиралью [7]. Почти половине наших пациентов с аневризмами (n=21) проведено оперативное вмешательство на головном мозге.

В заключение хотелось бы отметить, что из 63 пациентов, поступивших в отделение с предварительным диагнозом «субарахноидальное кровоизлияние», у 52 человек была диагностирована артериальная аневризма. В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества диагностируемых аневризм. Это обусловлено и улучшением качества оказания медицинской помощи в целом, и доступностью современных методов лучевой диагностики, и

**ТАБЛИЦА.**
***Частота встречаемости артериальных аневризм в зависимости от локализации у мужчин и женщин***

| Пол/локализация | ВСА, % (n) | ПСА-ПМА, % (n) | СМА, % (n) | ЗСА, % (n) | ПА, % (n) | ОА, % (n) | ЗМА, % (n) | ЗНМА, % (n) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Мужчины | 5,1 % (3) | 13,6% (8) | 5,1 % (3) | 1,7% (1) | 3,4%(2) | ------- | --------- | ---------- |
| Женщины | 30,5%(18) | 18,5%(11) | 25,4%(15) | 5,1 % (3) | 3,4% (2) | 1,7% (1) | 3,4% (2) | 1,7% (1) |

большей настороженностью врачей по отношению к больным с цереброваскулярной патологией. Своевременная транспортировка больных, ранняя диагностика с использованием КТ-ангиографии, тщательный анализ полученных данных помогут выбрать оптимальный метод хирургического лечения, что позволит снизить летальность и инвалидизацию больных с артериальными аневризмами головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Рогозин А.Л., Кривощеков Е.П., Повереннова И.Е. Морфологические параметры разорвавшихся и неразорвавшихся церебральных аневризм. Фундаментальные исследования. 2012. № 4. С. 109-111.

*Rogozin A.L., Krivoshchekov E.P., Poverennova I.E. Morfologicheskie parametry razorvavshihsya i nerazorvavshihsya cerebral'nyh anevrizm. Fundamental'nye issledovaniya. 2012. № 4. S. 109-111.*

**2.** Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Белых Е.Г., Барадиева П.Ж., Кривошапкин А.Л. Неразорвавшиеся артериальные аневризмы головного мозга. Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 36-39.

*Byval'cev V.A., Sorokovikov V.A., Belyh E.G., Baradieva P.ZH., Krivoshapkin A.L. Nerazorvavshiesya arterial'nye anevrizmy golovnogo mozga. Klinicheskaya nevrologiya. 2010. № 1. S. 36-39.*

**3.** Бородин О.Ю., Гуляев В.М., Барышева Е.В., Усов В.Ю. Контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга: артериальная аневризма средней менингеальной артерии (клинический случай). Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 28. № 4. С. 80-85.

*Borodin O.Yu., Gulyaev V.M., Barysheva E.V., Usov V.Yu. Kontrastnaya magnitno-rezonansnaya angiografiya sosudov golovnogo mozga: arterial'naya anevrizma srednej meningeal'noj arterii (klinicheskij sluchaj). Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013. T. 28. № 4. S. 80-85.*

**4.** Скороход А.А., Бричковская Т.В. Артериальные аневризмы головного мозга: клиника, диагностика, лечение. Медицинский журнал. 2011. № 2 (20). С. 4-7.

*Skorohod A.A., Brichkovskaya T.V. Arterial'nye anevrizmy golovnogo mozga: klinika, diagnostika, lechenie. Medicinskij zhurnal. 2011. № 2 (20). S. 4-7.*

**5.** Люнькова Р.Н., Крылов В.В. Сложные артериальные аневризмы головного мозга. Современная тактика лечения. Нейрохирургия. 2015. № 4. С. 81-98.

*Lyun'kova R.N., Krylov V.V. Slozhnye arterial'nye anevrizmy golovnogo mozga. Sovremennaya taktika lecheniya. Nejrohirurgiya. 2015. № 4. S. 81-98.*

**6.** Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Артериальная гипертензия как фактор риска развития интракраниальных аневризм. Уральский медицинский журнал. 2011. № 10. С. 68-74.

*Lebedeva E.R., Sakovich V.P., Husainova R.I., Husnutdinova EH.K. Arterial'naya gipertenziya kak faktor riska razvitiya intrakranial'nyh anevrizm. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2011. № 10. S. 68-74.*

**7.** Калиев А.Б. Эндоваскулярная хирургия сложных аневризм внутренней сонной артерии. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016. № 1 (42). С. 19-23.

*Kaliev A.B. Endovaskulyarnaya hirurgiya slozhnyh anevrizm vnutrennej sonnoj arterii. Nejrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana. 2016. № 1 (42). S. 19-23.*

УДК: 616.831-002 -072.8:616.14-008

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.13

# НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ КОРРЕЛЯТЫ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

**Л.А. Белова, В.В. Машин, М.Ю. Моисеев,**
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

***Белова Людмила Анатольевна*** *– e-mail: labelova@mail.ru*

Дата поступления
29.08.2017

Целью работы явилось изучение нейровизуализационных коррелятов конституциональной венозной недостаточности (КВН) у больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ) с использованием магнитно-резонансной томографии. Установлено, что расширение поверхностных мозговых вен и вены Галена, а также гипоплазия и тромбозы поперечных и сигмовидных синусов в хронической стадии визуализированы чаще у больных ГДЭ с КВН по сравнению с группой без КВН на всех стадиях ГДЭ и с группой контроля (ГК), также установлена их взаимосвязь с клиническими проявлениями церебральной венозной дисциркуляции. Показано, что нейровизуализационными коррелятами КВН являются расширение поверхностных вен мозга и вены Галена, гипоплазия венозных синусов, тромбозы венозных синусов в хронической стадии.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, конституциональная венозная недостаточность, тромбозы церебральных венозных синусов, гипоплазия венозного синуса, вена Галена, гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия.

The aim of the work was the study of neurovisualizing correlates of constitutional venous insufficiency (CVI) in patients with hypertonic dyscirculatory encephalopathy (HDE) using MRI. It was revealed that the expansion of the superficial cerebral veins, the increase in the size of the vein of Galen, as well as hypoplasia and thrombosis in the chronic stage of transverse and sigmoid sinuses, were visualized more often in patients with HDE with CVI compared with the group without CVI at all stages of HDE and with the control group. Thus, the neurovisualization correlates of CVI are the widening of the superficial veins and the veins of Galen, hypoplasia and thrombosis of venous sinuses in the chronic stage.

**Key words:** magnetic resonance imaging, constitutional venous insufficiency, thrombosis of the venous sinuses, hypoplasia of the venous sinuses, vein of Galen, hypertensive encephalopathy.

**Введение**

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) представляют собой наиважнейшую медико-социальную проблему [1–3]. Одной из наиболее распространенных форм ХЦВЗ является гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия (ГДЭ) [3, 4]. Известно, что развитие ГДЭ во многом зависит от нарушения венозного компонента церебральной гемодинамики, что может быть обусловлено наличием как врожденных причин в виде конституциональной венозной недостаточности (КВН), так и в соответствии с концепцией «энцефалопатии пульсовой волны» формироваться вторично при гипертоническом поражении сосудов [5–8]. Таким образом, ГДЭ гетерогенна и идентификация ее патогенетического подтипа с учетом вклада нарушений артериальной и венозной составляющих церебральной гемодинамики является необходимой для рационального планирования как лечебной тактики, так и профилактических мероприятий [6–8]. В настоящее время выделен патогенетический подтип ГДЭ с КВН, описан его клинико-неврологический симптомокомплекс, с помощью ультразвуковых методов диагностики изучено состояние гемодинамики на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга [7, 8, 10]. Тем не менее, в полной мере оценить структурное состояние венозного компонента сосудистой системы мозга ультразвуковыми методами диагностики не представляется возможным [11]. Внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло новые перспективы в изучении венозной системы головного мозга [12]. Однако, до настоящего времени не выделены МР-признаки КВН, в том числе при ГДЭ.

**Цель исследования:** изучить нейровизуализационные корреляты конституциональной венозной недостаточности у больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией.

**Материал и методы**

Обследованы 132 пациента с ГДЭ, находившиеся на лечении в неврологическом отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова» г. Ульяновска.

В числе обследованных были 47 мужчин в возрасте от 41 года до 75 лет (средний возраст 56±11,4 года) и 85 женщин в возрасте от 46 до 76 лет (средний возраст 59±10,6 года). Средний возраст всех больных ГДЭ составил 60±10,7 года. Все пациенты страдали гипертонической болезнью (ГБ) с длительностью заболевания более 5 лет (11,2±7,2 года).

Больные были разделены на группы в зависимости от стадии ГДЭ в соответствии с классификацией Научного центра неврологии (1985). Из всех обследованных 37 пациентов (28,1%) страдали ГДЭ I стадии, 51 человек (38,6%) – ГДЭ II стадии и 44 больных (33,3%) – ГДЭ III стадии. Выделены группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия КВН: больные с КВН и без КВН [8,10].

Клиническими критериями КВН являлись наличие «венозных» жалоб, обусловленных венозной церебральной дисциркуляцией, семейный «венозный» анамнез, наличие нескольких типичных локализаций венозной патологии (варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода) и неврологических симптомов, в развитии которых особую роль играет венозная дисциркуляция. Критерием исключения являлось наличие соматических заболеваний, которые могли бы явиться причиной вторичных нарушений венозного кровообращения [10].

Группу больных ГДЭ с КВН составили 73 человека (55,3%). В их числе было 25 мужчин (34,2%) и 48 женщин (65,8%). Средний возраст пациентов составил 56,4±10,2 года. Группа больных ГДЭ без КВН представлена 59 пациентами (44,7%). Из них 22 мужчины (37,3%), 37 женщин (62,7%), средний возраст в данной группе составил 60,5±11,8 года. В группе больных с КВН ГДЭ I ст. диагностирована у 21 человека (28,8%), ГДЭ II ст. – у 29 больных (39,7%) и ГДЭ III ст. – у 23 пациентов (31,5%). В группе больных без КВН ГДЭ I ст. диагностирована у 16 человек (27,1%), ГДЭ II ст. – у 22 пациентов (37,3%) и ГДЭ III ст. – у 21 больного (35,6%). Группу контроля (ГК) составили 30 человек с нормальным уровнем АД, из них 17 женщин (56,6%) и 13 мужчин (43,4%), средний возраст в данной группе – 59,4±10,3 года.

МРТ проводилась на аппарате Siemens Magnetom Symphony с силой поля 1,5 Тесла. Исследование параметров церебрального венозного оттока осуществляли с использованием времяпролетной МРВ – Time of flight (TOF) – в двухмерном (2D) изображении.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Excel. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных использован Mann–Whitney U-test. При определении связи между количественными показателями использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Результаты представлены в виде медианы 25% и 75% квартилей – Me [25%; 75%]. Для всех видов статистического анализа различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

**Результаты и их обсуждение**

По данным нашего исследования, в структуре жалоб у всех больных ГДЭ существенное место занимали «венозные» жалобы: пастозность лица и век в утренние часы (82,2%), симптом «тугого воротника» (61,6%), симптом «песка в глазах» (75,3%), симптом «высокой подушки» (68,5%). Проведен анализ частоты выявления «венозных» жалоб в группах больных ГДЭ в зависимости от наличия или отсутствия КВН (таблица 1).

Установлено, что «венозные» жалобы статистически значимо чаще предъявляли больные ГДЭ с КВН по сравнению с пациентами без КВН ($p<0,05$), что сопоставимо с литературными данными [6].

В неврологическом статусе больных ГДЭ определены симптомы, в развитии которых особую роль играет венозная дисциркуляция [8, 10] (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 1.**

***«Венозные» жалобы в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН***

| Жалобы | ГДЭ | |
|---|---|---|
| | КВН (n=73) | Без КВН (n=59) |
| | n (%) | n (%) |
| Симптом «тугого воротника» | 49 (67,2)* | 24 (40,7) |
| Симптом «высокой подушки» | 50 (68,5)* | 23 (38,9) |
| Симптом «песка в глазах» | 55 (75,3)* | 22 (37,3) |
| Пастозность лица и век в утренние часы | 60 (82,2)* | 22 (37,3) |

***Примечание:*** ** – p<0,05 – статистически значимые различия между группами больных ГДЭ с КВН и без КВН.*

Снижение корнеальных рефлексов, болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва и диссоциация коленных и ахилловых рефлексов определялись у больных ГДЭ с КВН уже на I стадии заболевания и выявлялись чаще по сравнению с пациентами без КВН на всех стадиях ГДЭ (p<0,05).

Таким образом, у пациентов с ГДЭ с КВН в клинической картине заболевания существенное место занимают жалобы и симптомы, свидетельствующие о венозной церебральной дисциркуляции.

Учитывая наличие у больных клинических проявлений КВН, нами проведена МРВ с целью визуализации анатомического строения интракраниальной венозной системы и определения церебральных венозных расстройств при ГДЭ. Анализ анатомических вариантов строения поперечных и сигмовидных синусов у пациентов с ГДЭ по данным МРВ представлен в таблице 3.

Симметричное строение поперечных и сигмовидных синусов статистически значимо чаще определялось у больных ГДЭ без КВН по сравнению с пациентами с КВН на всех стадиях ГДЭ (p<0,05). В группах пациентов с ГДЭ без КВН на всех стадиях данный показатель сопоставим с ГК (p>0,05).

По нашим данным, анатомические варианты строения венозных синусов преимущественно выявлялись при ГДЭ с КВН (p<0,05) у подавляющего числа больных данной группы (90,4%). Из них в 57,5% случаев имела место гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов, в 32,9% случаев – асимметрия данных структур.

Гипоплазия синусов чаще выявлялась слева (p<0,05), что соответствует данным проведенных ранее исследований у больных дисциркуляторной энцефалопатией [13].

В нашем исследовании гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов достоверно чаще визуализировалась у пациентов с КВН по сравнению с больными без КВН на всех стадиях ГДЭ (p<0,05). У пациентов без КВН на всех стадиях ГДЭ частота выявления данного анатомического варианта строения венозных синусов сопоставима с ГК (p>0,05).

Частота визуализации вариантов строения поперечных и сигмовидных синусов не зависела от стадии ГДЭ, но зависела от наличия КВН.

Таким образом, асимметрия и гипоплазия венозных синусов, представляя собой врожденные варианты строения церебральной венозной системы, являются нейровизуализационными признаками КВН.

**ТАБЛИЦА 2.**

***Неврологические симптомы церебральной венозной дисциркуляции в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН***

| Неврологические симптомы | ГДЭ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ГДЭ I ст. | | ГДЭ II ст. | | ГДЭ III ст. | |
| | КВН (n=21) | Без КВН (n=16) | КВН (n=29) | Без КВН (n=22) | КВН (n=23) | Без КВН (n=21) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Снижение корнеальных рефлексов | 10 (47,6) | - | 14(48,3)* | 4(18,2) | 15(65,2)*" | 4 (19,0) |
| Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва | 8 (38,1) | - | 11(37,9)* | 2 (9,1) | 11 (47,8)*" | 3 (14,3) |
| Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов | 5 (23,8) | - | 7 (24,1) * | 3 (13,6) | 7 (30,4)*" | 4 (19,0) |

***Примечание:*** ** – p<0,05 – статистически значимые различия между группами больных ГДЭ II ст. с КВН и без КВН; " – статистически значимые различия между группами пациентов с ГДЭ III ст. с КВН и без КВН.*

**ТАБЛИЦА 3.**

***Анатомические варианты строения поперечных и сигмовидных синусов в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН***

| Показатели МРТ | | ГДЭ | | | | | | Группа контроля |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ГДЭ I ст. | | ГДЭ II ст. | | ГДЭ III ст. | | |
| | | КВН (n=21) | Без КВН (n=16) | КВН (n=29) | Без КВН (n=22) | КВН (n=23) | Без КВН (n=21) | (n=30) |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Симметричное строение поперечных и сигмовидных синусов | | 2(9,5)* | 7(43,8) | 3(10,3)* | 8(36,4) | 2(8,7)* | 9(42,9) | 11(36,7) |
| Анатомические варианты строения | | 19(90,5)* | 9(56,2) | 26(89,7)* | 14(63,6) | 21(91,3)* | 12(57,4) | 19(63,3) |
| Асимметрия | Всего | 7(36,8)* | 6(66,7) | 10(38,5)* | 9(64,3) | 7(33,3)* | 8(66,7) | 14(73,7) |
| | D>S | 5(71,4)" | 4(66,7) " | 7(70,0)" | 5(55,6) | 5(71,4)" | 6(75,0)" | 9(64,2) |
| | S>D | 2(28,6) | 2(33,3) | 3(30,0) | 4(44,4) | 2(28,6) | 3(25,0) | 5(35,8) |
| Гипоплазия | Всего | 12(63,2)* | 3(33,3) | 16(61,5)* | 5(35,7) | 14(66,7)* | 4(33,3) | 5(26,3) |
| | Правые синусы | 3(25,0) | 1(33,3) | 5(31,3) | 2(40,0) | 4(28,6) | 1(25,0) | 2(40) |
| | Левые синусы | 9(75,0)# | 2(67,7)# | 11(68,7)# | 3(60,0) | 10(71,4)# | 3(75,0)# | 3(60) |

***Примечание:*** ** – p<0,05 – статистически значимые различия между группой больных ГДЭ с КВН и без КВН и ГК; # - статистически значимые различия с гипоплазией правого поперечного синуса; " – статистически значимые различия с S>D.*

Проведен анализ размеров венозных структур головного мозга у пациентов на различных стадиях ГДЭ в зависимости от наличия или отсутствия КВН (таблица 4).

По результатам МРВ у всех больных ГДЭ с КВН размеры поверхностных вен и вены Галена превышали таковые у пациентов с ГДЭ без КВН на всех стадиях заболевания и в ГК. При этом в группе ГДЭ с КВН расширение поверхностных вен и вены Галена нарастало по мере прогрессирования ГДЭ, достигая статистически значимых различий на III стадии по сравнению с I стадией (p<0,05). Можно предположить, что одной из причин этого является наличие анатомического варианта строения венозной системы головного мозга, такого, как гипоплазия венозных синусов, который чаще диагностируется именно у пациентов с КВН и приводит к затруднению венозного оттока и формированию застойных явлений, визуализирующихся уже на первой стадии ГДЭ и нарастающих с прогрессированием заболевания. Кроме того, расширение вен мозга у больных ГДЭ свидетельствует о недостаточности компенсаторных возможностей коллатерального венозного оттока, а также о нарастании венозной дисциркуляции при прогрессировании артериальной микроангиопатии.

В соответствии с триадой R. Virchow (1856) стаз и иммобилизация крови в венозном русле играют важную роль в развитии венозного тромбоза [14].

В нашем исследовании при проведении МРВ выявлены тромбозы поперечных и сигмовидных синусов, сигнальная характеристика которых соответствовала диагностическим нейровизуализационным критериям тромбоза в хронической стадии [15, 16]. При этом у больных с выявленными тромбозами отсутствовали указания в анамнезе на клинические состояния, соответствующие классическому описанию церебральных венозных тромбозов (ЦВТ). Данный факт вероятно связан с тем, что ЦВТ часто развиваются подостро, в период от нескольких дней до одного месяца (в 50–80% случаев) [17, 18] и для них характерен полиморфизм и неспецифичность клинической картины [19], особенно у пациентов с КВН, у которых на фоне уже имеющихся венозных жалоб и относительной адаптации к клиническим проявлениям КВН не всегда заметно нарастание симптомов ЦВТ, что обуславливает позднее обращение больных за медицинской помощью. Нами проведена оценка частоты поперечных и сигмовидных тромбозов у пациентов с ГДЭ с КВН и без КВН (рис. 1).

При этом тромбозы поперечных и сигмовидных синусов определялись чаще у пациентов с ГДЭ с КВН (24,7%) по сравнению с больными без КВН (8,5%) (p<0,05), данная закономерность прослеживалась на всех стадиях ГДЭ.

По нашим данным частота выявления тромбозов венозных синусов не зависела от стадии ГДЭ как в группе с КВН,

**ТАБЛИЦА 4.**

***Размеры венозных структур по данным МРВ в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН***

| Показатели МРТ | ГДЭ | | | | | | Группа контроля |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ГДЭ I ст. | | ГДЭ II ст. | | ГДЭ III ст. | | (n=30) |
| | КВН (n=21) | Без КВН (n=16) | КВН (n=29) | Без КВН (n=22) | КВН (n=23) | Без КВН (n=21) | |
| Поверхностные мозговые вены, мм | 2,8[1,9;3,6]*" | 1,8[1,2;2,4] | 3,8[2,6;4,9]*" | 2,0[1,4;2,6] | 4,6[3,4;5,6]*"# | 2,4[1,6;3,2] | 1,8[1,1;2,5] |
| Вена Галена, мм | 1,2[0,8;1,6]*" | 0,7[0,5:0,9] | 1,8[1,1;2,4]*" | 0,9[0,5;1,3] | 2,8[1,8;3,5]*"# | 1,0[0,8;1,2] | 0,8[0,6;1,0] |
| Верхний сагиттальный синус, мм | 6,1[5,0;7,1] | 5,9[4,8;7,0] | 6,2[5,0;7,4] | 5,9[4,7;7,1] | 6,3[5,1;7,4] | 6,0[4,8;7,2] | 5,9[4,8;7,1] |
| Правый поперечный синус, мм | 6,2[3,1;9,2] | 6,1[3,0;9,2] | 6,8[2,9;10,5] | 6,5[2,7;10,0] | 6,5[3,0;10,4] | 6,3[2,6;9,8] | 6,1[3,0;9,2] |
| Левый поперечный синус, мм | 5,9[3,0;8,9] | 5,7[3,1;8,3] | 6,1[2,8;9,4] | 5,9[2,9;8,9] | 6,0[3,2;9,1] | 5,8[2,5;8,1] | 5,8[2,6;8,5] |
| Правый сигмовидный синус, мм | 7,3[3,9;10,6] | 7,1[3,8;10,4] | 7,7[4,0;11,4] | 7,4[3,4;10,4] | 7,9[3,9;12,0] | 7,6[3,6;10,4] | 7,7[3,9;11,2] |
| Левый сигмовидный синус, мм | 6,9[3,5;10,3] | 7,0[3,0;11,0] | 7,2[3,8;11,0] | 7,1[3,7;10,5] | 7,0[3,7;10,8] | 6,9[3,7;10,5] | 6,9[3,8;10,7] |

***Примечание:*** ** – p<0,05 – статистически значимые различия с ГК; " – статистически значимые различия между группами пациентов с ГДЭ с КВН и без КВН; # – статистически значимые различия с ГДЭ I стадии с КВН.*

**ТАБЛИЦА 5.**

***Корреляционная взаимосвязь клинико-неврологической симптоматики с нейровизуализационными изменениями у больных ГДЭ с КВН***

| Клинические проявления КВН | МРВ-изменения | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Расширение поверхностных вен | | Расширение вены Галена | | Гипоплазия венозных синусов | | Тромбозы венозных синусов | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Симптом «тугого воротника» | 0,46 | 0,03 | 0,52 | 0,02 | 0,54 | 0,02 | 0,47 | 0,03 |
| Симптом «песка в глазах» | 0,56 | 0,01 | 0,46 | 0,03 | 0,47 | 0,03 | 0,46 | 0,04 |
| Пастозность лица и век в утренние часы | -0,52 | 0,02 | -0,58 | 0,01 | -0,46 | 0,03 | -0,54 | 0,01 |
| Симптом «высокой подушки» | -0,47 | 0,02 | -0,44 | 0,04 | -0,42 | 0,04 | -0,48 | 0,03 |
| Снижение корнеальных рефлексов | 0,47 | 0,01 | 0,58 | 0,01 | 0,84 | 0,001 | 0,50 | 0,02 |
| Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва | 0,42 | 0,04 | 0,48 | 0,02 | 0,80 | 0,01 | 0,46 | 0,04 |
| Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов | 0,56 | 0,02 | 0,44 | 0,03 | 0,83 | 0,003 | 0,42 | 0,04 |

так и без КВН (p>0,05). В ГК тромбозов поперечных и сигмовидных синусов не выявлено.

Так, при анализе результатов МРВ у 65,8% пациентов с ГДЭ с КВН визуализировано расширение поверхностных вен головного мозга, у 57,5% больных диагностирована гипоплазия венозных синусов, у 64,4% пациентов – расширение вены Галена, у 24,7% больных – тромбозы венозных синусов.

С целью определения взаимосвязи между МРВ-изменениями у пациентов с ГДЭ и клиническими проявлениями КВН нами проведен корреляционный анализ по методике Spearman (таблица 5).

У больных ГДЭ с КВН наблюдалась средняя корреляция между расширением поверхностных вен и вены Галена, тромбозами венозных синусов и «венозными» жалобами и неврологическими симптомами церебральной венозной дисциркуляции. Определена корреляционная связь средней силы между гипоплазией венозных синусов и «венозными» жалобами. Наряду с этим, обращает на себя внимание наличие высокой корреляции между гипоплазией венозных синусов и неврологическими симптомами церебральной венозной дисциркуляции.

Таким образом, нейровизуализационными коррелятами КВН являются расширение поверхностных вен и вены Галена, гипоплазия и тромбозы венозных синусов вследствие их частой встречаемости у больных ГДЭ с КВН по сравнению с больными ГДЭ без КВН и ГК, наличие корреляционной связи с «венозными» жалобами и «венозными» неврологическими симптомами и нарастание данных МРВ изменений при прогрессировании ГДЭ у больных с КВН.

Характерные МР-томограммы пациентов с асимметрией и гипоплазией поперечных и сигмовидных синусов, расширением поверхностных мозговых вен и вены Галена и тромбозов синусов в хронической стадии представлены на рис. 2–5.

**Заключение**

У больных ГДЭ с КВН в клинической картине заболевания существенное место занимают симптомы, свидетельствующие о венозной церебральной дисциркуляции, проявляющиеся уже на ранних стадиях ГДЭ. У пациентов с ГДЭ без КВН нарастание клинических проявлений венозной дисциркуляции зависит от прогрессирования стадий ГДЭ.

МРВ является важнейшим неинвазивным нейровизуализационным методом диагностики КВН у пациентов с ГДЭ. Нейровизуализационными коррелятами КВН у больных ГДЭ являются расширение поверхностных вен и вены Галена, гипоплазия и тромбозы венозных синусов в хронической стадии.

При наблюдении больных ГДЭ, особенно при наличии КВН, необходим высокий уровень информированности и

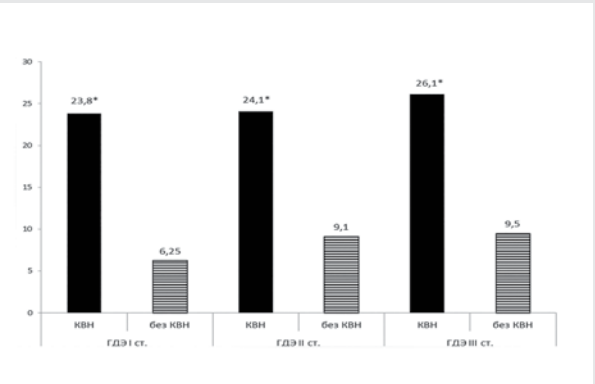



**РИС. 1.**
***Частота тромбозов поперечных и сигмовидных синусов в хронической стадии в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН.***
***Примечание:*** ** – p<0,05 – статистически значимые различия между группами больных ГДЭ с КВН и без КВН.*

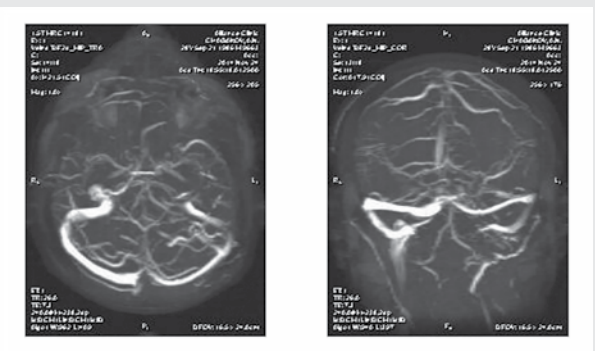


**РИС. 2.**
***Больной В., 53 года, ГДЭ I ст. без КВН МР-венография (2D TOF-методика). Асимметрия поперечных и сигмовидных синусов.***

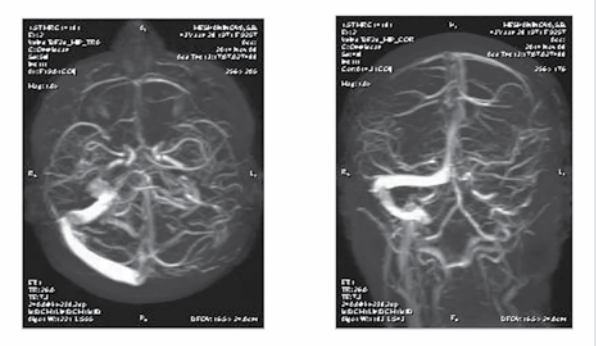


**РИС. 3.**
***Больной С., 64 года, ГДЭ III ст. с КВН. МР-венография (2D TOF-методика). Гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов слева.***

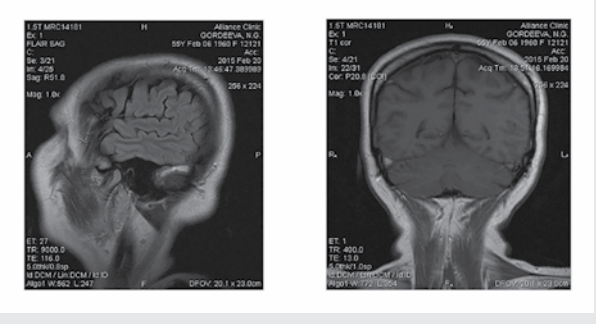


**РИС. 4.**
***Больная Г., 55 лет, ГДЭ II ст. с КВН. Тромбоз правого поперечного синуса (подострая стадия). Режим FLAIR. Сагиттальная проекция. Отмечается аномально высокий сигнал от правого поперечного синуса. Режим T1. Корональная проекция. Определяется имеющийся в норме феномен «пустоты потока» от левого поперечного синуса. От правого поперечного синуса отмечается аномально высокий сигнал.***

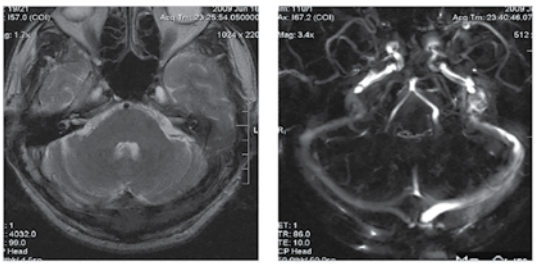


**РИС. 5.**
***Больная Е., 65 лет, ГДЭ III ст. с КВН.***
***Режим Т2. Аксиальная проекция. Тромбоз правого поперечного синуса в хронической стадии с частичной Реканализацией. МР-венография (2D TOF методика). Снижение интенсивности сигнала от правого поперечного синуса. Наличие визуализации синуса на «сырых» данных подтверждает тромбоз синуса.***

настороженности в отношении ЦВТ вследствие неспецифического начала заболевания, медленного нарастания симптоматики и стертых клинических проявлений.

Применение методов нейровизуализации в сочетании с клинико-неврологическим исследованием позволяет оптимизировать этиопатогенетическую терапию, а также программу профилактических и реабилитационных мероприятий, которые должны проводиться с учетом установленных данных, определяющих степень выраженности венозных расстройств у данного больного.

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 356 с.

*Syslina Z.A., Varakin Y.I., Vereschagin N. V. Sosudistue zabolevaniya golovnogo mozga. M.: MEDpress-inform, 2015. 356 s.*

**2.** Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В. и др. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. № 1. С. 4-9.

*Mashin V.V., Belova L.A., Saprygina L.V. et al. Faktory riska razvitija cerebrovaskuljarnyh zabolevanij po dannym skrininga populjacii srednego vozrasta g. Ul`janovska. Annaly klinicheskoj i eksperimental`noj nevrologii. 2012. № 1. S. 4-9.*

**3.** Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е., Андреева О.С., Сергеев Д.В. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. Т. 10. № 4. С. 131-136.

*Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Prokopovich M.E., Andreev O.S., Sergeev D.V. i dr. Rasprostranennoct` faktorov riska cerebrovaskulyarnuh zabolevanii u shcitelei megapolisa v vozraste 40-59 let (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie). Annals of clinical and experimental Neuneurology. 2016. T. 10. № 4. S. 131-136.*

**4.** Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кадыков А.В. Гипертоническая энцефалопатия: узловые точки диагностики и лечения. Consilium medicum. Неврология. 2013. № 2. С. 36-39.

*Kadukov A.S., Shahparonova N.V., Kadukov A.V. Gipertonicheskaya encefalopatiya: uzlovue tochki diagnostiki I lecheniya. Consilium medicum. Nevrologiya. 2013. № 2. S. 36-39.*

**5.** Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. Chinese Medical Journal. 2012. № 125 (7). P. 1303-1309.

**6.** Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии (монография). Ульяновск: УлГУ, 2015. 132 с.

*Belova L.A. Mashin V.V. Venoznaja discirkuljacia pri hronicheskih formah cerebrovaskuljarnoj patologii: monografia. Ulyanovsk: USU, 2015. 132 s.*

**7.** Белова Л.А. Гипертоническая энцефалопатия: роль артерио-венозных взаимоотношений в формировании ее клинико-патогенетических подтипов: автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 2010. 258 с.

*Belova L.A. Gipertonicheskaya entsefalopatiya: rol' arterio-venoznykh vzaimoot-nosheniy v formirovanii yeye kliniko-patogeneticheskikh podtipov: avtoref. dis. ... к. м. n. Moscow, 2010. 258 s.*

**8.** Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 6. С. 8-12.

*Belova L.A. Rol arteriovenosnyh vzaimootnosheniy v formirovanii kliniko-patogeneticheskih variantov gipertonicheskoi encefalopatii. Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2012. № 6. S. 8-12.*

**9.** Куликов В.П., Дическул М.Л., Жестовская С.И. Информативность допплерографической оценки церебральной венозной реактивности при различных патогенетических вариантах нарушения оттока крови от мозга. Клиническая физиология кровообращения. 2013. № 3. С. 17-21.

*Kulikov V. P., Dicheskul S.I., Gestovskaja S.I. Informativnost` doplerograficheskoi ocenki cerebral`noj venoznoj reaktivnosti pri razlichnuh patogeneticheskih variantah narushenija ottoka krovi ot mozga. Cliniceskaja fiziologija krovoobrachenija. 2013. № 3. S. 17-21.*

**10.** Машин В.В., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. Ульяновск: УлГУ, 2002. 139 с.

*Mashin. V.V., Kadykov A.S. Gipertonicheskaya entsefalopatiya. Klinika i patogenez. Ul'yanovsk: UlGU, 2002. 139 s.*

**11.** Никитин Ю.М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). 2007. Вып. 20. С. 46-49.

*Nikitin U.M. Algoritm ultrazvukovoi diagnostiki porazhenii funkcional`nomorfologicheskih urovnei krovosnabzheniya golovnogo mozga v nevrologocheskoi praktike. Zhurnal nevrologii I psihiatrii im. Korsakova. Insul`t (prilozhenie). 2007. Vup. 20. S. 46-49.*

**12.** Singh R.K., Bhoi S.K., Kalita J., Misra U.K. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Presenting Feature of Systemic Lupus Erythematosus. J Stroke Cerebrov. Dis. 2017. № 26 (3). P. 518-522.

**13.** Гачечиладзе Д.Г., Берулава Д.В., Антия Т.А. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Медицинская визуализация. 2012. № 4. С. 104-112.

*Gachechiladze D.G., Berulava D.V. Antiya T.A. Osobennosti cerebral'noi venosnoi gemodinamiki pri hronicheskih narusheniyah mozgovogo krovoobrascheniya. Medicinskaya vizyalizaciya. 2012. № 4. S.104-112.*

**14.** Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenshaftlichen Medicin. Frankfurt, Meidinger. 1856.

**15.** Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. Diagn Interv Imaging. 2014. № 95 (12). P. 1145-1150.

**16.** Carducci C., Colafati G.S., Figà-Talamanca L., Longo D., Lunardi T., Randisi F., Bernardi B. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologists need to know. Radiol Med. 2016. № 121 (5). P. 329-341. doi: 10.1007/s11547-016-0630-9. Epub 2016 Mar 30.

**17.** Bouser M.G., Ross Russel R.W. Cerebral Venous Thrombosis. London: W.B. Saunders. 1997.

**18.** Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Брюхов В.В. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов. РМЖ. 2015. № 24. С. 1476-1482.

*Maksimova M.Yu., Domashenko M.A., Bryukhov V. Trudnosti diagnostiki tromboza mozgovuh ven i sinusov. RMG. 2015. № 24. S. 1476-1482.*

**19.** Guo X.B., Song L.J., Guan S. Endovascular treatment of chronic, recurrent headache secondary to chronic cerebral venous sinus thrombosis. J Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014. № 23 (3). P. 560-563.

УДК: 616-006.6+616.831-006

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.18; 14.01.12

# АССОЦИАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ РАКОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ

**Б.Н. Бейн,**
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

***Бейн Борис Николаевич*** *– e-mail: beyn@rambler.ru*

Дата поступления
26.04.2017

Доступность компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) реализовала диагностику синхронных и последовательно множественных независимых новообразований внутренних органов или головного мозга как злокачественной, так и доброкачественной природы. Среди них наименее известны ассоциации раков внутренних органов и церебральных новообразований. Среди контингента нейрохирургической клиники г. Кирова из 220 онкологических больных выделено 13 подобных наблюдений. Представлены различные комбинации соматических карцином и последующих церебральных новообразований разной степени злокачественности. На конкретных примерах описаны особенности диагностики, возможности оперативного и комбинированного лечения последовательно-множественной мозговой опухоли, с благоприятными исходами при рациональной лечебной тактике.

**Ключевые слова:** первичный рак, опухоль головного мозга, ассоциации.

Availability of computer (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) has implemented the identification of simultaneous and successively multiple independent neoplasms of internal organs and the brain, both malignant and benign nature. While the least known in patients of the a ssociation of cancers of internal organs and cerebral tumors. In particular, among the patients of the neurosurgical clinic the Kirov from 220 cancer patients selected 13 of these observations. Represented by different combinations of somatic carcinomas and subsequent cerebral tumors of different malignancy grade. Specific examples described diagnostic features, operational capabilities and combined treatment of subsequent brain tumors, favorable outcomes in a rational treatment strategy.

**Key words:** primary cancer, brain tumor, associations.

**Введение**

С помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) диагностики у больных регулярно обнаруживают (0,35–0,5% среди всех случаев неоплазм) множественные независимые новообразования как внутренних органов, так и головного мозга, злокачественной и доброкачественной природы [1]. В преобладающем большинстве наблюдений эти полинеоплазии описывались в общей онкологии [1, 2–6], тогда как ассоциации раков внутренних органов и церебральных новообразований у пациентов известны значительно реже, в виде раритетов [7–10]. Установлено значение временного фактора: чем дольше катамнез у пациентов, ранее пролеченных по поводу неоплазмы, тем чаще у них возникают другие новообразования и в т. ч. головного мозга [8, 10]. Подобный феномен имеет не только практический, но и академический интерес в интеграции разнообразных опухолевых нозологий, возникающих у пациента, в концепцию единой болезни организма человека.

**Цель исследования:** изучить у пациентов особенности комбинаций рака внутренних органов и первичных церебральных новообразований, обозначить диагностические и лечебные аспекты.

**Материал и методы**

Среди 220 нейроонкологических пациентов, поступивших за два года в клинику нейрохирургии, выделены 33 пациента с первично-множественными опухолями, включавшими независимые опухоли самого головного мозга (менингиомы, глиомы и комбинации новообразований разной гистологической природы), а также ассоциации бластом головного мозга и злокачественных новообразований других органов и тканей. Среди последних найдено 13 пациентов, у которых диагностированы различные ассоциации разнородных новообразований, как это представлено в таблице.

В диагностике новообразований головного мозга ведущее значение имели методы нейровизуализации – КТ и МРТ головного мозга. Выявление внечерепных новообразований осуществлялось профильными онкологами с использованием КТ и ультразвуковой диагностики, виртуальной МРТ-колонографии, опухолевых лабораторных маркеров и других методик. Анализировались медицинские документы из онкодиспансера, уточнялись наследственность пациентов и общие факторы риска новообразований. Все пациенты с церебральными бластомами (кроме пациента Д. 65 лет – отказ от операции) были оперированы (Б.Н. Бейн).

Пролеченная карцинома внутренних органов при манифестации церебральной опухоли нередко расценивалась онкологами как «метастазирование первичного рака». Соответственно больных объявляли неоперабельными, что препятствовало своевременному направлению их на консультацию к нейрохирургу.

**Результаты исследования**

Как видно из таблицы 1, внемозговые онкологические процессы чаще опережали формирование церебрального тумора (у 11 из 13 пациентов) и реже рак возникал в качестве второй опухоли (в двух случаях). При этом последовательно-множественные новообразования отстояли друг от друга со средним интервалом 6,3 года (от 2 до 15 лет).

Синхронные новообразования диагностировались одномоментно или с разрывом не более шести месяцев.

Приведем примеры типичных ассоциаций метахронных соматических канцероматозных заболеваний и церебральных опухолевых процессов.

Наблюдение 1. Больная У., 65 лет. В возрасте 55 лет была успешно прооперирована по поводу периферического рака левого лёгкого – гемипульмонэктомия слева, дополненная лучевой терапией (рис. 1А).

Спустя 10 лет хорошего самочувствия у пациентки появились постоянные головные боли и стали нарастать очаговые церебральные симптомы – речевые расстройства: «запиналась» в разговоре; с ошибками составляла слова и фразы. Это контрастировало с личностной многоречивостью больной до болезни. Окружающие также отметили, что пациентка не всегда правильно понимала обращённую речь, отвечала невпопад. Была направлена в клинику нейрохирургии с подозрением на «солитарный метастаз лёгочного рака» (?). Посредством МРТ выявлена внутримозговая опухоль, довольно однородной консистенции, занимавшая передние отделы височной доли и накапливающая контраст, с небольшим перифокальным отёком, без дислокации срединных структур (рис. 1Б).

Полученные данные позволили усомниться в метастатическом происхождении мозгового объёмного образования. Об этом свидетельствовали: большой временной разрыв от ранее пролеченного рака лёгкого (10 лет), отсутствие симптомов интоксикации, постепенное нарастание моторной и сенсорной афазии, одиночный узел бластомы, отсутствие миастенического синдрома. МРТ-данные были более характерны для церебральной глиомы, что повысило шансы на благоприятный исход вмешательства.

Опухоль в левой височной доле удалена в пределах видимой границы новообразования. Гистологическое заключение – анапластическая астроцитома. Больной проведена лучевая терапия на ложе опухоли.

В дальнейшем головная боль исчезла. Речевые расстройства у больной, в связи с её природной мотивацией к речевому контакту и настойчивыми попытками речи, в основном, регрессировали спустя три месяца. Других неврологических нарушений не отмечено. Больная вернулась к домашней работе, полностью себя обслуживала. Судьба её прослежена в течение пяти лет – благоприятный исход, с полным восстановлением в быту. Оценка здоровья по шкале Карновского – 90 баллов.

Таким образом, у данной пациентки возникло два опухолевых процесса разной локализации, гистологической природы и с большим временным разрывом между ними. Это позволило определить заключительный диагноз как «первично-последовательный вариант метахронного множественного новообразования». Причиной подобной ассоциации могла быть врождённая предрасположенность к онкологическим заболеваниям (генный дефект, иммунная недостаточность). Также имелось подозрение относительно неблагоприятного влияния лучевой терапии при 1-й операции гемипульмонэктомии [8–10]. Это соображение вызвало некоторые колебания при назначении лучевой терапии после удаления 2-й опухоли – анапластической астроцитомы (согласно протокола лечения).

**ТАБЛИЦА.**

***Варианты ассоциации онкологического процесса с первичной опухолью головного мозга***

| Возраст и пол больного | Вид первой опухоли, характер хирургического вмешательства | Временные отношения 1-й и 2-й бластом | Гистологическая структура второй (и последующих) опухолей |
|---|---|---|---|
| М., 74 года | Рак печени<br>Опер. - гемигепатэктомия | Метахронно | Анапластическая астроцитома левой лобной доли, удаление |
| Ж., 66 лет | Меланома хориоидеи глаза<br>Опер. - энуклеация лев. глаза | Синхронно | Анапластическая астроцитома прав. лба |
| Ж., 51 год | Рак щитовидной железы<br>Опер. - субтотальная резекция | Метахронно | Анапластическая астроцитома правой теменно-височной области |
| Ж., 70 лет | Рак правой молочной железы<br>Опер. - экстирпация мол. железы | Синхронно | Глиобластома правой теменно-височной области |
| Ж., 65 лет | Периферический рак левого лёгкого<br>Опер. - пульмонэктомия левого лёгкого | Метахронно | Анапластическая астроцитома левой височной доли |
| Ж., 51 год | Рак молочной железы<br>Опер. - экстирпация мол. железы | Метахронно | Невринома VIII нерва |
| Ж., 64 года | Рак молочной железы<br>Опер. - экстирпация мол. железы | Метахронно | Опухоль (невринома) мосто-мозжечкового угла |
| Ж., 45 лет | Анапластическая астроцитома правой теменно-височной области. Опер. - частичное удаление | Метахронно | Рак правой молочной железы |
| Ж., 46 лет | Рак носоглотки<br>Резекция рака и облучение | Метахронно | Менингиома малого крыла основной кости |
| Ж., 44 года | Рак решётчатого лабиринта<br>Опер. дважды - резекция | Метахронно | Анапластическая олигодендроглиома левой лобной доли |
| Ж., 56 лет | Рак тела матки<br>Опер. - пангистерэктомия | Метахронно | Анапластическая менингиома левой лобной обл. |
| Ж., 57 лет | Шваннома мосто-мозжечкового угла,<br>Опер. - субтотальное удаление шванномы VIII нерва | Метахронно | Последовательно: 2-я - менингиома намёта,<br>3-я - менингиома краниовертебрального перехода,<br>4-я - гипернефроидный рак правой почки |
| М., 65 лет | Доброкачественная опухоль левой височной доли (не удалялась) | Метахронно | Рак толстого кишечника с множественными метастазами в печень |

Вторым по частоте видом рака является неоплазма молочной железы [12]. Протокол комплексной терапии включает, помимо расширенной мастэктомии, облучение, химио- и гормонотерапию, дополняемую овариоэктомией. Все эти факторы могут вызывать повреждение клеток организма, мутацию генов, а также нестабильность функционирования организма в связи с медицинской кастрацией и гормональным дисбалансом [2; 8–10; 12–13]. Приводим наблюдение полинеоплазии у больной с первичным раком молочной железы.

Наблюдение 2. Больная Пы., 51 год. Пять лет тому назад была пролечена по поводу рака левой молочной железы (рис. 2А) методом мастэктомии, дополненной облучением и позднее – овариоэктомией. Компенсация после излечения онкологического заболевания продолжалась два года.

После этого у больной появилось медленно прогрессирующее снижение слуха на левое ухо, шум в голове, периодические головные боли, снижение памяти. Лечилась без особого эффекта у отиатра. В связи с нарастанием глухоты, появлением неустойчивости при ходьбе и онемением левой половины лица – обратилась к неврологу. В неврологическом статусе: сознание ясное, активна, менингеальных симптомов нет. Снижен корнеальный рефлекс слева. Мелкоразмашистый нистагм. Гипестезия лица слева. Глотание и фонация не нарушены, слух резко снижен на левое ухо. В позе Ромберга и при ходьбе неустойчива.

На МРТ головного мозга (рис. 2Б) выявлена гомогенная опухоль левого мосто-мозжечкового узла, с расширением внутреннего слухового прохода. Произведена операция удаления узловой опухоли. Биопсия – невринома слухового нерва. Регресс мозжечковой недостаточности в течение нескольких месяцев.

Таким образом, у пациентки установлена первично-множественная метахронная опухоль из двух независимых процессов – рак молочной железы и через пару лет – развитие доброкачественной внутричерепной опухоли VIII нерва слева. Из факторов, способствующих онкогенезу, можно отметить проведенную у больной лучевую терапию, а также хирургическую кастрацию – овариоэктомию, которая, с одной стороны, устранила секрецию эстрогенов (фактор риска рака молочной железы), а с другой – привела к резкому изменению гормонального баланса и дестабилизации организма. Кроме указанных факторов повреждения клеток возможно предполагать исходную генетическую мутацию в системе «проонкогены – гены супрессоры», снижающую контроль пролиферации нервных клеток и их созревания [11].

Отклонения, в которых церебральные бластомы опережали формирование раковых процессов, встретились у двух больных. Гистологически в мозге имели место как малигнозные глиобластомы, меланома, глиосаркома, так и доброкачественные новообразования – фибромы, остеомы, низкозлокачественные астроцитомы и другие. Приведём наше наблюдение.

Наблюдение 3. Больной Д., 65 лет. В юношеском возрасте перенёс туберкулёз лёгких, который практически был излечен. В связи с туберкулёзным процессом пациент многократно подвергался рентгенодиагностике лёгких.

В 45 лет у пациента на фоне обострения бронхита возникли эпилептические очаговые припадки комплексного характера. Возникала аура в виде тошноты, «эпигастральной волны», поднимающейся от эпигастрия кверху. Затем больной испытывал иллюзию «уже виденного» с последующей утратой сознания и автоматизмом – обирание одежды, озирание; отвлечённый, «стеклянный» взгляд. После припадка смутно помнил его содержание.

В неврологическом статусе отклонений не выявлено. На ЭЭГ на фоне дизритмии регистрировался устойчивый фокус высокоамплитудных медленных и острых волн и эпилептиформных комплексов «пик-медленная волна» в отведениях от левой височной области. На МРТ (рис. 3А) в глубинных отделах левой височной области выявлено образование с чёткими контурами, неоднородной структуры, накапливающее контраст. Несколько увеличен объём левой гемисферы, дислокации срединных структур мозга нет.

Характеристики первичного церебрального очага поражения трактовались как доброкачественная дизэмбриопластическая опухоль, обусловливающая симптоматическую височную эпилепсию. На фоне постоянного приёма антиэпилептических препаратов (финлепсин) приступы значительно сократились как по частоте, так и по продолжительности, окружающие их почти не замечали.

**РИС. 1.**
***МРТ больной У. А*** – МРТ лёгких в возрасте 55 лет, до лечения – рак левого лёгкого (стрелки); ***Б*** – спустя 10 лет на МРТ головного мозга определена глиома левой височной доли (стрелка).

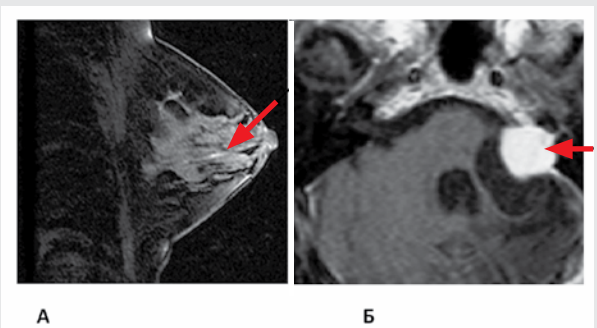



**РИС. 2.**
***МРТ больной П. А*** – МРТ левой молочной железы в возрасте 46 лет до операции – видна раковая опухоль левой молочной железы (стрелка); ***Б*** – через пять лет МРТ головного мозга (срез через мозжечок) – определяется новообразование с кистой левого мосто-мозжечкового угла (стрелка).

От хирургического удаления эпилептогенного очага, связанного со структурным поражением мозга, больной отказался. Пациент продолжал активную деятельность на посту проректора по науке. В 60-летнем возрасте у пациента обнаружили рак толстого кишечника справа. Неоплазма была успешно удалена. Операция дополнена лучевой и химиотерапией. Ремиссия продолжалась пять лет, после чего состояние у пациента вновь ухудшилось.

При обследовании установлен рецидивный рост раковой опухоли толстого кишечника и множественные метастазы в печени (рис. 3Б). Назначен повторный курс химиотерапии. При повторном МРТ головного мозга сохраняется новообразование в глубине левой височной доли, накапливающее контраст. Незначительные признаки дисплазии структур височной доли и увеличения объёма левой гемисферы мозга. Картина доброкачественной дизэмбриопластической опухоли мозга I–II степени злокачественности [12].

Таким образом, у пациента последовательно возникло доброкачественное объёмное образование в головном мозге и спустя 15 лет – рак толстого кишечника. Самостоятельность этих процессов обусловлена далеко отстоящей локализацией, метахронным возникновением, разной структурой и течением церебрального тумора и карциномы. Быстрое распознавание неоплазмы кишечника, совместное обсуждение диагноза «метахромной полинеоплазии» консилиумом специалистов позволили избрать адекватную тактику – безотлагательное вмешательство по поводу карциномы с применением комбинированной терапии ракового процесса [7, 13].

Что же касается удаления доброкачественного эпилептогенного субстрата, то эффект от приёма антиконвульсантов, сохранение высокого трудового потенциала и отсутствие прогрессии опухоли позволили использовать выжидательную тактику с длительным диспансерным наблюдением пациента.

**Заключение**

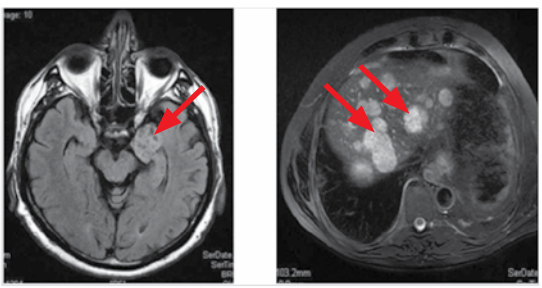
С развитием нейровизуализации, удлинением продолжительности жизни пациентов, усилением экологического прессинга связано возрастание случаев первично-множественных опухолей. Одним из вариантов полинеоплазии является ассоциация раков различных внутренних органов и независимых новообразований головного мозга. Реже встречалась обратная последовательность, как «церебральные бластомы – соматические раки».

Полиморфизм структуры внечерепной и мозговой бластом требует предварительной верификации каждого из этих новообразований. Для церебральных неоплазм их характер уточняется технологиями МРТ, вплоть до выполнения пункционной биопсии мозга. Предоперационная диагностика предупреждает необоснованный отказ в нейроонкологической помощи больному, ранее перенесшему раковое заболевание внутренних органов, позволяя исключить мозговые метастазы и доказать независимое новообразование мозга – глиомы, невриномы, менингиомы разной степени злокачественности. Это определяет рациональный выбор лечебных мероприятий и адъювантных способов лечения.

Среди вероятностных факторов риска последовательно-множественной опухоли у обследованных пациентов можно отметить мегадозное облучение зоны первичной опухоли, вегетативную нестабильность и гормональную дисфункцию (чаще у женщин), наличие наследственно-семейной предрасположенности к новообразованиям и длительность наблюдения пациентов после комплексного излечения 1-й опухоли [2, 8–10, 12–13]. По данным наших исследований [15], у больных с церебральной неоплазмой также существует стойкий клеточный и гуморальный иммунодефицит, дополняемый снижением активационных маркеров иммунокомпетентных клеток. Иммунная недостаточность ещё больше угнетается при лучевой и химиотерапии (т. н. «постцитостатический иммунодефицит») [8, 12, 14], что угнетает противоопухолевую защиту.

Поскольку длительность латентного периода между 1-й и последующей множественной опухолью составляет годы – от нескольких лет до 10–20, то это обусловливает многолетнюю диспансеризацию пролеченных больных с неоплазмой для ранней диагностики и лечения последовательно-множественных новообразований.

В связи с возражениями отдельных авторов (В.И. Канторович) [12] относительно взаимной обусловленности последовательно-множественных новообразований, разделённых многолетним периодом, следует указать на повышенный риск второй опухоли у пациентов с пролеченными малигнозными бластомами – в 1,3 раза выше, чем в популяции. Также у близких родственников больных с первично-множественными опухолями онкологическая заболеваемость в 2,5 раза выше, чем у остального населения. Описаны наблюдения с образованием 3–4 и более видов самостоятельных опухолей [1, 2]. Это свидетельствует в пользу наследственной предрасположенности к первично-множественным новообразований и исключает «случайность» множественных неоплазм. Феномен полинеоплазии можно рассматривать как единый типовой (цитопролиферативный) патологический процесс организма больных.



А Б

**РИС. 3.**
***МРТ больного Д. А*** – МРТ головного мозга в возрасте 45 лет – определяется отграниченное образование в глубине левой височной доли (стрелка); ***Б*** – МРТ печени в возрасте 65 лет (спустя пять лет после удаления рака толстой кишки) – множественные метастазы в печень (стрелки).

ЛИТЕРАТУРА

**1** Райхман Я.Г. Развитие канцерогенной ситуации в условиях научно-технической революции. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1999.

*Raihman Ja.G. Razvitie kantserogenoznoi situatsii v uslovijah nauchno-tehnicheskoi revolutsii. Rostov-na-Donu: Izdatelstvo Rostovskogo universiteta, 1999.*

**2.** Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009. № 10 (2). С. 117-123.

*Maximov S.Ja. Pervichno-mnozestvennie opuholi reproduktivnoi sistemi. Practicheskaya onkologija. 2009. № 10 (2). S. 117-123.*

**3.** Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.

*Chissov B.I., Trahtenberg A.H. Pervichno-mnozestvennie zlokachestvennie opuholi : rucovodstvo dljz vrachei. M.: Meditsina, 2000.*

**4.** Фёдоров В.Э., Барсуков В.Ю., Попова Т.Н. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований. Медицинский альманах. 2011. № 2. С. 157-160.

*Fedorov V.E., Barsukov V.Ju., Popova T.N. Osobennosti techenija I trudnosti diagnostiki mnozestvennih zlokachestvennih novoobrazovanii. Meditsinskii almanah. 2011. № 2. S. 157-160.*

**5.** Bhatia S., Cklar C. Second cancer in survivors of childhood. Nat. Rev. Cancer. 2002. № 2. P. 124-132.

**6.** Anisimov V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis // in Comprehensive Geriatric Oncology. Harwood Acad. Publishers. 1998. P. 157-178.

**7.** Дмитриев А.Б. и соавт. Проблемы лечения новообразований головного мозга у больных с первично-множественными опухолями. Росс. онкологический журнал. 2015. № 20 (6). С. 4-9.

*Dmitriev A.B. I soavt. Problemi lechenija novoobrazovanii golovnogo mozga u bolnih s pervichno-mnozestvennimi opuholjami. Ross. oncologicheskii zurnal. 2015. № 20 (6). S. 4-9.*

**8.** Кулева С.А., Колыгин Б.А. Вторые опухоли, возникающие после терапии злокачественных опухолей у детей. Вопросы онкологии. 2012. № 58 (5). С. 606-613.

*Kuleva S.A., Koligin D.A. Vtorie opuholi, voznikajushie posle terapii zlokachestvennih opuholei u detei. Voprosi oncologii. 2012. № 58 (5). S. 606-613.*

**9.** Ehsani S. et al. Anaplastic glioma after high-dose proton radiation for low grade scull base shondrosarcoma. Neurooncology. 2008. Vol. 88. № 3. P. 247-251.

**10.** Foss A., Andersen A., Nome O. et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's desease: influence of treatment, age and follow-up time. Ann. Oncology. 2002. № 13. P. 1786-1791.

**11.** Kohmura T. et al. Cyclin D1 and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasms of the hypopharynx and esophagus. Arch. Otolaryngol, Head-Neck surgery. 1999. № 125 (12). P. 1351-1354.

**12.** Коновалов А.Н и соавт. Опухоли центральной нервной системы // в кн.: Энциклопедия клинической онкологии / под ред. акад. М.И. Давыдова. М.: ООО РЛС, 2004. С. 537-580.

*Konovalov A.N. I soavt. Opuholi tsentralnoi nervnoi sistemi ll v kn.: Entsiclopedia klinicheskoi onkologii / pod red. M.I. Davidova. M.: OOO PLS, 2004. S. 537-580.*

**13.** Новик А.А., Камилова Р.А. Рак - болезнь генетической нестабильности. М.: Гедеон Рихтер АО, 2001. № 1. С. 8-20.

*Novik A.A., Kamilova R.A. Rak – bolezn geneticheskoi nestabilnosti. M.: Gedeon Rihter AO, 2001. S. 8-20.*

**14.** Привалов А.В., Важенин А.В. Первично-множественные злокачественные новообразования после комбинированного лечения. Российский онкологический журнал. 2004. № 2. С. 47-49.

*Privalov A.V., Vazenin A.V. Pervichno-mnozestvennie zlokachestvennie obrazovania posle kombinirovannogo lechenia. Ross. oncologicheskii zurnal. 2004. № 2. S. 47-49.*

**15.** Шардаков В.И., Мухачева М.В., Бейн Б.Н. Активационные маркеры иммунокомпетентных клеток у больных церебральными глиомами. Нейроиммунология. 2013. № 3-4. С. 37-41.

*Shardakov V.I, Muhacheva M.V., Beyn B.N. Aktivatsionnie markeri immunokompitentnih kletok u bolnih tserebralnimi gliomami. Neuroimmunologia. 2013. № 3-4. S. 37-41.*

УДК: 616.61-002.2-06:616.831-005

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.29

# ПРЕДИКТОРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**А.Е. Хрулев, В.Н. Григорьева, Е.Н. Соловьянова, Н.Ю. Линева,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Хрулев Алексей Евгеньевич*** *– e-mail: alexey_khrulev@mail.ru*

Дата поступления
31.01.2017

В статье представлены основные церебральные сосудистые расстройства, характерные для больных с хронической болезнью почек (ХБП). Приведены патогенетические механизмы перестройки церебрального сосудистого русла у больных с ХБП. Подробно разобраны основные предикторы церебральных сосудистых событий у больных с ХБП. Основываясь на последних национальных и международных рекомендациях, рассмотрены вопросы тактики ведения больных с ХБП.

**Ключевые слова:** церебральные сосудистые расстройства, ХБП, предикторы сердечно-сосудистых событий.

The cerebral vascular disorders of the patients with chronic kidney disease (CKD) are presented in the article. The main pathogenic mechanisms of damage to cerebral vessels in patients with CKD are given. The main predictors of cerebral vascular events in patients with CKD are discussed in detail. The issues of management of patients with CKD, based on recent national and international guidelines, are considered.

**Key words:** cerebral vascular disorders, CKD, predictors of cerebral vascular events.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек, персистирующих три и более месяца вне зависимости от нозологического диагноза [1]. Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани (протеинурию, изменения осадка мочи, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$, УЗИ-признаки, данные нефробиопсии). Концепция ХБП была предложена Национальным почечным фондом США еще в 2002 году. На сегодняшний день понятие ХБП и ее классификация получили мировое признание. В России также разработаны и внедрены в клиническую практику Национальные клинические рекомендации по ХБП.

Актуальность проблемы ХБП обусловлена высокой распространенностью ее в популяции, которая составляет по данным эпидемиологических исследований от 10 до 20% [2]. Большинство пациентов ХБП – это пациенты с вторичными нефропатиями в рамках сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, ожирения. Так, по данным ряда исследований, признаки повреждения почек выявляются у каждого десятого представителя общей популяции, в 16% случаев – у лиц трудоспособного возраста, в 36% – у лиц в возрасте старше 60 лет [3]. Наиболее частыми причинами ХБП среди первичных почечных заболеваний являются хронические гломерулонефриты, хронические пиелонефриты и интерстициальные нефриты.

Зачастую ХБП на ранних стадиях длительно протекает бессимптомно и диагностируется уже на этапе развития нефросклероза и терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). По данным Российского регистра, в настоящее время более 29 000 пациентов в нашей стране получают различные виды ЗПТ, гемодиализ, перитонеальный диализ или имеют трансплантированную почку. Вместе с тем известно, что снижение функции почек на начальных стадиях заболевания, еще задолго до ЗПТ, вызывает повышение сердечно-сосудистого риска, в результате чего пациенты погибают в додиализный период от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, убедительно доказано, что частота сердечно-сосудистых осложнений у уже находящихся на ЗПТ пациентов возрастает и в десятки раз превышает общепопуляционные показатели [3]. Так, по данным Национального почечного фонда США, частота неврологических расстройств у пациентов додиализных стадий составляет 65%, на ЗПТ она достигает 90%. Летальность от церебральных сосудистых событий у гемодиализных пациентов крайне высока и достигает 80–90% [4]. Наиболее грозными среди церебральных сосудистых событий являются ишемический и геморрагический инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия в сочетании с церебральной амилоидной ангиопатией и/или кальцифицирующей уремической артериолопатией. Основой высокого церебрального сосудистого риска больных ХБП в настоящее время считают выраженные функциональные и структурные сосудистые перестройки [5].

Таким образом, проблема раннего распознавания и коррекции предикторов церебральных сосудистых событий у пациентов с ХБП чрезвычайно актуальна в клинической практике. В настоящее время исследователи полагают, что ведущими среди них являются изменение СКФ и наличие/уровень альбуминурии, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и дислипидемия, гиперпаратиреоидизм и кальцифилаксия, гиперβ2-микроглобулинемия, гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

Известно, что одновременная оценка двух основных показателей – СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии – занимает центральное место не только в первичной диагностике стадий ХБП, но и в определении прогноза, контроля течения и/или темпов прогрессирования болезни на фоне терапии. Результаты изучения прогноза ХБП продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь СКФ и альбуминурии с сердечно-сосудистой смертностью [6]. В Европейском руководстве по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2012) пациентов со снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м$^2$ относят к высокому, а ниже

30 мл/мин/1,73 м$^2$ – к очень высокому сердечно-сосудистому риску. Всем лицам с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП (пожилой возраст, диабет, АГ, аутоиммунные болезни, хронические инфекции, лекарственная нефротоксичность, дислипидемия, курение, ожирение, ГГЦ) следует проводить регулярные обследования с определением СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии не реже одного раза в год.

Следующим и наиболее изученным фактором риска церебральных сосудистых нарушений у больных с ХБП является артериальная гипертензия (АГ). АГ встречается у 80–100% пациентов с ХБП [5]. Одной из основных составляющих АГ при ХБП является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящая к повышению общего периферического сопротивления сосудов, ухудшению почечного кровотока и прогрессированию нефросклероза [7]. Поэтому в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного антигипертензивного лечения при ХБП следует назначать иАПФ или БРА, если их применение не противопоказано [3]. Отсутствие адекватной коррекции АГ у больных ХБП приводит к ремоделированию сосудистой стенки, увеличению жесткости сосудистой стенки и необратимым изменениям в микроциркуляторном русле. Данный факт, по-видимому, и объясняет крайне высокий риск как ишемических, так и геморрагических церебральных событий у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией.

Согласно Национальным рекомендациям, целевыми уровнями АД у пациентов с ХБП следует считать: у больных с альбуминурией (менее 10 мг/г) – САД менее 140 и ДАД менее 90 мм рт. ст.; при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии – САД менее 130 и ДАД менее 80 мм рт. ст.; терапия АГ должна быть индивидуализирована, а снижения САД менее 120 мм рт. ст. следует избегать [3].

Вместе с тем, следует отметить, что по данным ряда исследований, у пациентов с ХБП на додиализных стадиях умеренно высокий уровень АД предпочтительней корригируемого нормального уровня АД [5]. В частности, в 2013 г. C.P. Kovesdy и соавт. опубликовали результаты обследования 651 тыс. пациентов с ХБП [8]. По данным этого исследования оказалось, что оптимальными цифрами давления у них нужно считать САД 130–159 мм рт. ст. Данный факт, по-видимому, требует дополнительных исследований и может быть связан с компенсаторным характером вторичной АГ почечных пациентов в ответ на тканевую гипоперфузию на фоне гипертонического церебрального ангиосклероза.

Другим фактором развития цереброваскулярных событий считается атеросклероз и дислипидемия. При ХБП присутствуют практически все основные факторы риска развития атеросклероза: снижение СКФ, длительно протекающая АГ, дислипопротеидемия, протеинурия, гиперпаратириоидизм, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе, использование иммуносупрессивной терапии, нутриционный статус. Сочетание этих факторов и циркуляция большого количества свободных радикалов способствуют накоплению в крови атерогенных фракций. Прогрессирование атерогенеза при ХБП повышает частоту развития инсультов и транзиторных ишемических атак, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, необратимых вазоокклюзирующих процессов, злокачественному атеросклерозу и потере эластических свойств сосудистого русла. В этой связи взрослым пациентам с впервые подтвержденной ХБП и тем, кто получает программный гемодиализ или после трансплантации почки, рекомендована оценка липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) (уровень доказательности 1С) [9]. Взрослым в возрасте старше 50 лет и СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$, не получающим ЗПТ, рекомендовано лечение статинами или комбинацией статинов с эзетимибом (уровень доказательности 1А). При этом в настоящее время рабочая группа Kidney Diseaese: Improving Global Outcomes, 2013, рекомендует пациентам с ХБП стратегию «назначил статины и забыл». Дальнейшее мониторирование липидного профиля или ЛПНП не требуется, если только результаты мониторирования не повлекут за собой изменений тактики ведения. Необходимо отметить, что пациенты с ХБП более подвержены риску побочных эффектов лекарств, возможно вследствие снижения их экскреции почками, распространенности полипрагмазии и тяжелого коморбидного фона, свойственных этой популяции. Поэтому пациентам с ХБП 4–5-й стадий в ряде случаев может быть рекомендовано снижение дозы статинов [9].

Вторичный гиперпаратиреоз и сосудистая кальцификация усугубляют развитие атеросклероза и также являются предикторами риска церебральных сосудистых расстройств у пациентов с ХБП. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой адаптивную реакцию на нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП и проявляется экстраренальными осложнениями – почечной остеодистрофией и внескелетной кальцификацией. Гиперфосфатемия и гиперкальциемия являются важными звеньями патогенеза сосудистой кальцификации у уремических пациентов. По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов выявляется в 40–92% случаев и значительно отягощает сердечно-сосудистый прогноз. Роль вторичного гиперпаратиреоидизма и его влияние на ремоделирование церебральных сосудов изучено недостаточно. При уремии различают два вида ремоделирования артерий – атеросклеротическое и артериосклеротическое, следовательно, различают интимальную/атеросклеротическую кальцификацию и кальцификацию средней оболочки эластичных артерий. В первом случая говорят о развитии атеросклероза и кальцифицирующей уремической артериолопатии, во втором – о склерозе Монкеберга, сопровождающемся минеральными отложениями по окружности эластических слоев медии сосуда [10]. Наличие и выраженность кальцификации сердечно-сосудистой системы являются достоверным предиктором заболеваемости и летальности среди пациентов с ХБП. Для выявления сосудистой кальцификации при ХБП 3–5-й стадий предлагается использовать рентгенографию брюшной полости в боковой проекции, а для выявления кальцификации клапанов сердца – эхокардиографию. Эти методы являются разумной альтернативой визуализации кальцификации при помощи КТ (уровень доказательности 2С). При этом пациентов с ХБП 3–5-й стадий с выявленной сосудистой кальцификацией следует относить к наиболее высокой группе сердечно-сосудистого риска (уровень доказательности 2А) [10].

Бета-2-микроглобулинемия (β2-М) и церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА). Повышение концентрации в сыворотке крови белка β2-М может приводить к развитию

церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА). В химическом отношении β2-М представляет собой полипептид с молекулярной массой 11800 Д, состоящий из 100 аминокислот [11]. Молекула β2-М в норме синтезируется в лимфоцитах и макрофагах человека и элиминируется через гломерулярный фильтр почек. Однако при развитии ХБП и снижении функции почек концентрация β2-М может увеличиваться, создаются условия для отложения β2-М в периферических тканях и сосудистом русле. В случае отложения амилоида в небольших по калибру артериях, артериолах, капиллярах и венулах головного мозга говорят о развитии ЦАА. ЦАА может являться причиной первичных нетравматических церебральных кровоизлияний у больных ХБП, что, вероятно, может объяснять тот факт, что частота встречаемости церебральных геморрагических событий в популяции пациентов ХБП как на додиализных стадиях, так и на стадии ЗПТ значительно выше общей популяции [11].

Еще одним возможным предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза при ХБП является повышение концентрации гомоцистеина (ГЦ) крови и формирование ГГЦ. ГЦ – естественный метаболит незаменимой аминокислоты метионина. Метильные группы аминокислоты метионина необходимы для превращения биологически активных веществ в реакциях превращения: норадреналина в адреналин, гуанидинацетата в креатинин, N-ацетил-5-окситриптамина в мелатонин, фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин и во многих других процессах. В результате потери метильной группы метионин превращается в ГЦ, и, если в клетках нарушены механизмы его реметилирования, ГЦ накапливается сначала в клетках, а затем выходит в кровоток, оказывая системное повреждающее действие [12]. Основными причинами данного нарушения считаются генетические дефекты ферментов фолатного цикла (ФЦ), дефицит фолиевой кислоты (ФК), витаминов В6 и В12.

ГГЦ в клинической практике называется длительное присутствие ГЦ в кровотоке в повышенных концентрациях (свыше 15 мкг/л) [12, 13]. Данное патологическое явление чревато развитием множества системных патологических эффектов, в том числе развитием нефропатии, ХБП и сердечно-сосудистых событий. Высокая частота сердечно-сосудистых событий при ГГЦ обусловлена способностью ГЦ в повышенной концентрации оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, а также вызывать нарушения в системе свертывания крови. Кроме повреждения сосудистого русла, при ГГЦ создаются условия для повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата почек и интерстициальной ткани. Более 99,5% ГЦ, вышедшего в системный кровоток, реабсорбируется и подвергается превращению в клетках канальцев почек [12], что при повышенном содержании ГЦ в организме приводит к развитию и прогрессированию нефропатии.

Своевременная диагностика ГГЦ позволяет успешно проводить патогенетическую терапию нарушений ФЦ с использованием пролонгированных курсов высокими дозами ФК (не менее 5 мг/сут).

**Заключение**

Актуальность проблемы выявления предикторов риска церебральных сосудистых событий у пациентов ХБП очень высока. Частота неврологических расстройств у пациентов на додиализных стадиях ХБП составляет 65% и достигает 90% у пациентов, находящихся на ЗПТ. К церебральным сосудистым расстройствам данной категории пациентов относятся ишемический и геморрагический инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия в сочетании с церебральной амилоидной ангиопатией и/или кальцифицирующей уремической артериолопатией.

К предикторам церебральных сосудистых расстройств у пациентов с ХБП относят снижение СКФ и альбуминурию, АГ, атеросклероз и дислипидемию, гиперпаратиреоидизм и кальцифилаксию, гиперβ2-микроглобулинемию и развитие ЦАА, ГГЦ.

Каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови пациентов, относящихся к группе риска развития ХБП, на додиализных стадиях заболевания должно сопровождаться расчетом СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии (не реже 1 раза в год). Необходимо своевременно выявлять и корректировать АГ у больных ХБП. В качестве препаратов первой линии антигипертензивного лечения у больных ХБП следует назначать иАПФ или БРА, если их применение не противопоказано. Также взрослым пациентам с впервые подтвержденной ХБП рекомендована оценка липидного профиля с последующим назначением статинов или комбинации статинов с эзетимибом. Особое внимание у пациентов с ХБП 3–5-й стадий уделяется раннему выявлению сосудистой кальцификации. Данный вид поражения сосудов позволяет выделить пациентов с ХБП с наиболее высоким сердечно-сосудистым риском. Необходимо также помнить о возможности нарушения обмена специфического белка β2-М, риске развития ЦАА, которые, по-видимому, являются причинами увеличения частоты первичных нетравматических церебральных кровоизлияний у пациентов ХБП. Своевременная диагностика ГГЦ позволяет успешно проводить патогенетическую терапию нарушений ФЦ у больных ХБП с использованием пролонгированных курсов высокими дозами ФК.

Таким образом, знание предикторов церебральных сосудистых событий у пациентов с ХБП, совершенствование методов их выявления и своевременная коррекция будут способствовать улучшению качества лечения и снижению общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов с ХБП. Привлечение внимания специалистов к необходимости мониторинга СКФ у пациентов с церебральными сосудистыми расстройствами необходимо для более раннего выявления снижения функции почек у неврологических пациентов и положительного влияния на клинический прогноз данной категории пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Amer. J. Kidney Dis. 2002. № 39 (2). P. 5-266.

**2.** Clase C., Garg. A., Kiberd B. Prevalence of low glomerular filtration rate in non-diabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Am. Soc. Nephrol. 2002. № 13 (5). P. 1338-1349.

**3.** Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Издательство «Левша», 2012.

*Nacional'nye recomendacii. Hronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. SPb.: «Levsha» Publ, 2012.*

**4.** European Renal Association (ERA-EDTA) Registry. Nephron. 2001. P. 54.

**5.** Volker W., Lin T., Sudtida S. et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney International. 2010. № 77. P. 1098-1106.

**6.** Seliger S.L., Gillen D.L., Longstreth W.T. et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2003. № 64. P. 603-609.

**7.** Николаев А.Ю. Особенности диализной гипертонии. Нефрология. 2000. № 1 (4). С. 95-97.

*Nikolaev A.Yu. Osobennosti dializnoy gipertonii. Nephrologiya. 2000. № 1 (4). S. 95-97.*

**8.** Kovesdy C.P., Bleyer A.J., Molnar M.Z. et al. Blood pressure and mortality in US veterans with chronic kidney disease: a cohort study. Annals of internal medicine. 2013. № 4 (159). P. 233-242.

**9.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease Kidney. International supplements. 2013. Vol. 3. issue 3.

**10.** KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Nephrology and dialysis. 2011. Vol. 13. № 1. P. 8-12.

**11.** Ochiai H., Uezono S., Kawano H. Factors affecting outcome of intracerebral hemorrhage in patients undergoing chronic hemodialysis. Ren.Fail. 2010. № 8 (32). P. 923.

1**2.** Ефимов В.С., Озолиня Л.А., Кашежева А.З. и др. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 80 с.

*Ephimov V.S., Ozolinya L.A., Kashezheva A.Z. et al. Heperhomocysteinemia v klinicheskoy praktike: rukovodstvo. M.: HEOTAR-Media Publ., 2013. 80 s.*

**13.** Жиляева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 1. С. 88-94.

*Zhilyaeva T.V. Narusheniya obmena folatov v svete dysontogeneticheskoy hypotezy etiologii shizophrenii. Social'naya i klinicheskaya psykhiatriya. 2012. T. 22. № 1. S. 88-94.*

УДК: 616.853:542.231.2

Код специальности ВАК: 14.01.11

# СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР)

**Б.Н. Бейн[1], К.Б. Якушев[2],**
[1]ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»,
[2]Лечебно-диагностический Центр МИБС, г. Киров

***Бейн Борис Николаевич*** *– e-mail: beyn@rambler.ru*

Дата поступления
02.03.2017

На основании данных литературы и собственных исследований рассматриваются различные формы симптоматической эпилепсии сосудистого генеза. Использованы клинические и МРТ-критерии, которые позволили выделить особенности симптоматической эпилепсии в зависимости от патоморфологического субстрата в головном мозге. К ним относятся возраст дебюта, локализация поражения мозга, характер эпилептических приступов, ассоциированные клинические симптомы, сосудистые церебральные осложнения. Показаны возможности хирургического воздействия на эпилептогенный органический очаг, помимо симптоматической противоэпилептической терапии. Наличие длительного периода созревания эпилептической системы повышает значение МРТ-диагностики, способной идентифицировать патоморфологический очаг в латентной стадии – до манифестации вазогенной симптоматической эпилепсии и сосудистых осложнений в головном мозге.

**Ключевые слова:** эпилепсия симптоматическая, сосудистая патология мозга, МРТ.

On the basis of literature data and own research deals with various forms of symptomatic epilepsy of vascular origin. Used clinical and MRI criteria, which allowed to identify the features of symptomatic epilepsy, depending on the pathomorphological substrate in the brain. These include the age of the onset, localization of the brain lesion, the form of epileptic seizures associated with clinical symptoms, cerebral vascular complications. Demonstrated the possibilities of surgical destruction of epileptogenic organic lesion, in addition to symptomatic antiepileptic therapy. The presence of a long period of maturation of the epileptic system increases the value of MRI diagnostics capable of identifying the pathological lesion in the latent stage – before demonstrations vasogenic symptomatic epilepsy and vascular complications in the brain.

**Key words:** epilepsy symptomatic, vessel's pathology of brain, MRI.

## Введение

Известно, что в возникновении эпилепсии ведущими факторами являются наследственная предрасположенность, перинатальная патология и приобретённые болезни и «вредности». Под «симптоматической эпилепсией» (СЭ) предполагается ведущее участие органического поражения мозга вследствие перенесенного церебрального заболевания, вызвавшего структурно-функциональную перестройку определённой зоны головного мозга, с эпилептизацией нервных клеток [1–3]. Нередко у подобных больных имеет место моносимптомное течение эпилептических припадков, преимущественно, очагового характера [1–2]. Диагноз «симптоматическая эпилепсия» у пациентов устанавливается при исключении активно текущего органического заболевания, сопровождающегося эпилептическими приступами. При этом существенное значение имеет анализ МРТ головного мозга [4–5].

Среди различной типовой патологии церебральной коры – пороки развития, опухоли, рубцовые изменения, дегенерации и другие – частыми являются наблюдения сосудистой патологии головного мозга как причины СЭ [1, 5–6]. В литературе подобные взаимоотношения рассматриваются для каждого вида сосудистого поражения отдельно [5, 7].

В настоящем обзоре нами проводится сравнительная характеристика различных форм органической васкулярной патологии у больных с СЭ.

**Цель исследования:** уточнение характеристик сосудистой патологии головного мозга, ответственной за эпилептические припадки у больных с СЭ.

Эпилептические припадки при сосудистой патологии головного мозга.

С помощью МРТ и МРТ-ангиографии у 117 пациентов с СЭ установлена разнородная вазогенная структурная патология головного мозга (таблица). Сочетанная оценка клинических характеристик эпилептического синдрома, данных неврологического статуса, картины ЭЭГ биопотенциалов и варианта МРТ-находок позволила установить патогенетическую связь локализованных патоморфологических изменений мозгового вещества с эпилептическим синдромом и их взаимные особенности.

Рассмотрим особенности СЭ при отдельных формах сосудистой причинной патологии у обследованных пациентов и с учётом данных литературы.

Артериовенозная мальформация (АВМ). Наряду с гистологически хорошо дифференцированными артериями и венами имеют место конгломераты изменённых сосудов разного калибра, в стенках которых содержится избыток гиалина (вещество типа амилоида). Вокруг гемангиомы всегда обнаруживается паренхиматозная дегенерация окружающей мозговой ткани, нередко с включениями гемосидерина. Арахноидальная оболочка в зоне поверхностных ангиом имеет белесоватый вид и уплощена [8].

На рис. 1 показана типичная МРТ-характеристика артериовенозной гемангиомы. Видно (рис. 1А), что АВМ включает аномальную сеть артерий, запитанную из многих источников (ветвей обеих сонных и нередко и задних мозговых артерий), переходящую в патологический клубок более мелких артериальных стволов и непосредственно продолжающуюся в венозное русло [5]. Венозные стволы растянуты из-за напора артериальной крови; цвет их приобретает красноватый оттенок. Даже при физиологическом повышении АД растяжение вен может приводить к их разрыву и к повторным внутримозговым кровоизлияниям (рис. 1Б). Так как при АВМ отсутствует капиллярная сеть, то возникает облегчённый сброс крови из артерий в вены, формируется патологический шунт, обладающий присасыванием крови из мозгового русла в мальформацию. Это может усугублять кровоснабжение собственного мозгового вещества с возникновением гипоксии из-за «обкрадывания» артериальной крови у мозга. «Обеднение» заполнения собственных мозговых артерий и, напротив, гипертрофия приводящих сосудов мальформации видны на МРТ-ангиограмме (рис. 1А).

**ТАБЛИЦА.**

***Признаки дифференциации симптоматической эпилепсии сосудистого генеза***

| Вид сосудистого поражения головного мозга | Число наблюдений | Этиология и способствующие факторы | Дебют клиники (лет) | Локализация поражения | Клиническая картина | Эпилептические припадки |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Артериовенозная мальформация (АВМ) | 7 | Врождённый порок развития сосудов мозга | 20-30 | Вещество полушария мозга | Головные шум и боль, снижение психики | Генерализованные судорожные припадки |
| Кавернозная ангиома (КА) | 11 | Врождённый микродефект развития сосудов | 10-30 | Бассейн СМА (лоб-висок) - внутримозговая гематома | При разрыве КА клиника внутримозговой гематомы | Моносимптомные очаговые припадки |
| Мешотчатая артериальная аневризма (МАА) | 16 | Порок эластической мембраны в стенке мозговой артерии в области бифуркации. Подъёмы АД при стрессах, нагрузках | 20-40 | Заполнение кровью субарахноидального пространства головного мозга | При разрыве МАА - жизнеопасная клиника субарахноидального геморража | Эпилептическая реакция (статус) при разрыве МАА |
| Ангиоматоз Гиппель-Линдау | 4 | Генетическая мутация - блокада синтеза супрессора фактора эндотелия сосудов | 15-30 | Припадки при полушарной локализации ангиомы | Триада: растущие ангиомы мозга, глаз, внутренних органов | Прогрессирующий рост сосудистой опухоли, подавление припадков |
| Энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера | 2 | Генетическая мальформация экто- и мезодермальных элементов – плоские ангиомы кожи и мозга | 5-10 | Ангиома лица и мозга (теменная и затылочная доли) | Триада - ангиома лица, эпилепсия, глаукома | Прогрессирующее течение эпилепсии, отставание в развитии |
| ОНМК геморрагический (ГИ) | 13 | АГ, амилоидоз, гиалиноз артерий мозга. Кризы АГ, стресс | 45-50 | Кровоизлияние в бассейне мозговой артерии | В остром периоде - эпилептическая реакция на геморрагию или эмболия мозговых сосудов | В восстановительном периоде на 1-2-м году после инсульта - рецидивирующие припадки |
| ОНМК ишемический (ИИ) | 14 | Атеросклероз, СД, внемозговые эмболы из сердца и сосудов | 60-65 | Полушарный очаг инфаркта мозга и зоны пенумбры | | |
| Кардиогенные (вазоаноксические) нетромботические инсульты | 8 | Кардиосклероз, инфаркт миокарда. Нарушения кардиоритма | 50-70 | Сбой ритма сердца - «нищенское» кровоснабжение мозга | Эпилептическая реакция на гипоксию | Повторные приступы типа Морганьи-Эдемс-Стокса |
| Хроническая ишемия мозга (ХИМ) | 32 | ЦВЗ, атрофия мозга. Функциональные перегрузки, стресс | 65-70 | Диффузное поражение белого и серого вещества | Прогрессирующая симптоматика ЦНС, деменция | Парциальные и вторично генерализованные припадки |

***Примечание:*** *АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; СМА – средняя мозговая артерия; ЦВЗ – церебро-васкулярные заболевания.*

При геморрагиях пропитывание перифокальной мозговой ткани продуктами деградации гематом – гемосидерином – является ирритативным фактором для нервных клеток. В итоге возникает многофакторное нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся в том числе эпилептическими припадками, чаще парциального характера.

Усиленное присасывание крови к артериовенозному шунту способствует «росту» мальформации – за счёт объёма сосудистого клубка, увеличения числа питающих сосудов, набухания венозных стволов и переполнения синусов, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и к мозговому отёку смешанной этиологии (венозная энцефалопатия, «прозрачность» гематоэнцефалического барьера, гипоксия и другие).

Возможны различные клинические синдромы АВМ. Это «псевдотуморозный» вариант с хронической головной болью, снижением когнитивных функций, застойными явлениями на глазном дне, шумом в голове пульсирующего характера, головокружением. «Сосудистый» тип течения характеризуется повторными паренхиматозно-субарахноидальными кровотечениями из АВМ. «Эпилептический» моносимптом при небольших размерах АВМ. Он отражает более локальный характер течения заболевания, с перифокальным эпилептогенным влиянием на мозговую ткань (гипоксия, ограниченная дегенерация клеток и волокон).

Для адекватной терапии требуется нейровизуализация головного мозга и верификация АВМ. Оцениваются возможности её непосредственного лечения: эндоваскулярное введение в мальформацию тромбирующих средств с выключением артериовенозного шунта, прямое открытое иссечение мальформации (при небольшом её объёме) или радиохирургия (гамма-нож) с последующим сморщиванием и запустеванием клубка сосудов мозга [5]. Антиэпилептические средства переходят в разряд симптоматических.

Кавернозные ангиомы (КА) – одна из наиболее частых причин массивных кровоизлияний в вещество головного мозга у лиц молодого возраста. «Кавернома» представляет собой дисэмбриоплазию небольших размеров, связанную с отщеплением пролиферирующих ангиобластических элементов [5,7]. При этом формируется конгломерат из тонкостенных уродливых сосудов, имеющих расширенный просвет и иногда сообщающихся между собой синусоидами. Локализация кавернозных гемангиом чаще связана с бассейном средней мозговой артерии, расположены они в глубине полушария (рис. 2–3). Гемангиомы бывают одиночные и множественные (ангиоматоз).

Клиническая картина КА проявляется локальной неврологической симптоматикой – чаще в виде парциальных эпилептических припадков. Это симптомы раздражения височной или лобной доли (обонятельные, слуховые, вегетативные ауры, иллюзорные галлюцинации, а также сложные парциальные припадки – автоматизмы и реже вторично генерализованные судорожные пароксизмы. Мелкие одиночные «каверномы» могут протекать латентно до момента кровоизлияний, они могут быть небольшого объёма по периферии ангиомы или же достигать массивной величины в виде жизнеопасной внутримозговой гематомы.

В диагностике подобных пациентов используют нейровизуализацию (рис. 2 –3), которая в качестве «находки»

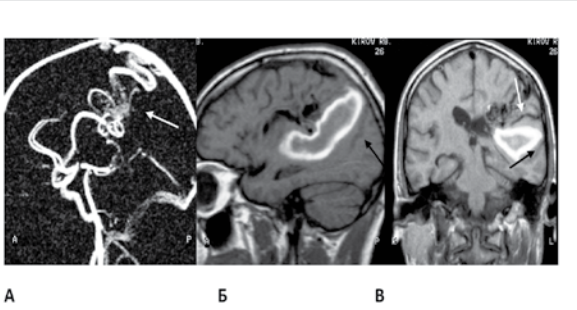



**РИС. 1.**
***МРТ пациента с артериовенозной мальформацией левой теменной области (белая стрелка), протекающей с эпилептическими припадками. Осложнение – массивное кровоизлияние в левое полушарие (черная стрелка). А – МР-ангиография АВМ; Б и В – МРТ головного мозга (Т1 SE)в сагиттальной и коронарной проекциях.***

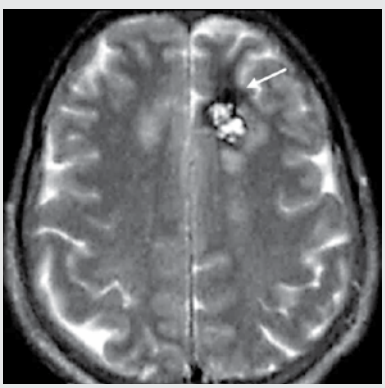


**РИС. 2.**
***МРТ пациента с кавернозной ангиомой левой лобной области (стрелка) с повторными эпилептическими припадками. Перифокальные участки низкого сигнала на Т2ВИ за счет отложений гемосидерина (стрелка).***

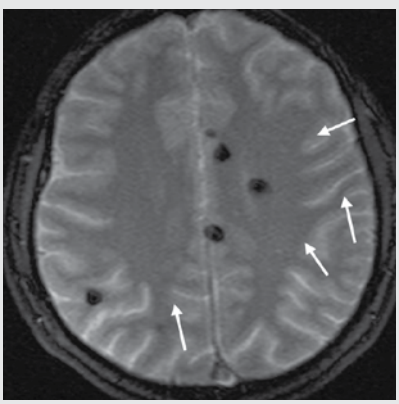


**РИС. 3.**
***МРТ пациента с множественными кавернозными ангиомами головного мозга (стрелки). Перикавернозные участки низкого сигнала на Т2*ВИ в обоих полушариях мозга (стрелки).***

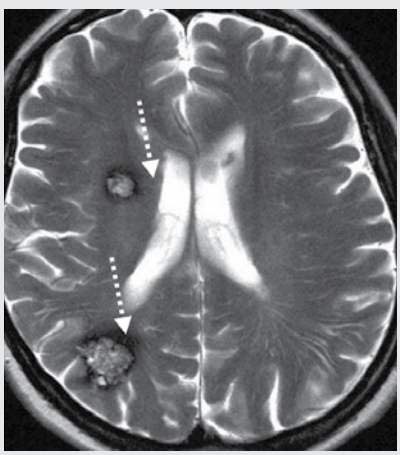


**РИС. 4.**
***МРТ (Т2 TSE tra). Множественные гемангиомы головного мозга при болезни Гиппель-Линдау.***

идентифицирует мальформацию у больных с изолированными эпилептическими припадками. У молодых лиц с внезапной геморрагией мозга при поиске источника кровоизлияния МРТ проводится по экстренным показаниям.

При разрыве каверномы с образованием массивной гематомы в мозге проводится экстренная эвакуация излившейся крови и одновременно удаление КА. Плановое вмешательство применяют у пациентов с плохо курабельными эпилептическими припадками: при этом выполняется резекция самой мальформации и перифокальной эпилептогенной коры мозга [2]. Мелкие каверномы разрушают гамма-ножом через покровы головы, используя концентрированный пучок γ-лучей [5].

Мешотчатые артериальные аневризмы (МАА) головного мозга возникают из врождённого дефекта внутренней эластической мембраны стенки артерии – обычно в месте бифуркации мозговой артерии. Под влиянием колебаний АД происходит многолетнее выпячивание ослабленной сосудистой стенки, с образованием тонкостенного шаровидного образования (рис. 4–5).

Ускорению формирования МАА способствует артериальная гипертония, особенно с кризовым течением. Первое кровоизлияние из МАА чаще происходит в интервале 30–50 лет. Так как МАА связана с магистральными сосудами и их ветвями 1-го порядка, проходящих под паутинной оболочкой на основании головного мозга и вдоль крупных гемисферных щелей, то при её разрыве кровь под большим давлением заполняет субарахноидальные пространства, вытесняя ликвор и тампонируя подоболочечные цистерны, камеры и ячеи.

Начальный период образования мешотчатой аневризмы протекает латентно и может случайно идентифицироваться при выполнении МРТ головного мозга по другому поводу. Клиническая картина внезапного разрыва аневризматического мешка и субарахноидального кровоизлияния хорошо известна. Диагностика субарахноидального кровоизлияния, кроме бурной клинической картины, дополняется исследованием цереброспинальной жидкости, которая содержит примесь крови. Компьютерная томография хорошо идентифицирует кровь в подпаутинном пространстве, тогда как источник геморрагии и его топика уточняются МРТ-ангиографией (рис. 4).

При субарахноидальном кровоизлиянии возникает отёк головного мозга, происходит спазм сосудов pia mater, что может вызвать эпилептические припадки и даже эпилептический статус, что усугубляет гипоксию мозга и общее состояние пациентов. Эти судорожные приступы расцениваются как эпилептическая реакция на сосудистую катастрофу.

При разрыве аневризмы хирургическое лечение заключается в наложении клипс на шейку аневризмы. Также используется эндоваскулярное тромбирование аневризмы – эмболизация её спиралями для побуждения тромбирования полости мешка [5, 7]. При случайном выявлении МАА на МРТ оценивают возраст пациентов, размер, форму и стабильность МАА. Целесообразно профилактическое выключение МАА из кровообращения, в связи с высоким риском её разрыва даже при физиологических повышениях АД [5].

Гемангиоматоз головного мозга может быть составной частью некоторых наследственных синдромов, при которых имеет место мутация генов, связанных с нарушениями преимущественно пролиферативных процессов в нервной системе и коже [3, 7]. Симптомы факоматоза (phacomatosis: phacos – пятно, oma – новообразование) включают разнообразные кожные пятна, нарушения пигментации, папилломы, фибромы, ангиомы, ангиоретикулёмы, сочетающиеся с разнообразными неврологическими, глазными и соматическими нарушениями.

Гемангиоматоз цереброретиновисцеральный Гиппель–Линдау проявляется преимущественно гемангиомой мозга, глаз и внутренних органов. Представляет аутосомно-доминантное заболевание с полной пенетрантностью.

Ген болезни Гиппель–Линдау локализуется в 3-й хромосоме и контролирует специфический протеин (супрессор), который сдерживает пролиферацию фактора роста эндотелия сосудов [7].

Клинические проявления обычно возникают между 15 и 50 годами. Неврологическая симптоматика может быть разнообразной в связи с возможным поражением полушарий большого мозга, ствола и чаще мозжечка. Характерна триада: ангиомы сетчатки, головного мозга, поликистоз внутренних органов или ангиоретикулёмы почек (рис. 6).

При наличии эпилептических припадков парциального характера, соответствующих топике ангиомы, можно думать о причинной взаимозависимости органического поражения и симптоматической эпилепсии. Клиническое совпадение следует подтвердить объективной регистрацией эпилептических разрядов на ЭЭГ в той же зоне.

Лечение эпилептического синдрома включает применение противоэпилептических средств и хирургического удаления гемангиобластом, которые представляют доброкачественную сосудистую опухоль, иногда осложняющуюся кровоизлияниями в вещество новообразования и перифокально [2].

Энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге-Вебера представляет мальформацию мезодермальных (ангиомы) и эктодермальных (кожа) элементов головы. Заболевание встречается спорадически или носит семейный характер.

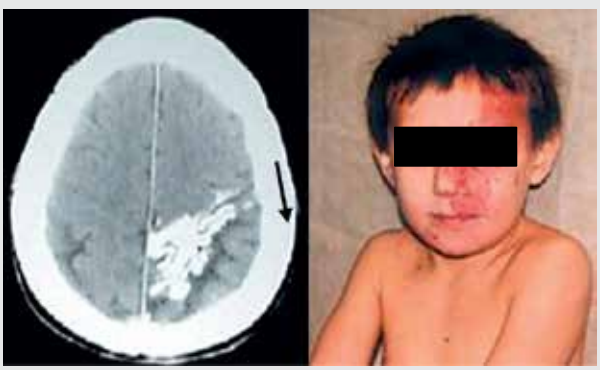


**РИС. 5.**
***КТ и фото пациента с энцефалотригеминальным ангиоматозом Штурге–Вебера. А – КТ. В левой теменной области в проекции оболочек и коры мозга определяется обширное обызвествление (стрелка). Б – фото мальчика с красным пятном («пламенный» ангиоматоз) на левой половине лица.***

Характерна триада: «пламенный» невус лица, эпилептические припадки, глаукома.

При этом имеется врождённое крупное сосудистое пятно (nevus) на одной половине лица в зоне иннервации ветвей тройничного нерва (рис. 7Б). Крупные плоские ангиомы красно-вишнёвого цвета на лице могут также распространяться на кожу волосистой части головы и шеи. Наружные изменения ассоциируются с ангиоматозом ЦНС, локализованы в теменно-затылочной области мозга – в оболочках мозга и конвекситальной коре (рис. 7А). Имеются очаги корковой атрофии с участками обызвествления.

Неврологически у пациентов возможна задержка умственного развития, гемипарез, отставание развития паретичных конечностей (гипотрофия), а также гомонимная гемианопсия и гидрофтальм. Клиника дополняется данными КТ и МРТ головного мозга с идентификацией ветвистой ангиомы корково-оболочечной локализации, наряду с очагами атрофии коры, кальцинацией, расширением желудочков и подоболочечных пространств.

В лечении комбинируют назначение антиконвульсантов и хирургическое удаление эпилептогенной коры вокруг гемангиомы. В случае кровоизлияния из ангиомы – производят эвакуацию излившейся крови и коагуляцию патологических сосудов мальформации [2].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) встречаются в популяции с высокой частотой в возрасте после 50–60 лет. Сосудистые катастрофы являются следствием разнообразных цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В результата инсульта повреждается значительный участок головного мозга со стойким неврологическим дефицитом. Вместе с тем наблюдаются и симптомы раздражения церебральной коры, проявляющиеся эпилептическими припадками. Изучения последних десятилетий показали, что второй пик частоты эпилепсий связан именно с постинсультной симптоматической эпилепсией в пожилом возрасте [11].

Наиболее часто эпилептические пароксизмы встречаются при кровоизлияниях в вещество больших полушарий (рис. 8) и при эмболиях сосудов головного мозга (рис. 9). Эти виды инсультов связаны с быстрым нарастанием гипоксии и ишемии, отёка мозга, процессами эксайтотоксичности, оксидантного стресса и апоптоза. В последующем рассасывание гематомы в головном мозге приводит к нарушению проницаемости ГЭБ и геморрагическому пропитыванию. Указанные явления могут приводить к повышению возбудимости нейронов, равно как и к ослаблению тормозных физиологических механизмов, в норме препятствующих гиперактивности мозга. Возникающие в остром периоде мозгового инсульта эпилептические припадки большинство авторов расценивают как эпилептическую реакцию на острую ишемию мозга. Пароксизмы имеют генерализованный характер судорог, могут быть стволовые приступы децеребрационной ригидности и горметонии, а также длительный эпилептический статус. Приступы отягощают состояние пациентов и требуют немедленного купирования инъекционными средствами.

В восстановительном периоде – на протяжении 1–2 лет – эпилептические пароксизмы носят рецидивный характер и обычно связаны с формированием в зоне повреждения головного мозга генератора эпилептической активности. Причиной этого являются продолжающиеся оксидативный стресс и апоптоз, деафферентация и атрофия корковых нейронов и их связей, распад ассоциативных и комиссуральных систем, дизонтогенез сенсомоторных систем [8]. Эпилептизация мозга подтверждается появлением в ЭЭГ эпилептиформных разрядов [9–10].

При сбоях сердечной деятельности (блокада сердца, пароксизмальная тахикардия или внезапная брадикардия синусового ритма, мерцание желудочков) характер эпилептической реакции отличается особой тяжестью. Приступ начинается с внезапной утраты сознания, падения и развития судорог, сходных по клинической картине с grand mal. В тяжёлых случаях может возникнуть недержание

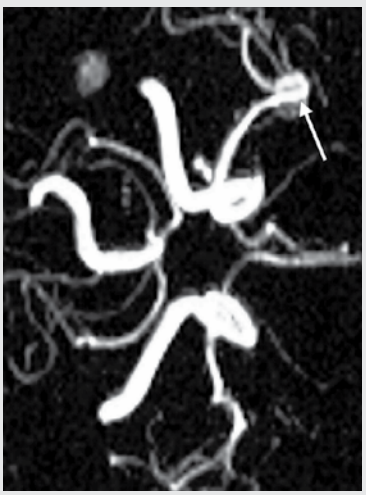


**РИС. 6.**
***МР-ангиография. Мешотчатая аневризма правой средней мозговой артерии (стрелка).***

**РИС. 7.**
***КТ-ангиография. 3D реконструкция аневризмы средней мозговой артерии. Стрелками показаны ветви СМА и истончённые локусы стенки аневризмы, угрожаемые разрывом и кровотечением.***

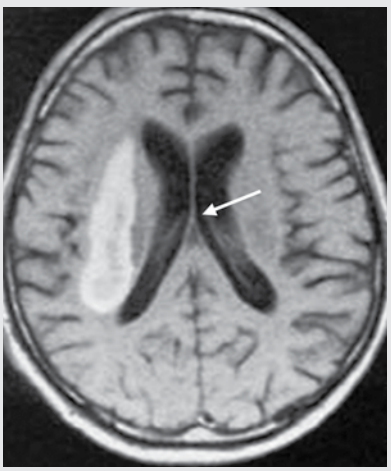


**РИС. 8.**
***МРТ (Т1 SE tra). Подострый период геморрагического инсульта. Латеральная гематома правого полушария головного мозга (стрелка).***

мочи и кала. Возникновение подобных эпилептических приступов у лиц пожилого возраста требует прежде всего исключения «нетромботической ишемии» мозга, связанной с патологией насосной функции сердца. Применение (одно- или поли-) суточного мониторинга ЭКГ, запись ЭКГ с чреспищеводной стимуляцией миокарда, ультразвукового обследования миокарда и других методик позволяют идентифицировать характер сбоя сердечной деятельности и участие сердца в развитии эпизодической гипоксии головного мозга [6, 9].

В лечении постинсультной эпилепсии используют пероральные антиконвульсанты, а также назначают средства, предупреждающие повторную ишемию, вазоактивные препараты и антиоксиданты. Для профилактики геморрагий значимыми являются контроль АД и поддержание его на нормализованном уровне. Патология «малого сердечного выброса» составляет компетенцию кардиолога. По показаниям имплантируется кардиостимулятор.

Хроническая ишемия (ХИМ) и динамические гипоксии мозга. ХИМ объединяет состояния с перманентным пониженным кровотоком головного мозга (например, при атеросклеротическом стенозе магистральных артерий мозга), а также с повторными эпизодами преходящей ишемии, например, при рецидивирующей эмболии сосудов мозга или при пароксизмальном нарушении ритма сердца (рис. 10).

ХИМ завершается патологической перестройкой вещества мозга – очажками микроинфарктов, явлениями лейкоареоза (т. е. «разряжения плотности белого вещества»), «пересечением» внутримозговых связей и нервных сетей, уменьшением массы мозга, а также эксайтотоксичностью, оксидантным стрессом, дисбалансом процессов апоптоза и пролиферации стволовых клеток (рис. 10). В этих случаях возникают временные дисфункции отдельных участков или всего мозга, с явлениями выпадения функций и/или с симптомами раздражения – эпилептическими припадками [11].

Кроме органических причин усугубления мозгового кровообращения, возникают и динамические предпосылки, обусловленные нарушением гомеостатической функции головного мозга. При наличии патологии сердечно-сосудистой системы возникает несостоятельность механизма приспособления кровообращения к различным видам жизнедеятельности человека [11]. В качестве примера неблагоприятной роли рутинной перестройки сосудистого тонуса использована проба с гипервентиляцией у больных с цереброваскулярной патологией. С помощью МРТ показано избыточное сужение просвета мозговых сосудов в ответ на выведение углекислоты (CO2) при углублении дыхания (рис. 11)).

Таким образом, при развитии ХИМ у пациентов неадекватность вегетативной дисрегуляции и структурный патоморфоз сосудов и сердца могут вызывать декомпенсацию кровообращения даже при незначительных рутинных нагрузках, волнении. Снижение доставки кислорода и глюкозы к мозгу может легко провоцировать избыточную активацию нервных клеток и центров и создавать условия для их эпилептизации. Эпилептические припадки у пожилых лиц на фоне соматического неблагополучия и преходящих нарушений мозгового кровообращения чаще имеют характер сложных парциальных припадков – автоматизмов с частичным сужением сознания. Эти приступы протекают с явлениями общего цианоза, подскока АД, нарушения сердечного ритма и другими событиями. Реже бывают абортивные судорожные приступы.

Использование МРТ головного мозга до и после транзиторных ишемических атак (ТИА) выявило отсроченный патоморфологический «хвост» в головном мозге. Патологические нарушения включали очажки изменённого сигнала, микрогеморрагии, перифокальный или распространённый отёк вещества мозга и другие изменения, которые через несколько часов или дней регрессировали с полным восстановлением рисунка сигнала мозга и его функции (рис. 12).

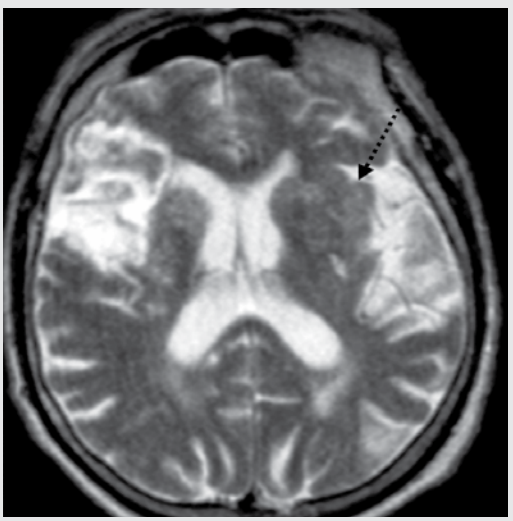


**РИС. 9.**
***МРТ (T2 TSE tra). Множественные эмболии в сонные артерии кардиогенного генеза. Ишемические очаги в лобно-височных областях с обеих сторон (стрелки).***

**РИС. 10.**
***МРТ (T2 TSE tra) больной с хронической ишемией мозга 2-й стадии, с редкими эпилептическими припадками. Истончение корковых извилин, множественные гиперинтенсивные очаги в белом веществе (стрелки), лейкоареоз, умеренная внутренняя гидроцефалия.***

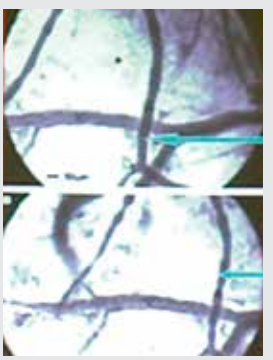


**РИС. 11.**
***Сужение мозговых сосудов (стрелки). А - до и Б - после 3-минутной гипервентиляции у больного с цереброваскулярной недостаточностью. Чрезмерные реакции сердечно-сосудистой системы указывают на дезадаптацию вегетативной системы, нестабильность.***

Подобные изменения были описаны нами у больных после grand mal в 1990 году [4]. Позднее эти же патоморфологические явления в мозге наблюдались после артериальных кризов, затяжных приступов мигрени [6]. В 1996 г. J. Hinchey обозначил эти неспецифические структурные явления как «синдром задней обратимой энцефалопатии» – универсальный исход разнообразных острых поражений мозга: при почечной интоксикации (гломерулонефрит), лекарственном гепаторенальном синдроме, осложнениях при приёме иммуносупрессантов и введении больших доз кортикостероидов, при эклампсии [12]. Через несколько дней (недель) как структурные нарушения, так и неврологические расстройства полностью регрессировали. Предполагается, что причиной их может быть спазм церебральных сосудов в ответ на гипертензионный криз или нарушение ауторегуляции церебрального кровотока с экстравазацией жидкой части крови в межклеточное пространство и развитием паренхиматозного отёка мозга.

**Заключение**

В связи с возможностью прижизненной идентификации симптоматических вариантов эпилепсии, возрастанием частоты её диагностики в популяции расширяется круг возможных этиологических факторов – нервных заболеваний, черепно-мозговых травм и их резидуальных последствий – в генезе эпилептических проявлений. Возрастает роль цереброваскулярной патологии, отличающейся большим разнообразием и генерирующей, в том числе, эпилептическую трансформацию нейронов и нервных сетей, что подтверждается перестройкой ЭЭГ. Возникает интерес к сравнительному анализу взаимоотношению васкулярных и сосудистых проявлений в клинике и патогенезе симптоматической эпилепсии.

В обзоре основных цереброваскулярных вариантов, сопровождающихся у пациентов эпилептическими припадками, выделено несколько групп сосудистых болезней мозга – это врождённые сосудистые аномалии, наследственные факоматозы с ангиомами и ангиоретикулёмами, ОНМК и их последствия, хроническая ишемия мозга и транзиторные ишемические атаки (церебральные микроэмболии, кардиогенные вазоаноксические пароксизмы).

Отмечено участие в преходящих нарушениях мозгового кровообращения также функциональной составляющей – при смене физиологической активности пациентов или при жизненных стрессах. Показано нередкое развитие после эпилептических судорожных припадков структурных нарушений мозга преходящего характера (обратимый очаг ишемии изменённого сигнала, зона перифокального отёка мозгового вещества), возникающих не только вокруг зоны органического дефекта мозга, но и в зонах смежного кровообращения в задних отделах полушарий.

Наличие сосудистой патологии, взаимосвязанной с эпилепсией, требует комбинированной терапии и профилактики. При наличии показаний необходимо нейрохирургическое лечение для предупреждения разрывов сосудистых мальформаций и гемангиобластом (факоматозы) с жизненно опасными кровоизлияниями в головной мозг.

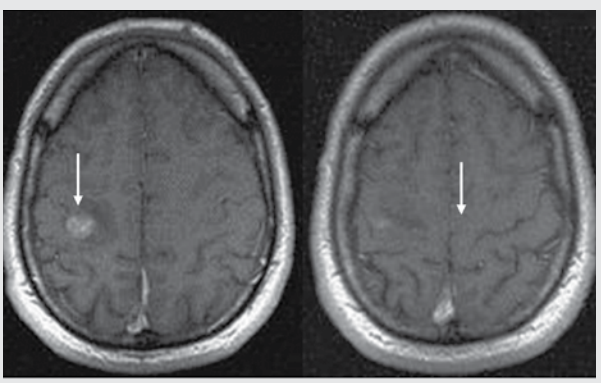


**РИС. 12.**
***МРТ (T1 GD tra) пациента после гипертонического криза, осложнённого эпилептическим судорожным припадком. А - сразу после возникшего припадка; Б - МРТ через два месяца. Транзиторный очаг накопления контраста (стрелка) с перифокальным отёком в правой теменной области. Через два месяца после криза – регресс очага накопления контраста и отёка мозга.***

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2007. 707 с.

*Karlov V.F. Tpilepsia u detei i vzroslikh, zenschin i muszchib. M. 2007. 707 s.*

**2.** Скрябин В.В., Бейн Б.Н. Хирургическое лечение очаговых форм эпилепсии: монография. Свердловск: изд-ство Уральского ун-та, 1989, 123 с.

*Skryabin V.V., Beyn B.N. Chirurgicheskoe lechenie ochagovih form epilepsii: monographia. Sverdlovsk: izdatelstvo Uralskogo universiteta, 1989. 123 s.*

**3.** Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. 680 с.

*Muhin K.Yu., Petruhin A.S. Epileptichskie ehcephalopathii i shozie syndromi u detei. M.: ArtServis LTD, 2011. 680 s.*

**4.** Бейн Б.Н., Журавлева Л.А., Перунова Н.Ю. Роль компьютерной томографии при поражении головного мозга у больных с судорожными припадками. Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1990. Т. 90. № 6. С. 25-29.

*Bein B.N., Zuravleva L.A., Perunova N.Yu. Rol kompjuternoi tomographii pri porazenii golovnogo mozga u bolnih s epileptichskimi prepadkami. Zurn. nevrol. i psyhiatrii im. S.S. Korsakova. 1990. T. 90. № 6. S. 25-29.*

**5.** Усачёв Д.Ю., Коновалов А.Н., Белоусова О.Б. Хирургические методы лечения сосудистой патологии головного мозга // в кн.: Неврология, национальное руководство. М.: Геотар, 2009. С. 386-417.

*Usachev D.Yu., Konovalov A.N., Belousova O.B. Chirurgichskie metidi lechenia sosudistoi pathologii golovnogo mozga // v knige: Ntvrologia. Nacionalnoe rukovodstvo. M.: Geotar, 2009. S. 386-417.*

**6.** Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегетативно-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. Киров: КГМА, 1997. 183 с.

*Bein B.N. Epilepsia: vegetativno-sosudistie i microcirculatornie rassroistva. Kirov: KGMA, 1997. 183 s.*

**7.** Коновалов А.Н., Козлов А.В. и др. Опухоли ЦНС // в кн.: Энциклопедия клинической онкологии. М.: ООО РЛС, 2004. С. 534-580.

*Konovalov A.N., Kozlov A.V. i soavtori. Opuholi CNS // v knige: Enciklopedia klinichskoi onkologii. M.: OOO RLS, 2004. S. 534-580.*

**8.** Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. акад. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2009. 512 с.

*Discirkulatornaya patologia nervnoi systemi / pod red. akad. E.I. Guseva, G.N. Krizanovskogo. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009. 512 s.*

**9.** Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: издат-во ТГРУ, 2000. 636 с.

*Gnezditskii V.V. Obratnaya zadacha EEG i klinicheskaya elektroencephalographia. Taganrog: izdat. TGRU, 2000. 636 s.*

**10.** Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова В.Ю. Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с.

*Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Gluhova V.Yu. Epilepsia: atlas elektro-clinicheskoi diagnostiki. M.: Alvares Pablishing, 2004. 440 s.*

**11.** Неврология.Национальное руководство / под ред. акад. Е.И. Гусева, акад. А.Н. Коновалова, проф. А.Б. Гехта. М.: Геотар-медиа, 2009. 1035 с.

*Nevrologia. Nacionalnoe rukovodstvo / pod red. acad. E.I. Guseva, A.N. Konovalova, A.B. Gehta. M.: Geotar-media, 2009. 1035 s.*

**12.** Lamy C., Oppenheim C., Meder J.F. Neuroimaging in posterior reversibile encephalopathy. J. of Neuroimaging. 2004. Vol. 14. № 2. P. 89-96.

# ПРЕГАБАЛИН В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ТРЕВОГА, БОЛЬ, ЭПИЛЕПСИЯ

**В.Э. Медведев,**
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Появление в последнее время препаратов с полимодальными клиническими эффектами обусловливает их успешное применение сразу в нескольких областях медицины. Одним из примеров таких препаратов является модулятор кальциевых каналов прегабалин.

**Фармакология и механизм действия**

Химически прегабалин представляет собой искусственную аминокислоту – (S)-энантиомер 3-изобутилгамма-амино-бутировой кислоты – аналог ГАМК, хотя и не обладающий свойствами ГАМК на клеточных рецепторах ГАМК-А и ГАМК-В. Препарат способствует ингибированию моноаминов, таких как норадреналин, дофамин и серотонин.

Прегабалин относится к классу a2d-лигандов $Ca^{2+}$ каналов. Высокий аффинитет связывания прегабалина с a2d-1 и a2d-2 рецепторами приводит к снижению транспорта $Ca^{2+}$ в пресинаптических потенциал-чувствительных кальциевых каналах и последующей редукции высвобождения нейротрансмиттеров, включая глутамат. Данный эффект ингибирования противодействует состоянию нейрональной гипервозбудимости, которая наблюдается при различных психических (тревога, психалгии) и неврологических (боль, эпилепсия и т. д.) расстройствах.

Препарат обладает линейной фармакокинетикой при приеме 150–600 мг/сут и характеризуется высокой биодоступностью, которая составляет не менее 90% и не зависит от принятой дозы.

Прегабалин не метаболизируется в печени и практически не взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются или элиминируются через печень. В терапевтических концентрациях у прегабалина отсутствует ингибирующее влияние на изоферменты цитохрома CYP P-450. Выводится препарат в неизменном виде (99%) через почки. Средний период полувыведения составляет 6,3 часа.

Прегабалин удобен в применении, его начальная доза составляет 75 мг 2 раза в день, однако через 3 дня ее рекомендуется увеличивать до оптимальной терапевтической – 150 мг 2 раза в день.

**Клиническое применение**

В различных странах прегабалин разрешён для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР), болевого синдрома (БС) различного генеза. Также он лицензирован в Европе и в США для лечения эпилепсии, фибромиалгии и нейропатической боли. В литературе представлены данные об эффективности прегабалина при терапии коморбидной (с тревогой) депрессии, алкогольной и бензодиазепиновой зависимостей.

Результаты ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований убедительно демонстрируют эффективность 4–8-недельного курса прегабалина (150–600 мг/сут) при лечении ГТР. В качестве инструмента для оценки эффективности препарата традиционно используется шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A[1]).

Прегабалин в дозах свыше 150 мг/сут статистически значимо эффективнее плацебо во всех клинических исследованиях. Снижение общего балла шкалы HAM-A в группе прегабалина составляет от 9,24 до 14,7 балла, в то время как в группе плацебо – 6,82–11,7. Клинический эффект прегабалина достигает статистически значимого отличия от плацебо уже на 1-й неделе терапии. Уровень достижения респонса (50% и более редукция общего балла HAM-A) в группах прегабалина составляет 47–61%, а в группе плацебо – лишь 34–44%. Аналогичные результаты получены в исследовании на отдельной выборке пожилых пациентов с ГТР (старше 65 лет, средний балл HAM-A 27±4,8): прегабалин (средняя доза 270 мг/сут).

В сравнительных исследованиях прегабалина с антидепрессантом венлафаксином и анксиолитиками бензодиазепинового ряда лоразепамом и алпразоламом установлена сравнимая противотревожная эффективность препаратов. При этом уже к 4-му дню лечения средняя доза прегабалина (424 мг/сут) более эффективна, чем фиксированная доза венлафаксина (75 мг/сут).

Комбинированная терапия ГТР с присоединением прегабалина к антидепрессантам из группы СИОЗС и СИОЗСиН также является более эффективной, чем монотерапия антидепрессантами в отношении таких показателей, как число респондеров и время наступления ремиссии.

Наконец, в длительных (от 6 месяцев) исследованиях у больных ГТР установлена статистически достоверная ($p<0,0001$) противорецидивная эффективность прегабалина (450 мг/сут).

[1] HAM-A содержит 14 пунктов, каждый из которых оценивается от «0» до «4». По семи пунктам измеряются соматические, по другим семи – психические симптомы тревоги. Суммарный балл HAM-A, равный 8–17, указывает на наличие симптомов тревоги, 18–24 – о тревожном расстройстве легкой и средней степени тяжести, а сумма баллов более 25 – о средней и тяжелой степени выраженности тревожного расстройства.

Во всех исследованиях влияние прегабалина клинически реализуется редукцией как соматических, так и психических симптомов тревоги. В частности, результаты сводного анализа свидетельствуют о том, что прегабалин улучшает показатели шести из семи психических симптомов (за исключением когнитивных нарушений) и всех соматических проявлений тревоги по шкале HAM-A. Кроме того, анализ доступных клинических данных указывает, что у 54% больных ГТР, отмечающих в начале лечения нарушения сна средней и тяжелой степени, инсомния значительно нивелируется при приеме прегабалина в дозах 300–600 мг/сут.

Диапазон оптимальной терапевтической и противорецидивной дозы прегабалина при ГТР согласно мета-анализу рандомизированных контролируемых исследований находится в границах 200–450 мг/сут. Доза препарата 150–200 мг/сут при ГТР также описывается как эффективная купирующая, но в значительно меньшем числе исследований. Увеличение дозы свыше 450 мг/сут практически не коррелирует с показателем числа респондеров.

Помимо влияния на основные симптомы ГТР, прегабалин в дозе 150–600 мг/сут способен редуцировать симптоматику коморбидных ГТР депрессивных состояний легкой и средней степени тяжести.

Следует сразу подчеркнуть, что исследований, целенаправленно изучавших влияние прегабалина на уровень настроения, не проводилось. Однако в ряде работ осуществляется ретроспективный анализ терапевтического воздействия препарата на гипотимию. В частности, в исследованиях R. Pohl с соавт. (2005) и C. Montgomery с соавт. (2006), в которых критерии включения позволяли отбирать больных с легкой и умеренной депрессией[2], при применении препарата в дозировках свыше 150 мг в день отмечается достоверная ($p<0,001$) редукция суммарного балла по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAMD). Помимо этого, C. Montgomery и соавт. (2006) в ходе анализа терапевтической динамики основного депрессивного фактора шкалы HAMD фиксируют его достоверную редукцию при применении прегабалина в дозе 400 мг в сравнении с плацебо (-3±0,4 в сравнении с -1,8±0,4; $p=0,02$).

По результатам многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований прегабалин демонстрирует значительную эффективность при купировании БС различного происхождения.

Эффективность прегабалина при поражении ЦНС, в частности спинного мозга (12 недель, средняя доза 460 мг/сут, диапазон доз 150–600 мг/сут), а также при травме периферических нервов (8 недель, 150 до 600 мг/сут, средняя доза 326 мг/сут) оказывается достоверно более высокой по сравнению с плацебо в отношении снижения интенсивности боли. Помимо этого, важным результатом исследований является установление не только противоболевого эффекта, но и купирование инсомнических нарушений, обусловленных болью, и коморбидных аффективных расстройств. У пациентов с БС вследствие поражения периферической нервной системы достаточно трехнедельного курса монотерапии прегабалином (75 или 300 мг 2 раза в сутки) для достижения достоверного противоболевого эффекта.

При диабетической полинейропатии, постгерпетической тригеминальной невралгии, вторичной тригеминальной невралгии вследствие инфаркта в варолиевом мосту наиболее значимые положительные изменения при монотерапии прегабалином (300 и 600 мг/сут) касаются шкал, позволяющих оценить интенсивность боли, общее состояние и уровень тревоги, что сопровождается достоверным улучшением показателей качества жизни (в соответствии с опросником SF-36).

В работе Г.Л. Абузаровой с соавт. (2008) оцениваются безопасность и эффективность прегабалина (первые трое суток по 75 мг 2 раза, далее доза повышается по мере переносимости до 300–600 мг/сут, средняя продолжительность терапии составляет 22,9±14,3 дня: от 10 до 64 дней) в терапии БС у онкологических больных (средний возраст составляет 55,03±14,8 года (от 20 до 84 лет), длительность предшествующего болевого синдрома – от 0,5 до 12 мес.). Таким образом, учитывая специфику противоопухолевого лечения и высокую фармакологическую нагрузку у онкологических пациентов, прегабалин может рассматриваться как одно из современных средств лечения БС в онкологической клинической практике.

Мета-анализ S. Straube с соавт. (2010) пяти исследований эффективности прегабалина с участием 3808 пациентов с фибромиалгией указывает на значительное уменьшение интенсивности БС (как минимум на 50%) и восстановление ночного сна [58]. Применение препарата также сопровождалось повышением показателей качества жизни.

А.В. Амелин с соавт. (2014) проводят исследования для изучения эффективности и переносимости прегабалина и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронического поясничного дискогенного радикулярного БС и подтверждают целесообразность сочетания этого антиконвульсанта и НПВП у больных со спондилогенной болью в спине и радикулопатией. Обоснованность такой комбинации понятна, поскольку патогенез большинства БС в спине предполагает наличие как ноцицептивного, так и нейропатического механизмов боли. Результаты исследования также свидетельствуют о значительном снижении выраженности тревожных расстройств и повышении качества жизни на фоне лечения.

При изучении возможности комбинированного применения прегабалина (от 1 до 4 мг/кг массы тела в сутки на протяжении четырех недель) в сочетании с селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (целекоксиб по 3–6 мг/кг массы тела в сутки) при хроническом БС в нижней части спины наблюдается более быстрое и полное купирование БС, чем при монотерапии целекоксибом. Существенно, что включение в схему лечения прегабалина позволяет уменьшить суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов.

Обобщённые данные результатов процитированных и других исследований свидетельствуют о том, что наиболее часто положительный антиалгический эффект прегабалина

[2] Данные отечественного натуралистического исследования также указывают на то, что использование прегабалина в комбинированной терапии генерализованной тревоги, выступающей в контексте депрессивных проявлений, ограничен неглубокими тревожными депрессиями.

в суточной дозе 300–600 мг наступает на 4–6-й неделях лечения, что позволяет предположить необходимость адекватной длительности курса терапии для достижения выраженного противоболевого эффекта. Максимальный эффект при хорошей переносимости наблюдается при применении препарата по 600 мг/сут.

В преклинических исследованиях прегабалин проявил противосудорожную активность в отношении большинства известных экспериментальных моделей эпилепсии. Специальные исследования показали, что прегабалин не взаимодействует с другими противоэпилетическими препаратами (ПЭП: карбамазепин, фенитоин, ламотриджин, вальпроаты), также не обнаружено фармакокинетического взаимодействия во время совместного клинического использования прегабалина с этими препаратами.

Противоэпилептическая эффективность прегабалина оценена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях, в которых препарат использовали в качестве аугментации основной терапии локально обусловленной эпилепсии. Дополнительно эффективность изучается в долговременных открытых фазах. Продолжительность лечения в открытой фазе составляет от 6 месяцев до 4,8 года. Включенные в контролируемые исследования пациенты страдают рефрактерной эпилепсией с фокальными припадками с вторичной генерализацией и без таковой. Результаты исследований свидетельствуют о том, что следует обратить внимание на быстрое развитие противоэпилептического эффекта прегабалина: уже через одну неделю лечения наблюдается значимое снижение частоты припадков в группах, получающих прегабалин в дозах 150, 300 и 600 мг/сут по сравнению с плацебо (уменьшение на 64%, 65% и 67% соответственно, при применении плацебо – 36%; $p<0,001$). Во всех исследованиях редукция частоты припадков у получавших прегабалин более значительна по сравнению с плацебо. Количество респондеров (редукция частоты припадков 50% и более) достигает 50% среди пациентов, получающих прегабалин по 150 мг/сут, и 40% – по 300 мг/сут. Таким образом, при лечении прегабалином больных с этой патологией наблюдается зависимость эффекта от принимаемой дозы.

Анализ влияния прегабалина на различные подтипы фокальных припадков (простые, комплексные, с вторичной генерализацией) показывает, что препарат эффективен в отношении всех форм фокальных припадков. Важно, что его эффективность не зависит от первоначальной частоты припадков (тяжести заболевания) и количества сопутствующих ПЭП.

Долгосрочные (до 30 месяцев) открытые исследования демонстрируют стойкий эффект прегабалина в отношении снижения количества приступов эпилепсии, при этом в среднем в 8 раз удлиняется период, свободный от приступов. Около 8% пациентов, леченных прегабалином, не отмечают припадков в течение последующих 6 месяцев наблюдения и 3,7% находятся в ремиссии в течение 12 месяцев.

**Переносимость и нежелательные явления**

С позиций доказательной медицины установлено, что прегабалин не имеет значимых лекарственных взаимодействий, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами. Прегабалин может потенцировать эффект оксикодона (опиатный анальгетик), этанола и лоразепама, но совместное применение этих субстанций не вызывает клинически значимого влияния на дыхательную функцию.

Использование прегабалина не требует мониторинга концентрации препарата в крови.

Лечение прегабалином не связано с какими-либо клинически существенными воздействиями на пульс, артериальное давление, дыхание или изменения электрокардиограммы. Единственные заметные отклонения лабораторных показателей включают изменение числа тромбоцитов у небольшой группы пациентов (при приеме прегабалина 3%, плацебо – 2%) и уровня креатининкиназы (при приеме прегабалина 2% vs. 1% у плацебо).

Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что нежелательные явления (НЯ) носят дозозависимый характер, но и в максимальной дозировке препарат отличается хорошей переносимостью, применение его сопровождается незначительными НЯ, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения применения препарата. НЯ регистрируются преимущественно в течение 1-й недели лечения и существенно уменьшаются к 3-й неделе терапии.

Наиболее частыми НЯ при применении прегабалина являются сонливость (9,1–50%), головокружения (10–49%) сухость во рту (4,5–27%) и головные боли (7,2–21,4%), шум в ушах, которые появляются при применении препарата в дозе 600 мг/сут. Значимая прибавка в массе тела (7% и более) наблюдается лишь у 4% больных, и чаще у лиц, принимавших более 300 мг/сут.

У пожилых больных наиболее часто фиксируются головокружение (20,3%) и сонливость (13%).

В исследовании П.Н. Власова и О.В. Андреевой (2010) у одной пациентки с фармакорезистентной эпилепсией на политерапии с включением 300 мг/ночь прегабалина благоприятно протекала беременность на сроке 34–35 нед. Ультразвуковое исследование плода, показатели фетоплацентарного комплекса и данные кардиотокографии свидетельствовали об адекватном развитии плода в соответствии со сроками гестации. Отдельного обсуждения заслуживают данные о возможном развитии таких НЯ прегабалина, как злоупотребление и зависимость.

Первые данные о потенциально аддиктивных свойствах препарата появились в 2010 году. Эйфория как побочный эффект обнаруживается у 1–5% больных (vs. 0,5% на плацебо), поэтому при назначении прегабалина следует помнить о возможном риске злоупотребления.

Анализ материалов Немецкого федерального института психоактивных веществ показывает, что факторами риска зависимости от прегабалина являются средний возраст, мужской пол и актуальное (или в анамнезе) злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ).

Однако, следует отметить, что в литературе встречаются данные о целесообразности использования прегабалина для облегчения проявления синдрома отмены бензодиазепинов. Например, установлено, что 51,4% пациентов, принимающих прегабалин после постепенной отмены бензодиазепинов, в дальнейшем полностью избавляются от их приема (в группе плацебо этот показатель равен 37%).

Также описывается эффективность прегабалина для облегчения проявлений алкогольного абстинентного синдрома и удлинения периода воздержания от алкоголя.

Быстрое прекращение приема прегабалина (особенно в высоких дозах) может сопровождаться возникновением синдрома отмены в виде усиления тревоги, беспокойства, раздражительности, нервозности, инсомнии и рецидивом основных симптомов ГТР.

**Заключение**

Прегабалин имеет отличный от других психотропных средств механизм действия (ингибирует нейрональные кальциевые каналы) и доказал свою эффективность в рамках купирующей и противорецидивной терапии лиц с ГТР, в том числе в качестве монотерапии. Препарат продемонстрировал эффективность при лечении эпилепсии, различных форм нейропатических болей, фибромиалгии.

Анксиолитическая эффективность прегабалина реализуется значительно быстрее (в течение 1 недели), чем у тимоаналептиков, и по этому параметру сопоставима с действием бензодиазепинов. Данные последних клинических испытаний позволяют предположить, что прегабалин, как и бензодиазепины, быстро снимает симптомы тревоги.

Эффекты прегабалина при ГТР сопоставимы с клиническим эффектами СИОЗС и СИОЗСиН и значимо выше, чем на терапии бензодиазепинами. Он приводит к снижению тяжести соматических и психических симптомов тревоги, улучшению сна и редукции сопутствующих ГТР депрессивных состояний.

Переносимость прегабалина следует признать хорошей. Предклинические и клинические испытания позволяют предположить, что прегабалин сравнительно с бензодиазепинами обладает значительно более низким аддиктогенным потенциалом и риском развития синдрома отмены. Однако, при назначении препарата следует помнить о возможном риске синдрома отмены и развитии зависимости, особенно у лиц со злоупотреблением ПАВ в анамнезе.

Дозы прегабалина, одобренные для лечения ГТР, БС, составляют 150–600 мг/сут. С учетом положительного влияния на соматические компоненты тревоги и БС различного генеза его следует рекомендовать к широкому использованию у пациентов в общемедицинской, неврологической и психиатрической практике.

Большим шагом для повышения доступности прегабалина является появление отечественного дженерика Прегабалин-СЗ (производитель ЗАО «Северная звезда», Ленинградская область), что, очевидно, позволит оптимизировать затраты на его приобретение и улучшит такой значимый фармакоэкономический показатель терапии ГТР, БС, эпилепсии прегабалином, как соотношение цены и качества.

***Список литературы можно запросить в редакции.***

## II. ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

УДК: 616.833.1-001-002.1+616.133/.145-009.12

Код специальности ВАК: 14.01.11

# СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕЗИСТИВНОСТИ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗВИТИИ ВАЗОСПАЗМА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**А.О. Трофимов[1,2], Г.В. Калентьев[2], М.Ю. Юрьев[2], М.Г. Карельский[2], M. Dobrzeniecki[3],**
[1]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
[2]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[3]Department of Neurosurgery, Spine Surgery and Interventional Neuroradiology DONAUISAR Klinikum, Deggendorf, Germany

***Трофимов Алексей Олегович*** *– e-mail: xtro7@mail.ru*

Дата поступления 05.06.2017

Цель работы: изучить состояние цереброваскулярной резистивности (ЦВР) при развитии церебрального вазоспазма (ВС) на фоне тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы (СЧМТ). Изучены результаты лечения 80 пациентов с ВС, развившимся в остром периоде СЧМТ, которые были разделены на две группы: без развития внутричерепных гематом (41 пациент) и со сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ). Всем пациентам проводились однократное перфузионное компьютерно-томографическое исследование головного мозга, оценка среднего АД и транскраниальная допплерография обеих средних мозговых артерий и рассчитывалась цереброваскулярная резистивность. Средние показатели ЦВР в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставались значимо выше по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария (p=0,0013), а развитие вазоспазма на стороне удаленной гематомы еще более усиливало сосудистое сопротивление (p=0,0011). Цереброваскулярная резистивность мозговых сосудов при развитии церебрального спазма в остром периоде сочетанной ЧМТ значимо увеличивается по сравнению с нормой.

**Ключевые слова:** сочетанная ЧМТ, церебральный вазоспазм, периферическое сосудистое сопротивление.

The aim is to determine the status of the cerebral vascular resistance (CVR) in a concomitant head injury (CHI) and cerebral vasospasm (CVS) with and without the development of intracranial hematomas (IH). The results of the treatment of 80 patients with CHI and CVS was studied, based on the data obtained the cerebral perfusion pressure and the cerebral vascular resistance (CVR) were calculated. The average CVR values in each of the groups (with or without IH) appeared to be statistically significantly higher than a mean specified value of this index. The CVR in the 2nd group was statistically significant higher than in the 1st group especially on the side of the former IH. The CVS development on the side of the removed IH enhanced even more the CVR.

**Key words:** cerebrovascular resistance, cerebral vasospasm, concomitant head injury.

**Введение**

Церебральный вазоспазм (ВС) является тяжелым осложнением острого периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1], увеличивающим летальность и ухудшающим исход. Частота ВС по данным разных авторов колеблется от 12 до 65%, однако истинная распространенность его остается неизвестной [2].

Показано, что развитие посттравматического вазоспазма не всегда приводит к ишемии мозга, но всегда затрагивает церебральное микроциркуляторное русло [3].

Таким образом, в условиях нарастания скорости входящего потока крови (in-flow), микротромбоза, а также отека мозга и повышенного внутричерепного давления особенно важной становится способность пиального ложа поддерживать постоянство мозговой перфузии [4]. Величиной, которая характеризует эту способность, является цереброваскулярная резистивность (ЦВР) [5].

Изменение ЦВР происходит в основном за счет ремоделирования (изменения) тонуса сосудистого русла: прекапиллярных артериол и собственно капилляров, на которые приходится более 50% всего сосудистого сопротивления [5].

Однако распространение спазма на микроциркуляторное русло (так называемый микроваскулярный ВС) резко уменьшает скорость кровотока и увеличивает время транзита крови через микроциркуляторное русло и, как следствие, уменьшает возможности пиального ложа к поддержанию постоянства своей перфузии, что является основой развития олигемии и даже ишемии мозга. Таким образом, нарастание величины ЦВР в остром периоде травмы мозга может предшествовать развитию вазоспазма и вторичного ишемического повреждения мозга [6].

Динамика ЦВР при тяжелой политравме и сдавлении мозга была изучена нами ранее [7], однако особенности состояния ЦВР при развитии посттравматического церебрального ВС остаются малоизученными [8]. Все это определяет актуальность нашего исследования.

**Цель работы**: изучить состояние цереброваскулярной резистивности при развитии церебрального вазоспазма на фоне тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы.

**Материал и методы**

Изучены результаты лечения 80 пациентов с ВС, развившимся в остром периоде СЧМТ, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в 2013–2015 гг.

Мужчин было 42, женщин – 38. Возраст больных составил от 15 до 73 лет (в среднем 35,5±14,8 года). Все пациенты получали лечение по протоколу Advanced Trauma Life Support. Критерием включения в исследование был

выявленный при проведении контраст-усиленной КТ головного мозга ВС одной или нескольких крупных внутричерепных артерий [9].

Все пациенты были разделены на две группы, первую из которых составил 41 пациент с формированием ВС в остром периоде СЧМТ, без развития внутричерепных гематом, а вторую – 39 пострадавших с развившимся ВС и сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ).

Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести черепно-мозговой травмы и сочетанных повреждений, а также по шкале исходов Глазго.

Тяжесть состояния по шкале Глазго в первой группе составила 9,7±2,5, во второй – 10,1±2,5 балла.

Тяжесть повреждений по Injury Severity Score в первой группе составила 34,3±8,2, во второй – 35,2±9,3 балла.

Из 39 пациентов второй группы эпидуральные гематомы были выявлены у 6 человек, субдуральные – у 29, множественные оболочечные – у 4 пострадавших. Все гематомы находились преимущественно в лобно-височной области.

Все пострадавшие этой группы были оперированы в течение первых трех суток. Из них в течение первых суток по поводу гематом были оперированы 32 пациента (82%).

Инструментальные исследования

Всем пациентам проводилось однократное перфузионное компьютерно-томографическое (ПКТ) исследование головного мозга на 64-срезовом томографе Philips Ingenuity CT (Philips Medical systems, Cleveland, USA) в режиме «Perfusion JOG».

ПКТ-исследование головного мозга было проведено в 1-й группе в сроки от 1 до 12 суток с момента получения травмы (в среднем на 4±3 сут), во 2-й группе – в сроки от 2 до 8 суток после удаления гематом (в среднем на 4±2 сут). Все пациенты находились на спонтанном дыхании, не требовали седации и катехоламиновой поддержки артериального давления.

Протокол ПКТ-исследования включал планировочную неконтрастную КТ головного мозга. Далее проводилось 16 сканирований головного мозга на фоне введения контрастного вещества (режим «Perfusion JOG»). Контрастное вещество (Ultravist 370, Shering AG, Germany) вводилось автоматическим шприцем-инъектором (Stellant, One Medrad, Indianola, PA) в периферическую вену через стандартный катетер (20G) со скоростью 5 мл/сек в дозе 50 мл на одно исследование или центральную вену со скоростью 3 мл/сек в дозе 35 мл на одно исследование.

Параметры сканирования: разрешение – стандартное, коллимация – 32 х 1,25, время ротации – 0,5 сек; время сканирования – 60 сек; режим сканирования – непрерывный (continuous scan); напряжение на рентгеновской трубке (пиковое) – 80 кВ; ток трубки – 160 мА, общее количество срезов – 240, матрица – 512 х 512.

После сканирования объем полученных данных передавался на сервер PACS (ООО «КИР», РФ), а затем удаленно анализировался в компьютерных программах Philips Extended Brilliance Workspace (Philips HealthCare Netherland B.V., Best, the Netherlands) и MATLAB (MATLAB 2013b, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2013).

Анализ контраст-усиленных компьютерно-томографических изображений сосудов (CTASI – computed tomography angiography source image) позволил визуализировать магистральные сосуды головного мозга и оценивать состояние их просвета [10]. У всех пациентов, вошедших в настоящее исследование, при анализе проекций максимальной интенсивности (MIP) были выявлены локальные сужения просвета магистральных сосудов головного мозга более чем на 30% диаметра в сравнении с примыкающими участками того же сосудистого сегмента, на основании чего и был диагностирован «ангиографический» мозговой ВС [11]. В исследование были включены пациенты с ВС М1 или М2 сегментов средних мозговых артерий.

В дальнейшем производилось построение значения регионарной объемной скорости мозгового кровотока (rCBF – regional cerebral blood flow). «Зоны интереса» у пациентов обеих групп устанавливались симметрично субкортикально в височных долях на уровне средней височной извилины, что соответствовало зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, а у пациентов второй группы – на стороне удаленной гематомы – в перифокальной зоне.

Одновременно с ПКТ выполнялась оценка среднего АД (Кардекс, МАР-03, РФ), а сразу после окончания ПКТ – транскраниальная допплерография обеих средних мозговых артерий (Сономед 300М, Спектромед, РФ), что обеспечивало однотипные условия исследования системного и мозгового кровотока.

На основании полученных данных рассчитывалось церебральное перфузионное давление по формуле M. Czosnyka [12]:

$$ЦПД = сАД \times Vd / Vm + 14$$

где:

ЦПД – церебральное перфузионное давление (мм рт. ст.);

сАД – среднее артериальное давление (мм рт. ст.);

Vd – диастолическая линейная скорость кровотока в СМА (см/с);

Vm – систолическая линейная скорость кровотока в СМА (см/с).

Для вычисления ЦВР нами использовалась формула [13]:

$$ЦВР = ЦПД / ОСК$$

где:

ЦВР – церебральное сосудистое сопротивление (мм рт. ст. х 100г х мин/мл);

ЦПД – церебральное перфузионное давление (мм рт. ст.);

ОСК – объемная скорость мозгового кровотока (мл/100 г х мин).

Референсный интервал ЦВР (условная норма) оценивался согласно [13] – 1,54±0,24 мм рт. ст. х 100 г х мин/мл.

Статистический анализ

Данные имели нормальное распределение, поэтому были представлены в виде средней ± среднее квадратичное отклонение. Сравнения между группами проводились по t-критерию Стьюдента и критерию $\chi^2$. Уровень значимости принимался равным $p<0,05$. Для выполнения анализа использовался пакет программ Statistica 7.0.

**Результаты исследования**

В первой группе «ангиографический» ВС был односторонним в 30 случаях (73%) и двухсторонним – в 11 случаях (27%), а в трех случаях распространялся на сегменты передней мозговой артерии.

В 15 случаях (36,5%) ВС был мягким (сужение не более чем на 30% диаметра), в 21 (51,3%) – выраженным (сужение не более чем на 30% 30–50% диаметра), в 5 (12,2%) – тяжелым (сужение более чем на 50%). Ангиографический ВС совпал с допплерографическим (Vmean более 100 см/сек, индекс Линдегаарда более 3) у всех пациентов с тяжелым и у 5 пациентов с выраженным ВС.

Во второй группе в 28 случаях (72%) ангиографический ВС выявлялся на стороне удаленной гематомы. В 10 случаях (26%) он развивался на стороне, противоположной уже удаленной гематоме, а в 1 случае (2%) был двухсторонним и включал помимо М1-2, сегменты А1-2.

В 13 случаях (33,5%) ВС был мягким, в 16 (41%) – выраженным, в 10 случаях он был тяжелым (24,3%). Ангиографический ВС совпал с допплерографическим у 9 пациентов с тяжелым и выраженным ВС.

Анализируемые параметры в исследуемых группах приведены в таблице.

Средние значения ЦВР при церебральном ВС в обеих группах исследования (как с гематомами, так и без них) оказались статистически значимо выше средненормативной величины этого показателя ($p<0,05$).

Наибольшие различия выявлены у пациентов 2-й группы: средние показатели ЦВР в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы оставались значимо выше по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария ($p=0,0013$).

В то же время развитие вазоспазма на стороне удаленной гематомы еще более усиливало сосудистое сопротивление. В среднем в этой зоне ЦВР составила 4,45±2,5 мм рт. ст. х 100 г х мин/мл, в то время как на противоположной стороне (где не было гематом и вазоспазм не развился) лишь 2,46±1,4 мм рт. ст. х 100 г х мин/мл. Различия между ними были статистически значимы ($p=0,0011$).

Появление ВС на стороне, противоположной удаленной гематоме, приводило к разнонаправленным изменениям ЦВР, которые не имели статистически достоверных различий между собой и величиной условной нормы. Вместе с тем малое количество наблюдений (10 пациентов) не позволило сделать какие-либо значимые выводы.

При исследовании значений ЦВР при различных видах внутричерепных гематом не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$).

**Обсуждение**

К настоящему времени установлено, что сужение церебральных артерий, развивающееся после субарахноидального кровоизлияния (в том числе и травматического), может вызывать снижение мозгового кровотока дистальнее спазмированного сегмента и, в зависимости от состояния ауторегуляции, приводить к ишемии и инфаркту мозга [14, 15].

Существуют противоречивые данные о ВС как причине развития ишемии мозга после САК. Так, по некоторым данным, лишь у 20–30% пациентов, имеющих признаки ангиографического ВС, развиваются симптомы церебральной ишемии [16]. Более того, локализация вторичной ишемии почти в 25% случаев не совпадает с бассейном спазмированного сосуда [17].

Однако другие исследователи сообщают о высокой корреляции между ангиографическим ВС и развитием вторичной ишемии. Так, по данным R. Crowley, лишь в 3% случаев церебральной ишемии на фоне САК или не сопровождаются вазоспазмом, или его можно отнести к «мягкому» [18].

Несмотря на то, что вышеприведенные данные характеризуют в основном динамику аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, они вполне отражают все многообразие реакций церебрального микроциркуляторного русла, направленных на поддержание адекватной перфузии на фоне ВС, в том числе и посттравматического [19].

Ранее было показано, что на фоне сочетанной ЧМТ показатели церебральной микроциркуляции претерпевают существенные изменения (особенно при сдавлении мозга внутричерепными гематомами), сохраняющиеся даже после их удаления [20].

В то же время известно, что оболочечные гематомы, как и сочетанный характер повреждений, являются факторами, провоцирующими развитие посттравматического ВС [2].

Таким образом, изучение состояния ЦВР при формировании ВС в остром периоде СЧМТ имеет несомненную важность для его предупреждения и своевременной диагностики [21].

В настоящем исследовании показано, что при развитии ВС в остром периоде (на 2–3-и сутки после катастрофы) сочетанной черепно-мозговой травмы ЦВР достоверно увеличивается по сравнению с нормой.

Одной из общих причин нарастания ЦВР является развитие цитотоксического и вазогенного отека головного мозга [22],

**ТАБЛИЦА.**
***Распределение исследуемых показателей в группах***

| Группа | Среднее АД (мм рт. ст.) | Vd (см/сек) | Vm (см/сек) | ОСК (мл/100 г х мин) | ЦПД (мм рт. ст.) | ЦВР (мм рт. ст. х 100 г х мин/мл) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Группа 1 | 98.3±11.1 | 30±9.3 | 44.4±10.5 | 35.6±18.1 | 87±30.5 | 2.99±1.4 |
| Группа 2 (на стороне удаленной гематомы) | 91.5±15.2 | 27.5±9.4 | 48.6±19.3 | 27.5±17.7 | 100.4±43.6 | 4.1±2.7 |
| Группа 2 (на стороне, противоположной удаленной гематоме) | 91.5±15.2 | 34±14.4 | 41.7±12.6 | 32.2±16.4 | 71.4±21.1 | 2.6±2.2 |
| P (1-2) | 0.855 | 0.411 | 0.817 | 0.046* | 0.273 | 0.035* |
| P (1-3) | 0.855 | 0.312 | 0.472 | 0.521 | 0.041* | 0.366 |
| P (2-3) | 1 | 0.034* | 0.087 | 0.163 | 0.0008* | 0.013* |

***Примечание:*** ** различия статистически значимы при p<0,05.*

ведущего к компрессии пиальных сосудов и нарастанию сосудистого сопротивления. Косвенным подтверждением этой гипотезы является выявление компьютерно-томографических признаков отека головного мозга у всех 80 пациентов.

Однако, при ПКТ нами не проводилось исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера, соответственно, мы не могли различить зоны ишемического повреждения и вазогенного отека [23].

В связи с этим ограничением нашей работы мы не смогли исследовать корреляцию между изменением ЦВР, развитием ВС и вторичной ишемии мозга.

Другой причиной увеличения ЦВР может быть регионарный микроваскулярный ВС вследствие образования большого количества продуктов деградации крови, попавшей в конвекситальные субарахноидальные периваскулярные пространства. Этот эффект реализуется за счет окисления оксигемоглобина в метгемоглобин с освобождением ионов железа, которые, в свою очередь, вызывают образование супероксидных радикалов. Супероксиды, как предполагается, вызывают изменения концентрации оксида азота [24] и перекисного повреждения эндотелия пиальных сосудов [25], что приводит к развитию микроваскулярного ВС [26].

В исследовании нами не использовалась лазерная допплеровская флоуметрии (это явилось другим ограничением нашей работы), а следственно, мы не могли непосредственно исследовать состояние сосудов, составляющих микроциркуляторное русло. Однако, учитывая, что допплерографический ВС совпал с ангиографическим у самых тяжелых пациентов обеих групп (в 24% и 23% случаев, соответственно), можно предположить, что симптомный характер свидетельствует о нарушении микроциркуляции именно вследствие микроваскулярного ВС [27].

Еще одной причиной сдавления микроваскулярного русла может быть отек концевых отростков астроцитов, непосредственно примыкающих к капиллярной стенке, так называемый astrocytic endfeet swelling. Развивающийся в первые часы после травмы, он может сохраняться в течение недели после травмы [28].

Наконец, компрессия пиальных сосудов, как при травме мозга, так и при вазоспазме, связывается с дисфункцией перицитов – клеток, расположенных в базальной перикапиллярной мембране. Показано, что массовое сужение артериол и капилляров происходит вследствие нарушения экспрессии эндотелина-1 и перицитарных рецепторов к нему типов А и В, а также миграции из базальной мембраны более чем 40% перицитов [29].

Все эти причины, как было показано выше, могут приводить к уменьшению суммарного просвета капиллярного русла и, соответственно, к увеличению ЦВР [30].

Необходимо отметить, что формирование ВС после устранения сдавления мозга оболочечными гематомами еще больше меняет величину ЦВР [31].

Нами выявлено, что при развитии ВС на стороне зоны удаленной оболочечной гематомы ЦВР оставалась значимо выше, чем с противоположной стороны.

Некоторыми исследователями отмечается, что сдавление капиллярной сети в перифокальной к гематоме зоне может достигать величины, при которой в артериолах прекращается кровоток. Такая величина является индивидуальной и называется критическим давлением закрытия [32].

Это приводит к резкому сокращению количества функционирующих капилляров и к нарастанию ЦВР на стороне сосудистого спазма и сдавления [28].

В подобных условиях для поддержания перфузии в перифокальной зоне на фоне ВС может происходить открытие временных микроваскулярных шунтов и развитие феноменов надкапиллярного и внутрикапиллярного шунтирования [32].

Возможно, именно развитием синдрома капиллярного шунтирования можно объяснить полученный нами парадоксальный результат, когда расчетная величина ЦПД на стороне удаленной гематомы и церебрального вазоспазма оказалась выше, чем САД.

Таким образом, представленные результаты позволяют заключить, что формирование церебрального вазоспазма после тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы приводит к выраженному увеличению цереброваскулярной резистивности. Наиболее «уязвимой» для неблагоприятных эффектов вазоспазма является перифокальная зона оболочечных гематом, где сосудистое сопротивление возрастает еще больше, что свидетельствует о грубых нарушениях церебральной микроциркуляции в этой зоне.

Результаты нашего исследования могут иметь практическое значение в плане оптимизации выбора индивидуальных схем терапии отека головного мозга и сосудистого лечения на фоне ВС, предупреждающих развитие нарушений церебральной перфузии у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой.

**Выводы**

Периферическое сопротивление мозговых сосудов при развитии церебрального спазма в остром периоде сочетанной ЧМТ значимо увеличивается по сравнению с нормой.

Формирование спазма мозговых сосудов в перифокальной зоне после удаления оболочечной гематомы сопровождается значимым увеличением цереброваскулярной резистивности по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Loret J.E., Zemmoura I., Daumas-Duport B., Buffenoir K., Paulus J. et al. Delayed Post Traumatic Vasospasm Leading to Ischemia in a Patient with Mild Traumatic Brain Injury. J Neurol. Disord. Stroke. 2013. № 1 (2). P. 10-14.

**2.** Shahlaie K., Keachie K., Hutchins I.M., Rudisill N., Madden L.K., Smith K.A. et al Risk factors for posttraumatic vasospasm. Journal of Neurosurgery. 2011. № 115. P. 602-611.

**3.** Smirl J., Tzeng Y., Monteleone B. Influence of cerebrovascular resistance on the dynamic relationship between blood pressure and cerebral blood flow in humans. Journal of Applied Physiology. 2014. № 116. P. 1614-1622.

**4.** Kapinos G., Sadoughi A., Narayan R. Intracranial Pressure Treatment Tailored to Transcranial Doppler-Derived Compliance and Perfusion. Paper presented at. The 15th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring Singapore. 2013. P. 44.

**5.** Sharples P.M., Matthews D.S.F., Eyre J.A. Cerebral blood flow and metabolism in children with severe head injuries. Part 2. cerebrovascular resistance and its determinants. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1995. № 58. P. 153-159.

**6.** Daley M., Narayanan N., Leffler C. Model-derived assessment of cerebrovascular resistance and cerebral blood flow following traumatic brain injury. Experimental Biology and Medicine (Maywood). 2010. № 235 (4). P. 539-545.

**7.** Dewey R., Pierer H., Hunt W. Experimental cerebral hemodynamics-vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. Journal of Neurosurgery. 1974. P. 41.

**8.** Trofimov A., Kalentiev G., Gribkov A., Voennov O., Grigoryeva V. Cerebrovascular Time Constant in Patients with Head Injury. Acta Neurochirurgica Supplement. 2016. № 121. P. 295-297.

**9.** Kasprowicz M. Badania hemodynamiki mózgowej na podstawie analizy pulsacji ciśnienia wewnątrzczaszkowego, ciśnienia tętniczego i przepływu krwi mózgowej. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej. Wrocław. 2012.

**10.** Shankar J.JS., Tan I.Y.L., Krings T., Terbrugge K., Agid R. CT angiography for evaluation of cerebral vasospasm following acute subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology. 2012. № 54. P. 197-203.

**11.** Kerkeni H., Schatlo B., Dan-Ura H. Proximal Arterial Diameters on CT Angiography and Digital Subtraction Angiography Correlate both at Admission and in the Vasospasm Period after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. № 120. P. 171-176.

**12.** Danura H., Schatlo B., Marbacher S., Kerkeni H., Diepers M., Remonda L., Ali-Reza Fathi, Fandino J. Acute Angiographic Vasospasm and the Incidence of Delayed Cerebral Vasospasm. Preliminary Results. Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. № 120. P. 187-190.

**13.** Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurgery. 1997. № 41 (1). P. 11-17.

**14.** Scheinberg P., Stead E. The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilisation, glucose utilisation, and peripheral resistance, with observations on the effect of tilting and anxiety. Journal of Clinical Investigation. 1949. № 28. P. 1163-1171.

**15.** Laan ter Mark Neuromodulation of cerebral blood flow. Gröningen. The Netherlands. 2014.

**16.** Lassen N.A. Autoregulation of cerebral blood flow. Circulation Reseach. 1964. № 15. P. 201-204.

**17.** Hattingen E., Blasel S., Dettmann E.,et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology. 2008. № 50. P. 929-938.

**18.** Brown R.J., Kumar A., llodigwe D. et al. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2013. № 72. P. 702-708.

**19.** Crowley R.W., Medel R., Dumont A.S., et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011. № 42. P. 919-923.

**20.** Trofimov A.O., Kalent'ev G.V., Agarkova D.I. Cerebrovascular resistance in patients with severe combined traumatic brain injury Zh. Vopr. Neirokhir. Im. N.N. Burdenko. 2015. № 79 (5). P. 28-33.

**21.** Furuya Y., Hlatky R., Valadka A. Comparison of cerebral blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. Neurosurgery. 2003. № 52. P. 340-346.

**22.** Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. Neurosurgical Focus. 2007. Vol. 15. № 22 (5). P. 1.

**23.** Glushakova O.Y., Johnson D., Hayes R.L. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. Journal of Neurotrauma. 2014. № 31. P. 1180-1193.

**24.** Siemkowicz E. Cerebrovascular resistance in ischemia. Pflgers Archiv. European Journal of Physiology. 1980. № 388 (3). P. 243-247.

**25.** Østergaard L., Engedal T., Aamand R. Capillary transit time heterogeneity and flow-metabolism coupling after traumatic brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2014. № 34. P. 1585-1598.

**26.** Rey F., Li X., Carretero O. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation. role of gp91(phox). Circulation. 2002. № 106 (19). P. 2497-2502.

**27.** Dhar R., Diringer M.N. Relationship between Angiographic Vasospasm, Cerebral Blood Flow, and Cerebral Infarction after Subarachnoid Hemorrhage. Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. № 120. P. 161-165.

**28.** Armin S.S., Colohan A.R., Zhang J.H. Vasospasm in traumatic brain injury. Acta Neurochirgica Supplement. 2008. № 104. P. 421-425.

**29.** Armulik A., Genove G., Mae M. Pericytes regulate the blood-brain barrier. Nature. 2010. № 468. P. 557-561.

**30.** Ursino M., Lodi C. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. Journal of Applied Physiology. 1997. № 82. P. 1256-1269.

**31.** Vollmar B., Westermann S., Menger M. Microvascular response to compartment syndrome-like external pressure elevation. an in vivo fluorescence microscopic study in the hamster striated muscle. Journal of Trauma. 1999. № 46. P. 91-96.

**32.** Bragin D., Bush R., Muller W. High intracranial pressure effects on cerebral cortical microvascular flow in rats. Journal of Neurotrauma. 2011. № 28. P. 775-785.

УДК: 616.833.1-001-06:616.831:615.84

Код специальности ВАК: 14.01.11

# СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

**К.В. Ксенофонтова[1], А.И. Рузавина[1], А.О. Трофимов[1], D. Bragin[2],**
[1]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
[2]Медицинская школа университета штата Нью-Мексико, г. Альбукерке, США

***Ксенофонтова Кристина Васильевна*** *– e-mail: kolomiec_kristina@rambler.ru*

Дата поступления
13.06.2017

Цель работы: оценить изменения церебральной перфузии на фоне проведения транскраниальной постояннотоковой электростимуляции у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Изучены результаты лечения 14 пациентов с последствиями тяжелых ЧМТ, которым выполнялась полномозговая КТ перфузия и транскраниальная электростимуляция постоянным током (ТЭСПТ) низкого напряжения. У пациентов с последствиями ЧМТ ТЭСПТ приводит к статистически достоверному (p<0,05) увеличению объемной скорости мозгового кровотока и уменьшению среднего времени транзита в области расположения анода, а также к статистически достоверному (p<0,05) увеличению объемной скорости кровотока в области подкорковых узлов на этой стороне.

**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы, транскраниальная постояннотоковая электростимуляции, компьютерно-томографическая перфузия головного мозга.

The purpose of the study: to assess cerebral perfusion changes occurred after transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with post-traumatic encephalopathy (PTE) after head injury. The study involved 14 patients with PTE. tDCS was performed in the interval between the stages of the whole brain CT was studied. tDCS caused in all patients with PTE the statistically significant increase of CBF and MTT shortening (p<0.05) in the frontotemporal region on the anode side. No significant changes in cerebral blood volume (CBV) was identified (p>0.05).

**Key words:** posttraumatic encephalopathy, transcranial direct current stimulation, perfusion computed tomography.

## Введение

Современные успехи неврологии и нейрохирургии позволили существенно снизить летальность у пострадавших с тяжелыми повреждениями головного мозга. Однако одновременно это привело к нарастанию количества выживших пациентов с тяжелыми посттравматическими неврологическими расстройствами, в том числе с глубокой инвалидизацией [1, 2].

В последние годы большие надежды в лечении пациентов с последствиями черепно-мозговых травм (ЧМТ) возлагают на нефармакологическую стимуляцию мозга. Одним из наиболее распространенных ее вариантов является транскраниальная электростимуляция постоянным током низкого напряжения (ТЭСПТ) [3].

В эксперименте было отмечено, что анодная ТЭСПТ вызывает продолжительное улучшение насыщения ткани мозга кислородом. Также были описаны улучшение памяти, когнитивных функций, обучаемости и нормализация эмоционального состояния пациентов с последствиями повреждений мозга после ТЭСПТ [4, 5].

Однако работы, изучающие изменения перфузии при ТЭСПТ у пациентов с последствиями ЧМТ, малочисленны и противоречивы, что обуславливает актуальность нашей работы [6, 7].

**Цель работы:** оценить изменения церебральной перфузии на фоне проведения транскраниальной постояннотоковой электростимуляции у пациентов с последствиями ЧМТ.

## Материал и методы

В исследование включены 14 пациентов с последствиями тяжелых ЧМТ: 10 мужчин и 4 женщины. Возраст больных составил в среднем 35,5±14,8 года (от 18 до 63 лет). Тяжесть по шкале Рэнкина в среднем составила 2,64±0,74. У пяти пациентов выявлены афатические нарушения. Десять пациентов имели посттравматические дефекты черепа. Срок с момента ЧМТ варьировал от 4 месяцев до 2 лет. У всех больных проводилось полномозговое исследование церебральной микроциркуляции методом перфузионной компьютерной томографии (ПКТ). ПКТ осуществлялась на 64-срезовом томографе Philips Ingenuity CT (Philips Medical Systems, Cleveland, USA) на вторые сутки с момента поступления больных в клинику.

Протокол КТ-исследования включал 16 продленных сканирований мозга, начиная от орбитомеатальной линии и параллельно ей, толщиной 45 мм, в течение 60 секунд на фоне введения контрастного вещества (режим «Perfusion JOG»). Параметры сканирования: 80 kVp, 70 mA, 160 mAs. Контрастное вещество (Ultravist® 370, Shering AG, Germany) вводилось автоматическим инъектором (Visitron CT, One Medrad, Indianola, PA, USA) в кубитальную вену через стандартный катетер (20 gauge) со скоростью 5 мл/сек в течение 8 сек на одно исследование.

Во время, необходимое для снижения концентрации контрастного вещества в венозном русле (венозная деконтаминация) после первого этапа полномозговой ПКТ, выполнялась ТЭСПТ постояннотоковым электростимулятором с выходным напряжением 9 В на парные губчатые электроды, пропитанные электропроводным гелем. Электроды располагались в лобно-височных областях вне роста волос, анод – на стороне очага повреждения, катод – контралатерально. Сила тока составила 0,3 мА. Плотность силы тока была 0,15 мА/см$^2$, время стимуляции – 20 минут.

По достижении времени, достаточного для венозной деконтаминации, выполнялась повторная ПКТ с теми же параметрами сканирования, верхней границей которого являлся vertex.

После сканирования объем данных передавался на рабочую станцию и анализировался в стандартной программе Philips Ingenuity Core (Philips Heathcare Nederland B.V., the Netherlands, 2013, v.3.5.5.25007). Автоматически производилось исключение из расчета вокселей, отражающих потоки крови в крупных сосудах (режим «Remote Vessels»).

Далее строились цветные перфузионные карты параметров, описывающих мозговую перфузию: объемного мозгового кровотока (cerebral blood flow – CBF), регионального объема крови (cerebral blood volume – CBV), среднего времени транзита контраста (mean time transit – MTT), а также карты Вестермарка, отражающих качественные изменения перфузии (рис. 1).

Сравнение параметров перфузии проводилось между лобно-височными областями коры непосредственно в области анода и катода («местно»), а также в передних отделах подкорковых ядер с обеих сторон («на отдалении»). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Локальным этическим комитетом. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с использованием критерия $\chi$-квадрата и t-критерия Стьюдента. Уровень значимости p=0,05.

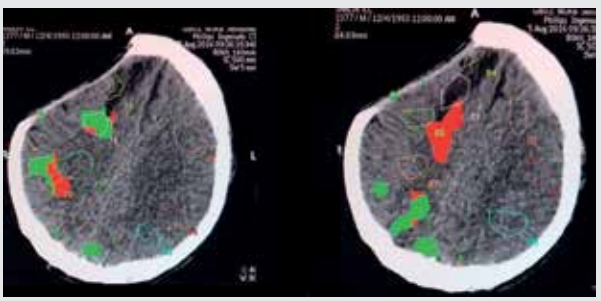


**РИС. 1.**
***Перфузионные карты Вестермарка пациента С. до ТЭСПП (зеленым цветом выделены зоны гипоперфузии, красным – зоны с критически низким уровнем кровотока).***

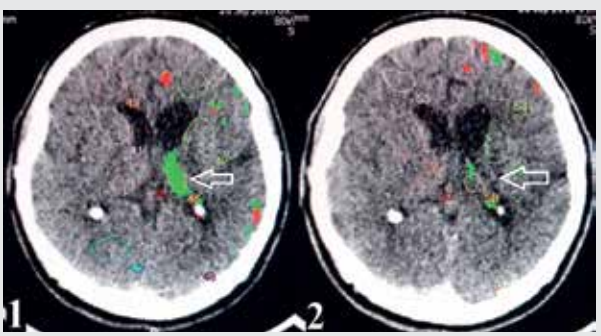


**РИС. 2.**
***Перфузионные карты Вестермарка пациента Т. до (1) и после ТЭСПТ (2). Обращает внимание зона гипоперфузии (выделена зеленым цветом и указана стрелкой) в области левого зрительного бугра. Указанная зона не выявляется после ТЭСПТ.***

**Результаты исследования**

Качественный анализ до ТЭСПТ выявил у всех пациентов исследования наличие зон со сниженной объемной скоростью кровотока менее 25 мл/100 г х мин и удлинением среднего времени транзита более 4 сек, что определяло их как зоны гипоперфузии.

У 10 (83%) пациентов отмечались зоны, соответствующие ишемии (те же изменения + уменьшение регионарного объема крови менее 2 мл/100 г).

ТЭСПТ сопровождалась статистически значимым уменьшением количества как зон дисциркуляции, так и ишемии (p<0,05) (рис. 2).

Количественный анализ показателей перфузии показал, что после проведения ТЭСПТ в лобно-височной области («местно») на стороне анода у всех пациентов происходило статистически значимое увеличение объемной скорости кровотока (до ТЭСПТ CBF 30,57±10,29 мл/100 г/мин; после ТЭСПТ 50,33±18,5 мл/100 г/мин; p<0,0001) и укорочение среднего времени транзита (MTT до ТЭСПТ 5,93±1,24 с, после ТЭСПТ 4,94±1,16 с; p=0,0108). Достоверных изменений регионарного объема крови выявлено не было (p>0,05).

В области подкорковых узлов выявлено статистически значимое увеличение объемной скорости кровотока только у тех 5 пациентов (41,6%), у которых она была изначально снижена (CBF до ТЭСПТ 24,87±8,44 мл/100 г/мин; после ТЭСПТ 34,28±13,25 мл/100 г/мин; p=0,008) и только при расположении анода на этой же стороне. Статистически достоверных изменений среднего времени транзита на фоне ТЭСПТ выявлено не было (p>0,05).

Проведение ТЭСПТ у 7 пациентов (58,3%) сопровождалось кратковременным улучшением неврологического статуса (регресс афазии, нарастание силы и амплитуды движений в паретичных конечностях и т. д.). Каких-либо осложнений после выполнения ТЭСПТ выявлено не было.

**Обсуждение**

Объяснений выявленных феноменов может быть несколько. Возможно при ТЭСПТ происходит изменение не только трансмембранного потенциала нейронов, но и глиальных клеток [6, 7]. Учитывая, что количество клеток глии превышает количество нейронов, а астроциты непосредственно участвуют в поддержании тонуса сосудов, увеличение кровотока является следствием не только активации нейронов, но и глии [8]. Кроме того, предполагается, что ТЭСПТ может вызывать вазодилатацию резистивных сосудов вследствие непосредственной стимуляции гладкомышечного слоя церебральных артериол или вследствие стимуляции сосудистого эндотелия и активации эндотелиальной синтазы оксида азота, что и приводит к гиперемии [6, 8, 9]. Вместе с тем все эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

В дальнейшем изучении нуждается и длительность выявленных нами изменений церебральной перфузии после ТЭСПТ. В будущем для этого может быть использована последовательность ASL, которая является неинвазивной и может быть использована многократно.

**Выводы**

У пациентов с последствиями ЧМТ ТЭСПТ приводит к статистически достоверному (p<0,05) увеличению объемной скорости мозгового кровотока и уменьшению

среднего времени транзита в области расположения анода, а также к статистически достоверному (p<0,05) увеличению объемной скорости кровотока в области подкорковых узлов на этой стороне.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Liebetanz D., Nitsche M., Tergau F. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. Brain. 2002. № 125. 2238-2247.

**2.** Merzagora A., Foffani G., Panyavin I. et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. Neuroimage. 2010. № 49 (3). P. 2304-2310.

**3.** Jang S., Ahn S., Byun W. et al. The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: an fMRI study. Neurosci. Lett. 2009. № 460 (2). P.117-120.

**4.** Kwon Y., Ko M., Ahn S. et al. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. Neurosci. Lett. 2008. № 435 (1). P. 56-59.

**5.** Polanı´a R., Paulus W., Antal A., Nitsche M. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. Neuroimage. 2011. № 54 (3). P. 2287-2296.

**6.** Bikson M, InoueM, Akiyama H et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. J. Physiol. 2004. № 557 (Pt 1). P. 175-190.

**7.** Ruohonen J., Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. Clin. Neurophysiol. 2012. № 123 (10). P. 2006-2009.

**8.** Dumont A., Araujo M., Lazzari R. et al. Effects of a single session of transcranial direct current stimulation on static balance in a patient with hemiparesis: a case study. J. Phys. Ther. Sci. 2015. № 27. P. 955-958.

**9.** Nitsche M., Niehaus L., Hoffmann K. et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. Clin. Neurophysiol. 2004. № 115. P. 2419-2423.


УДК: 616.833.1-001-06 -037:614.29

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ СТОЙКОЙ УТРАТЫ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПАЦИЕНТАМИ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯМИ

**И.В. Холодков, В.В. Линьков, Е.С. Гаранина,**
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»

***Холодков Илья Владимирович*** *– e-mail: ilya.kholodkov@mail.ru*

Дата поступления
114.06.2017

Разработан алгоритм прогноза стойкой утраты трудоспособности пациентами с последствиями черепно-мозговой травмы, учитывающий уровень мышечной силы, результаты теста рисования часов, теста запоминания 10 слов по А.Р. Лурия и выраженность депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Алгоритм применим в процедуре медико-социальной экспертизы и при определении тактики ведения больных на догоспитальном и госпитальном этапах. Создан программный комплекс для исследования постуральной устойчивости и позного тремора у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы в различные периоды болезни методом видеостабилометрии. В то же время полученный программный комплекс не имеет узкой специализации и применим в различных областях медицины.

**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы, прогноз стойкой утраты трудоспособности, видеостабилометрия, треморометрия, компьютерное зрение.

It was developed an algorithm for prediction of permanent disability of patients with consequences of traumatic brain injury, including the level of muscle strength, results of the clock drawing test, test of remembering 10 words by A.R. Luria and severity of depression by the hospital scale of anxiety and depression. The algorithm may be applied in the procedure of medico-social examination and determination of tactics of patient's treatment at pre-hospital and hospital stage. A software complex was developed to study postural stability and postural tremor in patients with consequences of traumatic brain injury in different periods of the disease by the method of videostabilometry. At the same time, this software complex has no restricted specialization, and is applicable in various regions of medicine.

**Key words:** consequences of traumatic brain injury, prognosis of permanent disability, videostabilometry, tremorometry, computer vision.

## Введение

Проблема травматизма в целом, и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в частности, всегда сопровождала человека. Несмотря на успехи современной медицины и усилия, предпринимаемые государством по снижению травматизма и совершенствованию сферы здравоохранения, проблема ЧМТ сохраняет свою актуальность.

Так, за 2015 г. частота ЧМТ в России составила 289,4 случая на 100 000 населения [1]. В 2008 г. в России уровень первичной инвалидизации вследствие ЧМТ достигал 13 случаев на 100 000 населения [2].

ЧМТ поражается преимущественно лица трудоспособного возраста, что в сочетании с высокой степенью инвалидизации пострадавших создает важный вклад в общие медико-социальные потери общества. Непосредственной причиной стойкой утраты трудоспособности при ЧМТ выступают ее последствия – эволюционно обусловленный и генетически закрепленный комплекс дистрофических, дегенеративных, аутоиммунных, резорбтивных, репаративных и других процессов, развивающихся в ответ на повреждение головного мозга и его покровов (по ННПЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко).

В то же время раннее начало реабилитационных мероприятий позволяет улучшить данную статистику [3], что определяет проблему своевременного и точного прогноза

степени стойкой утраты трудоспособности пациентами трудоспособного возраста с последствиями ЧМТ.

Повышение точности таких прогнозов возможно не только за счет комплексного анализа данных физикального обследования и расспроса, но и благодаря объективизации последних с помощью цифровых технологий [4]. Так, широко используются методы стабилометрии и треморометрии [5–7] с использованием механических акселерометров.

Для упрощения аппаратной части и повышения информативности исследования возможно применение методов цифровой оптической стабилометрии и треморометрии, основанных на алгоритмах компьютерного зрения (КЗ), которые в настоящее время получают все большее распространение в медицине [8, 9]. При этом оценивается координация движений, статика, состояние мышечного тонуса, произвольные и непроизвольные движения, мимика, движения глаз.

При разработке алгоритма прогноза степени стойкой утраты трудоспособности пациентами с посттравматической энцефалопатией и посттравматической эпилепсией [10, 11] также возникла необходимость применения цифровых методов клинической диагностики. Несмотря на положительные результаты пилотного исследования, позволившие оформить и зарегистрировать изобретение «Способ определения степени стойкой утраты трудоспособности пациентами с посттравматической эпилепсией» (патент № 2572781 от 14.12.2015 г.) [12], было принято решение объективизировать процесс клинического обследования пациентов, применив методы КЗ для анализа двигательных нарушений.

**Целью данного исследования** стала разработка алгоритма прогноза стойкой утраты трудоспособности пациентами с последствиями черепно-мозговой травмы и, в частности, создание простого в обращении и информативного программного комплекса для исследования постуральной устойчивости и позного тремора у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы в различные периоды болезни.

**Материал и методы**

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Иванова», нейрохирургических I и II отделений, а также неврологического отделения ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница».

В основную группу исследования включались больные, перенесшие закрытую ЧМТ давностью от двух месяцев (промежуточный период) до пяти лет с явлениями последствий ЧМТ, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлось:

• наличие тяжелых фоновых заболеваний, влияющих на трудоспособность;

• грубые нарушения речевых или моторных функций, препятствующие проведению обследования;

• факт трепанации черепа как возможная причина посттрепанационного синдрома.

С учетом критериев исключения в основную группу исследования вошли 12 человек: девять мужчин в возрасте 24–57 лет и три женщины в возрасте 34–44 лет, сохранившие трудоспособность, а также инвалиды II и III групп.

В группу видеостабилометрии вошли девять человек: шесть мужчин в возрасте 24–57 лет и три женщины в возрасте 34–42 лет. Отдельно обследовалась группа больных, перенесших закрытую ЧМТ давностью до пяти дней, в которую вошли пять мужчин в возрасте 21–56 лет. Спе-цифичность методики была подтверждена в обследовании клинически-здоровой женщины в возрасте 29 лет.

При разработке прогностического алгоритма учитывались следующие данные:

• степень стойкой утраты трудоспособности;

• возраст пациентов;

• преобладающие жалобы;

• состояние черепно-мозговых нервов;

• состояние пирамидной системы;

• выполнение проб на статическую и динамическую атаксию;

• результаты нейропсихологического тестирования:

- краткая шкала оценки когнитивного статуса,
- тест рисования часов,
- тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия,
- проба Шульте,
- опросник самооценки памяти,
- госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Полученные данные анализировались с помощью базовых описательных статистических методов, а затем – рангового коэффициента корреляции Спирмена (R) для выделения параметров, связанных с прогнозируемой величиной. Далее отобранные параметры обрабатывались методом множественной линейной регрессии для определения прогностических коэффициентов. Все статистические расчеты проводились в пакете программ Statistica 6.0 компании Statsoft.

В процессе создания комплекса видеостабилометрии регистрировались постуральные колебания тела и правой руки пациента в позе Ромберга. Пассивный оптический датчик, представляющий собой бумажный диск диаметром 1 см, окрашенный флуоресцентным красителем, закреплялся на указательном пальце правой руки обследуемого. В качестве детектора выступала веб-камера A4Tech PK-130MJ, установленная на фотоштативе. Длительность регистрации составляла две минуты.

Для обработки видеопотока в среде программирования Visual Studio Express 2010 с использованием библиотеки КЗ OpenCV 2.4.11 создана программа-анализатор. В качестве аппаратной базы использовался компьютер Sony VAIO SVS1311L9R.

**Результаты и их обсуждение**

В ходе анализа были выделены параметры, коррелирующие с выраженностью стойкой утраты трудоспособности (Inv):

• балльная оценка мышечной силы – M (R=-0,68, p=0,015);

• наличие патологического рефлекса Бабинского – B (R=0,63, p=0,027);

• балльная оценка теста рисования часов – C (R=0,58, p=0,049);

• отношение максимального и минимального количества положительных ответов в сериях теста запоминания 10 слов по А.Р. Лурия (R=-0,61, p=0,035);

• количество воспроизведенных слов после 10-минутной задержки в тесте запоминания 10 слов по А.Р. Лурия – L (R=-0,66, p=0,019);

• результат теста самооценки памяти (R=0,73, p=0,007);

• балльная оценка выраженности депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии – D (R=0,72, p=0,009).

Из вариантов оценки теста запоминания 10 слов по А.Р. Лурия было выбрано количество воспроизведенных слов после 10-минутной задержки по большему коэффициенту корреляции. Тест самооценки памяти был отброшен как излишне субъективный.

По результатам регрессионного анализа были получены прогностические коэффициенты, вошедшие в искомый алгоритм:

$$Inv = 2{,}4 - 0{,}544 \times M + 0{,}438 \times C - 0{,}0595 \times L + 0{,}0185 \times D$$

Здесь Inv – выраженность стойкой утраты трудоспособности: 0 баллов – сохраненная трудоспособность, 1 балл – легкая степень стойкой утраты трудоспособности, 2 балла соответствует II группе инвалидности.

Также был разработан и протестирован цифровой диагностический комплекс видеостабилометрии, позволяющий проводить экспертное исследование пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой систем.

В ходе обследования движения маркера регистрируются веб-камерой. Получаемый видеопоток анализируется с помощью алгоритмов КЗ. При этом покадрово выделяется оптический маркер методом порогового преобразования по параметрам цветового тона, яркости и насыщенности, оптимальные значения которых предварительно необходимо установить вручную в соответствии с фоном изображения. Далее с помощью детектора границ Кенни выделяются контуры и рассчитываются относительные координаты центра маркера. Координаты приводятся в соответствие с его диаметром и сохраняются в буферный массив. Затем полученные данные подвергаются спектральному анализу с помощью дискретного преобразования Фурье с применением оконной функции Блэкмана. Полученная спектрограмма предоставляется для анализа оператору в координатах частоты (герц) – амплитуда (единицы диаметра маркера) с указанием диагностической значимости различных частотных диапазонов. Предусмотрена возможность сохранения массива координат в файл. Регистрируемый видеоряд не требует сохранения на информационные носители.

Проведенные лабораторные и клинические испытания подтвердили заданную функциональность комплекса. В частности прослеживалась выраженная зависимость между амплитудой колебаний с частотой 0,5–4 Гц и выраженностью атактического синдрома у обследованных пациентов.

Получена ожидаемая оперативность обследования: подготовка к работе занимает 40–60 секунд, длительность регистрации установлена в пределах 1 минуты, расчеты длятся не более 1–2 минут. В настоящий момент запущена процедура регистрации данного программного продукта.

Результаты применения диагностического комплекса в дальнейшем применялись при разработке алгоритма прогноза степени стойкой утраты трудоспособности пациентами с посттравматической энцефалопатией.

**Выводы**

Разработан прогностический алгоритм прогноза стойкой утраты трудоспособности пациентами с последствиями черепно-мозговой травмы, который может быть внедрен в практическую медицину как на уровне медико-социальной экспертизы при первичном установлении группы инвалидности и переосвидетельствовании больных, так и в клиническом звене для определения тактики ведения пациентов с последствиями ЧМТ. Применение данного алгоритма позволит облегчить принятие тактических решений лечащим врачом.

Созданный программный комплекс для исследования постуральной устойчивости и позного тремора не имеет узкой специализации и применим в различных областях неврологии, нейрохирургии, нейрореабилитации и других разделах медицины. Внедрение такой разработки в диагностику и реабилитацию повысит оперативность и точность принятия решений для эффективного оказания медицинской помощи на госпитальном и амбулаторном этапах, что в конечном итоге позволит полнее использовать резервы организма при раннем начале лечения и реабилитации. Кроме того, данная программа позволяет проводить количественный мониторинг состояния пациента, оперативно внося коррекции в ход лечения.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Социально значимые заболевания населения России в 2015 году (Статистические материалы) / Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. М. 2016. 71 с.

*Social'no znachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2015 godu (Statisticheskie materialy) / Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravoohraneniya Minzdrava Rossii, FGBU «CNIIOIZ» Minzdrava Rossii. M. 2016. 71 s.*

**2.** Шестаков В.П. и др. Анализ динамики показателей первичной инвалидности населения Российской Федерации вследствие черепно-мозговой травмы. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. № 2 (35). С. 25-33.

*Shestakov V.P. i dr. Analiz dinamiki pokazatelej pervichnoj invalidnosti naseleniya Rossijskoj Federacii vsledstvie cherepno-mozgovoj travmy. Obschestvennoe zdorovye i zdravoohranenie. 2010. № 2 (35). S. 25-33.*

**3.** Орехова Г.Г. Роль организационных технологий в оказании медицинской помощи больным с последствиями черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... д. м. н.: 14.00.33 / Орехова Галина Геннадьевна. – Москва, 2008. 50 с.

*Orehova G.G. Rol' organizacionnyh tehnologij v okazanii medicinskoj pomoschi bol'nym s posledstviyami cherepno-moxgovoj travmy: avtoref. dis. … d. m. n .: 14.00.33 / Orehova Galina Gennadyevna. – Moskva, 2008. 50 s.*

**4.** Ермошина Т.В. Использование современных информационных технологий при проведении медицинских осмотров работников нефтегазодобывающей отрасли. Вестник Ивановской медицинской академии. 2007. Т. 12. № 3-4. С. 28-29.

*Yermoshina T.V. Ispol'zovanie sovremennyh informacionnyh tehnologij pri provedenii medicinskih osmotrov rabotnikov neftegazodobyvayuschej otrasli. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2007. T. 12. № 3-4. S. 28-29.*

**5.** Бофанова Н.С. Применение стабилометрического метода в диагностике двигательных нарушений и реабилитации пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 118.

*Bofanova N.S. Primenenie stabilometricheskogo metoda v diagnostike dvigatel'nyh narushenij i reabilitacii pacientov s posledstviyami cherepno-moxgovoj travmy. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2013. № 1. S. 118.*

**6.** Гаже П.-М. и др Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека / пер. с фр. под ред. Б.И. Усачева. СПб.: СПбМАПО, 2008. 316 с.

*Gazhe P.-M. i dr. Posturologiya. Regulaciya i narusheniya ravnovesiya tela cheloveka / per. s fr. pod red. B.I. Usacheva. SPb.: SPbMAPO, 2008. 316 s.*

**7.** Холмогорова Н.В. и др. Комплексная оценка функциональных состояний нервной системы человека силомоментным аппаратно-программным комплексом нового поколения. Известия ЮФУ. Технические науки. 2014. № 10 (159). С. 245-253.

*Holmogorova N.V. i dr. Kompleksnaya ocenka funkcional'nyh sostoyanij nervnoj sistemy cheloveka silomomentnym apparatno-programmnym kompleksom novogo pokoleniya. Izvestiya YUFU. Tehnicheskiye nauki. 2014. № 10 (159). S. 245-253.*

**8.** Горожанкин А.В. и др Исследование двигательных и координаторных расстройств при рассеянном склерозе методом видеостабилометрии. Медицинский альманах. 2014. № 3 (33). С. 59-62.

*Gorozhankin A.V. i dr. Issledovanie dvigatel'nyh I koordinatornyh rasstrojstv pri rasseyannom skleroze metodom videostabilometrii. Medicinskij almanah. 2014. № 3 (33). S. 59-62.*

**9.** Фролов С.В. и др. Регистрация и анализ тремора с помощью веб-камеры. Фундаментальные исследования. 2012. № 6. С. 185-188.

*Frolov S.V. i dr. Registraciya i analiz tremora s pomoschyu veb-kamery. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012. № 6. S. 185-188.*

**10.** Холодков И.В., Линьков В.В. Предварительные данные апробации алгоритма прогноза развития инвалидности при нейротравме. Научный поиск. 2015. № 2.3. С. 73-75.

*Kholodkov I.V., Lin'kov V.V. Predvaritel'nyye dannyye aprobacii algoritma prognoza razvitiya invalidnosti pri nejrotravme. Nauchnyj poisk. 2015. № 2.3. S. 73-75.*

**11.** Холодков И.В., Линьков В.В. Алгоритм прогноза инвалидности при нейротравме: перспективы практического применения: мат-лы межрег. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». Иваново: ИвГМА, 2016. С. 121-123.

*Kholodkov I.V., Lin'kov V.V. Algoritm prognoza invalidnosti pri nejrotravme: perspektivy prakticheskogo primeneniya: mat-ly mezhreg. nauch. konf. studentov i molodyh uchenyh s mezhdunar. uchastiyem «Mediko-biologicheskie, klinicheskie i social'nyye voprosy zdorovya i patologii cheloveka». Ivanovo: IvGMA, 2016. S. 121-123.*

**12.** Линьков В.В., Холодков И.В., Гаранина Е.С. Способ определения степени стойкой утраты трудоспособности пациентами с посттравматической эпилепсией: пат. 2572781 Российская Федерация, МПКА 61 B 5/00 / заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. № 2014142654/14; заявл. 22.10.2014; опубл. 20.01.2016. Бюл. № 2. 11 с.

*Lin'kov V.V., Kholodkov I.V., Garanina E.S. Sposob opredeleniya stepeni stojkoj utraty trudosposobnosti pacientami s posttravmaticheskoj epilepsiej: pat.2572781 Rossijskaya Federaciya, MPKA 61 B 5/00 / zayavitel' i patentoobladatel' GBOU VPO IvGMA Minzdrava Rossii. № 2014142654/14; zayavl. 22.10.2014; opubl. 20.01.2016. Byul. № 2. 11 s.*

УДК: 616.833.1-001-002.1-06-085-07

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ВЛИЯНИЕ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова,**
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

***Селянина Наталия Васильевна*** *– e-mail: nselyanina@mail.ru*

Дата поступления
14.06.2017

Предпринято комплексное исследование когнитивного, эмоционального статусов, количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) сыворотки крови 60 больных в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести. Проведен корреляционный анализ показателей сывороточного МНТФ с клиническими данными. Выяснено, что низкое содержание исследуемого нейротрофина оказывает влияние на выраженность очаговой неврологической симптоматики, а также на формирование когнитивных нарушений в остром периоде. Содержание МНТФ ниже 300 пг/мл служит предиктором развития депрессии в отдаленном периоде. Содержание МНТФ выше 600 пг/мл может расцениваться как высокий реабилитационный потенциал в отношении когнитивного функционирования.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, нейродинамические нарушения, нейротрофический фактор головного мозга.

The complex study of cognitive, emotional status, the quantity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum of 60 patients in acute traumatic brain injury (TBI) was performed. Correlation analysis of serum BDNF parameters with clinical data was carried out. It was found that the low content of the BDNF affects the severity of focal neurological symptoms, as well as the formation of cognitive disorders in acute period. The BDNF content below 300 pg / ml serves as a predictor of the development of depression in the long-term. The content of BDNF above 600 pg / ml can be regarded as a high rehabilitation potential.

**Key words:** traumatic brain injury, neurodynamic disorders, a brain-derived neurotrophic factor.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к числу основных причин снижения трудоспособности населения. Расходы на лечение и последующую реабилитацию пострадавших (в том числе и легкой ЧМТ) ежегодно возрастают [1]. В структуре клинических форм доминирует легкая ЧМТ, а нейродинамические нарушения относятся к числу наиболее частых ее последствий [2]. В основе восстановления утраченных функций головного мозга лежат механизмы нейропластичности – способности нервной ткани к структурно-функциональной перестройке после

повреждения [3]. Известно также, что нейропластичность лежит в основе таких процессов, как память, внимание, обучение [4]. Определение реабилитационного потенциала у пациентов в остром периоде ЧМТ достаточно сложно, поскольку процесс нейропластичности и функциональной перестройки во многом индивидуален и при одних и тех же локализациях контузионного повреждения у разных пациентов может отличаться [3]. Особое внимание в этой связи занимают когнитивные и эмоциональные нарушения, которые являются основным дезадаптирующим фактором последствий перенесенной ЧМТ легкой или средней степени тяжести [5]. В последние годы появилось много доказательств участия нейротрофических факторов [6, 7, 8, 9, 10, 11] в процессах роста, дифференцировки нейронов, с которыми связывают не только структурное, но и функциональное восстановление нервной ткани. Поэтому поиск молекулярно-биохимических прогностических факторов восстановления при ЧМТ является не менее актуальным, чем совершенствование нейровизуализационных и терапевтических методик.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение влияния количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови на формирование когнитивных и эмоциональных последствий черепно-мозговой травмы средней степени тяжести.

**Материал и методы**

Обследовано 60 пациентов (38 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст составил 35,0 [26,0; 46,0] лет) в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести. Через 15–18 месяцев в отдаленном периоде ЧМТ проведено повторное обследование 30 человек. Группу контроля составили 15 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц, не имевших ЧМТ в анамнезе.

Всем больным при поступлении в нейрохирургическое отделение проводилось общеклиническое, неврологическое, инструментальное исследование: рентгенография черепа, эхоэнцефалоскопия, офтальмоскопия, компьютерная томография (КТ) головного мозга. Степень неврологического дефицита оценивали при помощи шкалы комы Глазго (ШКГ), национальной шкалы тяжести инсульта NIHSS, индекса независимостей в сфере повседневной жизни Barthell. Всем обследуемым в течение первых суток проводилась оценка эмоционального и когнитивного статусов с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Монтгомери–Асберг, теста Спилбергера–Ханина для определения уровня реактивной и личностной тревожности, краткой оценочной шкалы психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции – FAB. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в остром периоде определяли при помощи иммуноферментного набора фирмы «R&D» Quantikine (Англия). Математическая обработка результатов проводилась при помощи статистической программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение медианы (Me) и квартилей [$Q_1$;$Q_2$]. Сравнение групп в работе проводилось при помощи непараметрических методов: для оценки различий между сравниваемыми средними значениями двух независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, при сравнении парных случаев – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена с учетом достоверности (p). При $p<0,05$ различия считались достоверными.

**Результаты и их обсуждение**

При клинико-неврологическом обследовании в большинстве случаев ушиба головного мозга (УГМ) выявлялись общемозговые, очаговые и менингеальные синдромы, характерные для острого периода. Степень угнетения сознания оценена в 15 [14,0; 15,0] баллов (p=0,00001 по отношению к контролю). Средний балл по шкале NIHSS составил

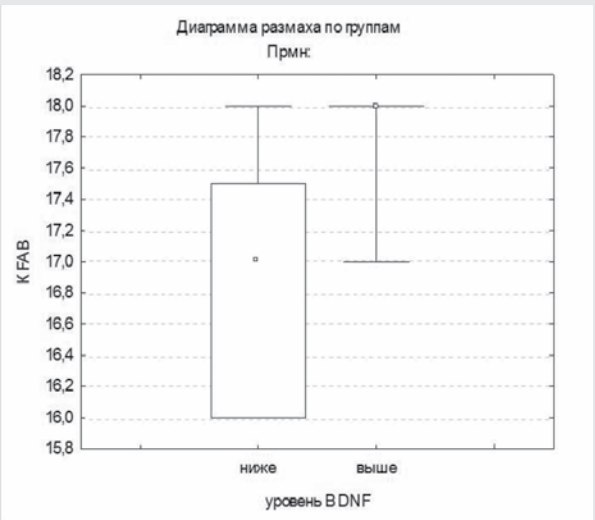



**РИС. 1.**
***Сравнительный анализ лобного функционирования в катамнезе в зависимости от содержания (выше или ниже 600 пг/мл) сывороточного МНТФ острого периода (p=0,01)***

**РИС. 2.**
***Сравнительный анализ уровня депрессии в катамнезе в зависимости от содержания сывороточного МНТФ (выше или ниже 300 пг/мл) острого периода (p=0,01)***

5,0 [4,0; 6,0], что также достоверно отличалось от показателей здоровых лиц (0,0 [0,0; 0,0], p=0,0001). У всех пациентов при КТ-исследовании головного мозга были обнаружены контузионные очаги размерами от 2 до 50 мм в диаметре (в среднем 9,0 [2,0; 16,0] мм) с локализацией в лобной доле (n=29), височной доле (n=14), лобно-височной (n=10) области, теменной доле – 7 пострадавших. Практически у всех больных имело место субарахноидальное кровоизлияние, выявленное при помощи метода компьютерной томографии и/или при проведении люмбальной пункции. Средний балл по шкале MMSE у пострадавших составил 26,0 [21,0; 28,0], а в контрольной группе 30,0 [29,0; 30,0], p=0,0001. Тестирование с использованием FAB выявило достоверное (p=0,00001) снижение балльной оценки до 15,0 [12,0; 16,0] баллов по сравнению с группой контроля – 18,0 [17,0; 18,0]. Уровень балльной оценки по шкале Монтгомери–Асберг оказался равным 9,0 [6,0; 14,0], что не соответствует выраженной депрессии, но отличается (p=0,0001) от контрольных цифр (3,0 [2,0; 5,0] балла). Суммарный балл по тесту Спилбергера–Ханина у всех пострадавших продемонстрировал высокий уровень реактивной – 46,0 [40,0; 54,0] (p=0,0001 по отношению к группе контроля) и средний уровень личностной (38,0 [33,0; 44,0]), не отличающийся от здоровых (p=0,06), тревожности. Также не получено достоверных отличий с контрольной группой при определении тревоги по госпитальной шкале: показатель в среднем у пострадавших оказался равным 5,0 [3,0; 9,0] баллам (p=0,0004 по отношению к контролю – 2,0 [1,0; 4,0] балла). Иммуноферментное исследование сыворотки крови выявило снижение МНТФ в группе УГМ, составив 396,0 [272,5; 98,0] пг/мл (p=0,03 по отношению к группе здоровых – 730,0 [360,0; 954,1] пг/мл). Как показал корреляционный анализ, в остром периоде ЧМТ исследуемый нейротрофин был взаимосвязан с выраженностью неврологического статуса по NIHSS (r=-0,26; p=0,049) и ШКГ (r=0,29; p=0,02), а также когнитивными (r=0,42; p=0,001 по MMSE и r=0,43; p=0,0001 по FAB) показателями и не зависел от локализации, размеров контузионных очагов и выраженности эмоциональных нарушений.

В отдаленном периоде у 30 больных УГМ средней степени тяжести, независимо от получаемого лечения, уменьшилась выраженность неврологических симптомов в среднем до 0,0 [0,0; 1,0] баллов. Констатирована положительная динамика по шкале FAB (17,0 [15,0; 18,0] баллов, p=0,001) по сравнению с результатами, полученными в остром периоде по данной шкале, а балльная оценка по шкале Монтгомери–Асберг осталась практически аналогичной острому периоду – 9,0 [5,0; 14,0] баллов, p=0,2. После проведения анализа зависимостей показателей исследуемых шкал в катамнезе определилось влияние МНТФ (исследуемое в остром периоде) на некоторые нейродинамические проявления отдаленного периода. Так, выявлена зависимость (r=0,52; p=0,01) изучаемого фактора с лобным когнитивным функционированием (рис. 1) и степенью выраженности депрессии (рис. 2), выявляемой при помощи шкалы Монтгомери–Асберг (r=-0,43, p=0,006). Определено, что при количественном содержании МНТФ сыворотки ниже 600 пг/мл в остром периоде ЧМТ имелся высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде (патент на изобретение № 2470302 РФ «Способ прогнозирования когнитивных нарушений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы»). При констатации показателей МНТФ острого периода ниже 300 пг/мл у пострадавших в катамнезе определялся повышенный уровень депрессии (патент на изобретение № 2570385 РФ «Способ прогнозирования депрессии у пациентов с ушибом головного мозга в отдаленном периоде»).

**Заключение**

В остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести наряду с очаговыми неврологическими синдромами наблюдается снижение сывороточного содержания мозгового нейротрофического фактора, не зависящее от локализации и размеров контузионного очага, что говорит о неспецифической реакции нейропластических (вероятно, генетически детерминированных) процессов. Восстановление когнитивных и эмоциональных нарушений связано со степенью активации нейротрофических процессов, в частности мозгового нейротрофического фактора. Недостаточный уровень исследуемого нейротрофина в остром периоде черепно-мозговой травмы клинически проявляется в усугублении выраженности очаговой неврологической симптоматики и уменьшении когнитивного функционирования, а в последующем приводит к снижению лобного функционирования и эмоциональным нарушениям. Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови в остром периоде ЧМТ средней степени тяжести может служить одним из предикторов развития нейродинамических нарушений, а его содержание выше 600 пг/мл расцениваться как высокий реабилитационный потенциал в отношении восстановления нейродинамических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб.: СпецЛит, 2002. С. 7-13.

*Kondakov E.N., Kriveckij V.V. Cherepno-mozgovaya travma. SPb.: SpecLit, 2002. S. 7-13.*

**2.** Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. М.: ИП «Т.М. Андреева», 2009. С. 16-17, 73.

*Lihterman L.B. Nevrologiya cherepno-mozgovoj travmy. M.: IP «T.M. Andreeva», 2009. S. 16-17, 73.*

**3.** Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. С. 97-102.

*Kadykov A.S., Cpernikova L.A., Spahparonova N.V. Reabilitaciya nevrologicheskih bolnyh. M.: «MEDpress-inform», 2009. S. 97-102.*

**4.** Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 2. С. 73-80.

*Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plastichnost' golovnogo mozga v norme i patologii. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2004. № 2. S. 73-80.*

**5.** Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. М.: «МЕДпресс-информ», 2011. С. 8-9.

*Zajcev O.S. Psihopatologiya tyazheloj cherepno-mozgovoj travmy. M.: «MEDpress-inform», 2011. S. 8-9.*

**6.** Kulpers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006. № 9. P. 580-586.

**7.** Leibrock J., Lottspeich E., Hohn A. et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature. 1989. Vol. 34. № 1. P. 149-152.

**8.** Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 4. С. 37-41.

*Zhivolupov S.A., Samarcev I.N., Marchenko A.A., Pulyatkina O.V. Prognosticheskoe znachenie soderzhaniya v krovi nejrotroficheskogo faktora mozga (BDNF) pri terapii nekotoryh funkcional'nyh i organicheskih zabolevanij nervnoj sistemy s primeneniem adaptola. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. № 4. S. 37-41.*

**9.** Гомазков О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. М.: ООО «КДМ», 2010. С. 28-34.

*Gomazkov O.A. Plejotropnye ehffekty nejrotrofinov. M.: OOO «KDM», 2010. S. 28-34.*

**10.** Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 5. С. 22-24.

*Selyanina N.V., Karakulova YU.V. Aktivaciya reparativnyh processov v ostrom periode cherepno-mozgovoj travmy pod vliyaniem nejrotroficheskoj terapii. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. № 5. S. 22-24.*

**11.** Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии. Неврологический журнал. 2014. № 6. С. 36-39.

*Karakulova YU.V., Amirahova L.SH. Rol' nejrotrofinov v vosstanovlenii posle ishemicheskogo insul'ta pod vliyaniem nejroprotektornoj terapii. Nevrologicheskij zhurnal. 2014. № 6. S. 36-39.*

УДК: (616.833.1 -001+618.2)-06:616.839

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.01

# ИЗМЕНЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

**А.А. Волынкин[1,2], П.Н. Власов[1,2], В.А. Петрухин[2], К.Н. Ахвледиани[2],**
[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
[2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

***Волынкин Александр Александрович** – e-mail: doctor_nevrolog@bk.ru*

Дата поступления
07.07.2017

Нарушение вегетативной регуляции – частое проявление последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ), изучение которой на когорте беременных и стало целью настоящего исследования. Проведено комплексное неврологическое обследование 47 беременных (с ЧМТ в анамнезе) и 23 из группы контроля, включающее исследование вегетативного статуса (тонус, реактивность, обеспечение деятельности) с применением вегетативных анкет и функциональных тестов. По результатам исследования выявлена вегетативная дисфункция в 70,2% (суммарно, n=33) наблюдений с изменениями в виде преобладания активности парасимпатического отдела (индекс Кердо <0 (p=0,0497), красный дермографизм (p<0,0001), значения синокаротидного рефлекса (p<0,05)), причем при утяжелении ЧМТ наблюдались более выраженные нарушения вегетативного тонуса (красный (p=0,0347) и возвышенный (p=0,0112) дермографизм). Выявленные изменения отражают снижение адаптационных возможностей нервной системы у беременных с последствиями ЧМТ, что необходимо учитывать при их диспансеризации.

**Ключевые слова:** беременность, последствия черепно-мозговой травмы, вегетологическое обследование.

After suffering a traumatic brain injury (TBI) the majority of victims are neurological manifestations, including persistent violation of autonomic regulation, the study of which the cohort of pregnant women (with head injury in history) and became the purpose of the present study. Conducted comprehensive clinical and neurological examination 47 pregnant women with the consequences of TBI, including a study of the autonomic status using diagnostic scales, and also the functional tests to assess autonomic tone, autonomic reactivity and autonomic support activities. The control group included 23 clinically healthy pregnant women. Analysis of the vegetative status in pregnant women with the consequences of TBI have revealed abnormalities in autonomic tone, reactivity and support activities, with prevalence of activity of the parasympathetic division (characterized by negative values of Kerdo index (p=0,0497), the prevalence of the vasodilating skin reactions (p<0,0001), change of a sinocarotid reflex (p<0,05)), and after more severe TBI was observed persistent autonomic deviations with pronounced changes in autonomic tone (red (p=0,0347) and high (p=0,0112) dermatographia). The detected changes reflect a decrease in adaptive capabilities of the nervous system in pregnant women with the consequences of TBI that should be considered in the clinical examination.

**Key words:** the consequences of traumatic brain injury, autonomic regulation, pregnant women.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – один из основных видов травматизма у лиц молодого, трудоспособного возраста, причем у женщин она встречается в 2–3 раза реже, чем у мужчин [1]. После перенесённой ЧМТ у 50–90% пострадавших сохраняются или формируются различные неврологические проявления (неврологический дефицит, психические изменения, вегетативная дизрегуляция, эпилептический синдром) [1–4].

Вторичная посттравматическая вегетативная дисфункция (ВД) связана с повреждением структур сегментарного и надсегментарного отделов вегетативной нервной системы (ВНС), участвующих в адаптационно-приспособительных реакциях, и развитием функционального дисбаланса эрготрофотропных звеньев вегетативной регуляции [5, 6]. Выявлено, что в основе местных (стойких) кожных реакций

определяющую роль играют преобладающие симпатические (вазоконстрикторные) или парасимпатические (вазодилятирующие) влияния, и их изменения могут служить дополнительным клиническим проявлением ВД [5, 7]. На основе клинического исследования ВД оценивается функционирование вегетативных структур, определяющих дезадаптацию в отдалённом периоде ЧМТ [8].

Известно, что в период нормально протекающей беременности в организме женщины происходят значительные сдвиги в обменно-эндокринной системе, ВНС [9], что обуславливает возможные рецидивы имеющихся либо первые проявления различных заболеваний ЦНС [10]. Сочетание таких изменений с посттравматическими вегетативными нарушениями в условиях повышенных психических и физических нагрузок у беременных может представлять потенциальный риск развития процессов дезадаптации и декомпенсации травматической болезни головного мозга [8, 11, 12, 13].

**Цель исследования:** изучить функциональное состояние вегетативной нервной системы у беременных с последствиями ЧМТ.

**Материал и методы**

Открытое проспективное исследование включало 47 беременных с последствиями ЧМТ, которые были обследованы в условиях акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2013 по 2015 год. Беременные были разделены на две группы в зависимости от вида ранее полученной ЧМТ: 1-я – с последствиями сотрясения головного мозга (СГМ – n=21; 44,7%); 2-я – с последствиями ушиба головного мозга (УГМ – n=26; 55,3%). Средний возраст в 1-й группе составил 31,4±6,3 года, во 2-й – 31,9±6,3 года. Среди пациенток превалировали последствия закрытой (n=40; 85,2%) и изолированной (n=32; 68%) ЧМТ. Катамнез после ЧМТ составил в 1-й группе 9,4±5,4 года, во 2-й группе – 8,8±4,7 года. Контрольную группу составили 23 беременные (средний возраст – 29,4±4,8 года), без неврологической и соматической патологии.

Всем беременным проводился клинико-неврологический осмотр с оценкой вегетативного статуса. При исследовании ВНС определяли ее функциональное состояние по вегетативным показателям: тонус, реактивность, обеспечение деятельности. Известно, что вегетативный тонус и реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, вегетативное обеспечение деятельности – об адаптивных механизмах [5].

Исследование вегетативного тонуса состояло из исследования дермографизма и анкетирования (Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений и Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений, где сумма баллов свыше 15 (для вопросника) и 25 (для схемы) расценивалась как признак ВД), а также определения вегетативного индекса Кердо (ВИ) по формуле: ВИ=1-Д/ЧСС, где Д – диастолическое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин. При эйтонии: ВИ=0, если ВИ>0, то преобладает симпатический тонус, если ВИ<0, то парасимпатический [5, 7].

Вегетативная реактивность, определяющая развитие вегетативных реакций, оценивалась по размаху колебаний вегетативных показателей и времени их возврата к исходному уровню. В исследовании выполнялся синокаротидный рефлекс (Чермака–Геринга): после 15-минутного покоя в положении лежа подсчитывалась ЧСС исходного уровня за 1 мин, а затем в течение 15–20 секунд пальцами рук легко надавливали на область верхней трети m. Sterno-claido-mastoideus (до ощущения пульсации сонной артерии) и с 15-й секунды регистрировали ЧСС в течение 15 секунд. За норму принимали замедление ЧСС от 6 до 12 ударов в 1 мин, а более 12 – свидетельствовали о преобладании ваготонии, менее 6 – о снижении вегетативной реактивности и преобладании симпатикотонии. Усиление ЧСС свидетельствует об извращенной реакции [5, 7].

Исследование вегетативного обеспечения деятельности включало рефлекторные вегетативные тесты: ортостатический тест (оценивается регуляция симпатического отдела ВНС), который в норме приводит к учащению ЧСС от 6 до 24, и клиностатический тест (оценивается регуляция парасимпатического отдела ВНС), приводящий в норме к урежению ЧСС на 4–6. Увеличение или урежение ЧСС сверх нормы при данных тестах – это показатель ВД с преобладанием симпатических или парасимпатических влияний [5, 7].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием унифицированных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0, с применением описательных методов (среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), медианы (Me) и интерквартильных интервалов ([25%;75%]), абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%)) и непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Достоверный уровень значимости различий считали при значении p<0,05.

**ТАБЛИЦА 1.**
***Клинические проявления вегетативной дисфункции у обследованных беременных***

| Признак ВД | | 1-я группа (n, %) | 2-я группа (n,%) | Контроль (n,%) |
|---|---|---|---|---|
| Дистальная акрогипотермия | | 13 (61,9)* | 14 (53,9* | 3 (13) |
| Гипергидроз | дистальный | 10 (47,6)* | 12 (46,2)* | 2 (8,7) |
| | диффузный | 4 (19) | 7 (27) | – |
| «Сердцебиение», «перебои» | | 6 (28,6)* | 13 (50)* | 1 (4,3) |
| Ощущение общего жара | | 6 (28,6) | 6 (23,1) | – |
| Ощущение зябкости | | 12 (57,1)# | 7 (27) | – |
| Парестезии | | 11 (52,4)# | 5 (19,3) | – |
| Тремор век | | 15 (71,4)*# | 11 (42,4)* | 2 (8,7) |
| Метеочувствительность | | 15 (71,4)*# | 13 (50)* | 4 (17,2) |

***Примечание:*** ** – различия между исследуемой группой и контрольной, p<0,05; # – различия между 1-й и 2-й группами, p<0,05.*

**РИС.**
***Примеры возвышенного дермографизма на коже спины (А) и плеча (Б) у пациенток 2-й группы.***

**Результаты исследования**

Объективное неврологическое обследование беременных в группах выявило спектр жалоб и симптомов ВД, которые представлены в таблице 1. Следует отметить тот факт, что в ряде случаев беременные предъявляли жалобы только в результате тщательного опроса врача.

Распространенность ряда симптомов ВД у беременных достоверно чаще наблюдалась в 1-й группе (ощущение зябкости – p=0,0390; парестезии – p=0,0189 ; тремор век – p=0,0208; метеочувствительность – p=0,0382).

Анкетирование в дополнение к жалобам и клиническим симптомам позволило выявить ВД в 1-й группе у 15 (71,4%) беременных, а во 2-й группе – у 18 (69,3%). В группе контроля минимальные проявления ВД по вопроснику выявлены у 6 (26%; средние значения 16 [16; 16] баллов) и по схеме – у 7 пациенток (30,4%; средние значения 26 [26; 26] баллов), что, вероятно, было обусловлено конституциональными особенностями вегетативной регуляции. Обобщенные данные по обследованию вегетативной регуляции в группах представлены в таблице 2.

Исследование вегетативной регуляции в группах выявило изменения по всем трём параметрам (вегетативный тонус, реактивность, обеспечение деятельности).

При последствиях ЧМТ получены практически идентичные (p=0,9273) отрицательные значения ВИ, свидетельствующие о преобладании парасимпатических влияний ВНС, которые отличались от значений в группе контроля (p=0,0497). Состояние эйтонии отмечено лишь в контрольной группе (p=0,0013).

Нарушение местных кожных сосудисто-вегетативных реакций выявлено во всех группах (в 1-й – 14 (66,6%); во 2-й – 21 (80,9%); в контрольной – 7 (30,4%); p=0,5126). При последствиях ЧМТ преобладающими кожными реакциями были парасимпатические (вазодилатирующие) в виде стойкого красного дермографизма с преобладанием во 2-й группе (p=0,0347) и при сравнении с контролем (1-я группа – p=0,0061; 2-я группа – p<0,0001). У 5 (19,3%; p=0,0112) пациенток 2-й группы был выявлен возвышенный дермографизм, указывающий на гиперреактивные парасимпатические реакции (рис.). Достоверно значимых изменений по диагностированию кожных вазоконстрикторных реакций (белый дермографизм) среди групп выявлено не было (p=0,2999).

Синокаротидный рефлекс выявил преобладание парасимпатической реактивности у беременных с последствиями ЧМТ (между 1-й и 2-й группами p=0,4209), относительно здоровых беременных (1-я группа – p=0,0039; 2-я группа – p=0,0354).

Клиностатический тест выявил практически одинаковую преобладающую парасимпатическую активность при последствиях ЧМТ (между 1-й и 2-й группами p=0,9701) относительно контрольной группы (1-я группа – p=0,0085; 2-я группа – p=0,0098). При ортостатическом тесте выявлены достоверные отличия между результатами в 1-й и контрольной группах (p=0,0301).

**Обсуждение**

В ходе исследования было выявлено снижение механизмов адаптации в виде изменений вегетативной регуляции (вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения деятельности).

Вегетативная дисфункция – наиболее частое проявление последствий ЧМТ (по нашим данным: 71,4% – после СГМ; 69,3% – после УГМ), выявляемое в различных исследованиях (от 35,7 до 60% у мужчин [3, 14]; 77,6–81,2% – в общей популяции [15]), в том числе и при беременности (66,4% – после СГМ; 71,4% – после УГМ [4]).

Следует отметить, что выявленные в 1-й и 2-й группах расстройства ВНС наблюдаются в виде клинической картины синдрома ВД с ваготоническими проявлениями, что отмечено и в ряде предыдущих исследований (86,4% – после СГМ; 72,9% – после УГМ [11]) [16, 17]. Внешние проявления ВД, такие как стойкий красный дермографизм, а также отклонения в исследовании ортостатического (28% – 1-я группа; 7,7% – 2-я группа) и, что более выражено, клиностатического (по ~42% в 1-й и 2-й группах) рефлексов среди беременных при последствиях ЧМТ подтвердило более ранние аналогичные исследования у небеременных [18].

**Выводы**

Таким образом, проведённое исследование позволило оценить функциональное состояние ВНС у беременных с последствиями ЧМТ, у которых, как и в ранее проведенных исследованиях на других когортах населения, вегетативные

**ТАБЛИЦА 2.**

***Показатели вегетативного статуса в группах по результатам функциональных тестов и диагностических шкал***

| Критерий исследования ВНС | | | 1-я группа | 2-я группа | Контроль |
|---|---|---|---|---|---|
| Тонус | вегетативный индекс Кердо | положительный (n ,%) | 7 (33,3) | 9 (34,7) | 7(30,4) |
| | | отрицательный (n ,%) | 14 (66,7)* | 17 (65,5)* | 8 (34,7) |
| | | эйтония (n ,%) | - | - | 6(26,1) |
| | дермографизм (стойкий) | красный (n ,%) | 8 (38,1)* | 18 (69,3)* # | 1 (4,3) |
| | | белый (n ,%) | 6 (28,6) | 3 (11,6) | 6 (26) |
| Реактивность | синокаротидный рефлекс | симпатикотония (n ,%) | 4 (19,1) | 6 (23,1) | 5 (21,5) |
| | | ваготония (n ,%) | 13(61,9) * | 11(42,4)* | 1(4,3) |
| Обеспечение деятельности | клиностатический тест (n ,%) | | 9 (42,8)* | 11(42,4)* | 2 (8,7) |
| | ортостатический тест (n ,%) | | 6 (28,6)* | 2 (7,7) | 1 (4,3) |
| Вопросник (баллы, Me [25%;75%]) | | | 23[17;24]* | 20,5[18;24]* | 15[15;16] |
| Схема (баллы, Me [25%;75%]) | | | 36[27;39]* | 33[26;34]* | 25[25;26] |

***Примечание:*** ** – различия между исследуемой и контрольной группами, p<0,05; # – различия между 1-й и 2-й группами, p<0,05.*

нарушения отражают степень компенсации организма на травму и служат для объективной оценки тяжести последствий ЧМТ в отдаленном периоде.

У пациенток с последствиями ЧМТ проявления вегетативной дизрегуляции во время беременности отягощаются посттравматической дисфункцией ВНС с полисистемными изменениями (вегетативный тонус, реактивность и обеспечение деятельности) и преобладанием парасимпатических влияний. Выявленные изменения в регуляции ВНС указывают на снижение адаптационных возможностей организма при беременности и могут являться фактором негативного влияния на её течение, что требует тщательного мультидисциплинарного динамического наблюдения беременных с последствиями черепно-мозговой травмы.

### ЛИТЕРАТУРА


**1.** Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР -Медиа, 2014. 488 с.

*Lixterman L.B. Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie. M.: GE'OTAR - Media, 2014. 488 s.*

**2.** Агаева К.Ф. Процесс накопления и распространения последствий травмы головы среди населения. Журнал неврологии и психиатрии. 2001. № 5. С. 46-48.

*Agaeva K.F. Process nakopleniya i rasprostraneniya posledstvij travmy golovy sredi naseleniya. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2001. № 5. S. 46-48.*

**3.** Карасева Т.А. Экспертная оценка частоты клинических синдромов отдалённого периода черепно-мозговой травмы в зависимости от вида повреждений головного мозга у лиц призывного возраста. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 3. С. 121-124.

*Karaseva T.A. E'kspertnaya ocenka chastoty klinicheskix sindromov otdalyonnogo perioda cherepno-mozgovoj travmy v zavisimosti ot vida povrezhdenij golovnogo mozga u lic prizyvnogo vozrasta. Izvestiya vysshix uchebnyx zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2011. № 3. S. 121-124.*

**4.** Рыжков В.Д. Женская неврология. СПб.: Нормед-издат., 2014. 101 с.

*Ryzhkov V.D. Zhenskaya nevrologiya. SPb.: Normed-izdat., 2014. 101 s.*

**5.** Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2002. 752 с.

*Vejn A.M. Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie. M.: MIA, 2002. 752 s.*

**6.** Коваленко А.П. Вегетативные расстройства у больных с последствиями лёгкой черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... к. м. н. СПб., 2001. С. 32.

*Kovalenko A.P. Vegetativnye rasstrojstva u bol'nyx s posledstviyami lyogkoj cherepno-mozgovoj travmy: avtoref. dis. … k. m.n. SPb., 2001. S. 32.*

**7.** Четвериков Н.С. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1968. 307 с.

*Chetverikov N.S. Zabolevaniya vegetativnoj nervnoj sistemy. M.: Medicina, 1968. 307 s.*

**8.** Карпов С.М. Течение адаптационно-компенсаторных механизмов после сотрясения головного мозга у детей // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: мат-лы XIV Междунар. конф. / Научно-практический журнал «Открытое образование». 2006 № 3. С. 373-375.

*Karpov S.M. Techenie adaptacionno-kompensatornyx mexanizmov posle sotryaseniya golovnogo mozga u detej // Novye informacionnye texnologii v medicine, biologii, farmakologii i e'kologii: mat-ly XIV mezhdunar. konf. / Nauchno-prakticheskij zhurnal «Otkrytoe obrazovanie». 2006. № 3. S. 373-375.*

**9.** Филинов А.Г., Брагина Л.Б., Галицкая С.А. Сравнительная оценка состояния вегетативной нервной системы у женщин в различные сроки нормально протекающей беременности. Медицинский альманах. 2015. № 4. С. 58-62.

*Filinov A.G., Bragina L.B., Galickaya S.A. Sravnitel'naya ocenka sostoyaniya vegetativnoj nervnoj sistemy u zhenshhin v razlichnye sroki normal'no protekayushhej beremennosti. Medicinskij al'manax. 2015. № 4. S. 58-62.*

**10.** Гилязутдинова З.Ш. Беременность и роды при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Казань: Изд. Казанского университета, 1988.155 с.

*Gilyazutdinova Z.Sh. Beremennost' i rody pri zabolevaniyax central'noj i perifericheskoj nervnoj sistemy. Kazan: Izd. Kazanskogo universiteta,1988. 155 s.*

**11.** Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю. Динамика психологического состояния женщин во время беременности и после родов. Вопросы психологии. 2002. № 1. С. 59-68.

*Brutman V.I., Filippova G.G., Xamitova I.Yu. Dinamika psixologicheskogo sostoyaniya zhenshhin vo vremya beremennosti i posle rodov. Voprosy psixologii. 2002. № 1. S. 59-68.*

**12.** Макаров А.Ю. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы. СПб. 2006. 600 с.

*Makarov A.Yu. Klinicheskaya nevrologiya s osnovami mediko-social'noj e'kspertizy. SPb. 2006. 600 s.*

**13.** Яичникова Н.В. Последствия черепно-мозговой травмы и беременность: автореф. дис. ... к. м.н. Нижний Новгород, 2006. 23 с.

*Yaichnikova N.V. Posledstviya cherepno-mozgovoj travmy i beremennost': avtoref. dis. … k. m. n. Nizhnij Novgorod, 2006. 23 s.*

**14.** Бофанова Н.С., Ермолаева А.И. Клинико-функциональные особенности и лечение последствий лёгкой черепно-мозговой травмы различной этиологии. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2014. № 1 (29). С. 37-45.

*Bofanova N.S., Ermolaeva A.I. Kliniko-funkcional'nye osobennosti i lechenie posledstvij lyogkoj cherepno-mozgovoj travmy razlichnoj e'tiologii. Medicinskie nauki. Klinicheskaya medicina. 2014. № 1 (29). S. 37-45.*

**15.** Субботин А.В. и др. Особенности клинических проявлений отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы: докл. // V Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии», Новосибирск, 26-27 нояб., 2008. Бюл. сиб. мед. 2008. Т. 7. № 5. С. 415-419.

*Subbotin A.V. i dr. Osobennosti klinicheskix proyavlenij otdalennyx posledstvij zakrytoj cherepno-mozgovoj travmy: dokl. // V Mezhregional'naya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Aktual'nye voprosy nevrologii», Novosibirsk, 26-27 noyab., 2008. Byul. sib. med. 2008. T. 7. № 5. S. 415-419.*

**16.** Морозов В.В., Мальцева О.Б., Посохов В.В., Айяш К.Н. Вегетативные нарушения в отдаленном периоде легкой черепно-мозговой травмы // Проблемы отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы в условиях научно-технического прогресса: тез. докл. Обл. науч.-практ. конф. 1989. Харьков. 1989. С. 97-98.

*Morozov V.V., Mal'ceva O.B., Posoxov V.V., Ajyash K.N. Vegetativnye narusheniya v otdalennom periode legkoj cherepno-mozgovoj travmy // Problemy otdalennyx posledstvij zakrytoj cherepno-mozgovoj travmy v usloviyax nauchno-texnicheskogo progressa: tez.dokl. Obl. nauch.-prakt. konf. 1989. Xar'kov. 1989. S. 97-98.*

**17.** Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Дедова Н.В. Психовегетативные последствия черепно-мозговой травмы. Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики: мат-лы конф. Уфа. 1998. С. 143-144.

*Maslova N.N., Semakova E.V., Dedova N.V. Psixovegetativnye posledstviya cherepno-mozgovoj travmy. Aktual'nye voprosy nevrologii, nejroxirurgii i medicinskoj genetiki: mat-ly konf. Ufa. 1998. S. 143-144.*

**18.** Ломако В.В., Прокипишина З.Е. Психоневрологические нарушения в отдаленном периоде у больных с легкой и средней степенью тяжести ЧМТ // Проблемы отдаленных последствий ЧМТ в условиях НТП: тез. докл. обл. науч. конф. Харьков. 1989. С. 89-90.

*Lomako V.V., Prokipishina Z.E. Psixonevrologicheskie narusheniya v otdalennom periode u bol'nyx s legkoj i srednej stepen'yu tyazhesti ChMT // Problemy otdalennyx posledstvij ChMT v usloviyax NTP: tez. dokl. obl. nauch. konf. Xar'kov, 1989. S. 89-90.*

## III. ЭКСТРАПИРАМИДАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

УДК: 616.858-06:616.8-009.17

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОЙ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Т.В. Яковлева, Ю.В. Каракулова, Н.Д. Демчук,**
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

***Яковлева Татьяна Валерьевна*** *– e-mail: tanya-jarkoe.solnce@yandex.ru*

Дата поступления
20.06.2017

Комплексное нейропсихологическое тестирование с оценкой выраженности немоторных когнитивных и аффективных нарушений и исследование количественного содержания серотонина в периферической крови проведены у 40 пациентов с болезнью Паркинсона. Выявлено, что наличие когнитивных и аффективных нарушений ухудшает течение болезни Паркинсона. Когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона выражены больше, чем при дрожательной. Содержание серотонина в периферической крови у пациентов с актинетико-ригидной формой заболевания достоверно ниже, чем у пациентов с дрожательной формой. При нарастании степени депрессии и когнитивных нарушений происходит истощение гуморального депо серотонина в крови.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, немоторные проявления, серотонин.

Complex neuropsychological testing with an evaluation of the expression of non-motor cognitive and affective disorders and a study of the quantitative content of serotonin in peripheral blood was performed in 40 patients with Parkinson's disease. It was revealed that the presence of cognitive and affective disorders worsens the course of Parkinson's disease. Cognitive and affective disorders in patients with akinetic-rigid form of Parkinson's disease are more pronounced than in the case of trembling. The serotonin content in peripheral blood in patients with an actinic-rigid form of the disease is significantly lower than in patients with a tremor form. With the increase in the degree of depression and cognitive impairment, the humoral depot of serotonin in the blood is depleted.

**Key words:** Parkinson's disease, non-motor manifestations, serotonin.

**Введение**

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста, связанное с поражением различных медиаторных систем, среди которых в большей степени изучена дофаминергическая [1, 2]. БП проявляется моторными нарушениями (замедленностью движений, повышением тонуса мышц, дрожанием, неустойчивостью при ходьбе) и широким спектром немоторных (эмоциональных, когнитивных, поведенческих, диссомнических и др.) расстройств [1].

Риск развития депрессии у пациентов с БП примерно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц того же возраста и пола [1, 3, 4]. Депрессия у пациентов с БП имеет некоторые особенности: нехарактерны суицидальные попытки (при наличии суицидальных мыслей), высокая степень тревожности, пессимизма, низкая – самообвинений [5, 6]. Развитие депрессии при БП объясняют повреждением подкорковых ядер и префронтальной коры, стриоталамической петли и лимбической системы, стволовых структур, немаловажен вклад серотонинергической нейротрансмиттерной системы [4, 6, 7]. До 40% пациентов с БП страдают от проявлений тревожности, включая общее тревожное расстройство, панические атаки, социофобию. К настоящему времени не проведено исследований по лечению тревожных расстройств при БП, хотя антидепрессанты продемонстрировали свою анксиолитическую эффективность [8]. Нарушения сна – наиболее частые из немоторных симптомов БП. К ним относятся трудности засыпания, частые просыпания, ночные крампи и болевая дистония, синдром беспокойных ног, спутанность сознания и галлюцинации в ночное время, дневная сонливость. Расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз является одним из частых немоторных проявлений болезни Паркинсона, встречается более чем у 60% пациентов и существенно влияет на качество жизни [5].

Следующим наиболее частым немоторным симптомом у пациентов с БП являются когнитивные нарушения: снижение памяти и внимания, замедление мышления, так называемая брадифрения. При длительном течении заболевания выраженные когнитивные нарушения по типу деменции развиваются у 80% пациентов, что связано не только с усугублением регуляторных и нейродинамических нарушений, но и с присоединяющимся нарушением исполнительных функций, которые выявляются в тестах на память, речь, праксис, мышление [4]. Значительная часть вновь диагностированных больных с БП имеют когнитивный дефект, в дальнейшем у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями повышен риск развития деменции. Когнитивные расстройства усиливают степень дезадаптации и инвалидизации, ухудшают качество жизни, прогноз, затрудняют родственникам уход за больными [7]. Патогенез когнитивных расстройств при БП сложный, связан с дефицитом таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин. Не существует универсального объяснения при описании этиологической основы развития деменции при БП, выявлены ассоциации снижения психических функций с генами, кодирующими нейротрофические факторы, КОМТ, микротубулин-ассоциированный тау-протеин [8, 10, 11, 12].

Таким образом, мало изучен вклад в формирование немоторных симптомов БП серотонинергической системы [13]. Серотонин – биогенный амин, образующийся из триптофана в результате декарбоксилирования. В организме постоянно циркулирует до 10 мг. В энтерохромаффинных клетках ЖКТ большая часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло, в норме в крови его содержание составляет от 50 до 220 нг/мл. В большом количестве этот амин локализуется в ряде отделов головного мозга, его много в тучных клетках кожи, эндокринных железах [13, 14]. У пациентов с БП не проводилось исследований содержания нейромедиатора серотонина в периферической крови при разных формах болезни Паркинсона и при различной выраженности немоторных проявлений заболевания.

**Цель исследования:** провести сопоставление выраженности немоторных проявлений болезни Паркинсона по данным нейропсихологического тестирования с количественным содержанием нейромедиатора серотонина в периферической крови пациентов.

**Материал и методы**

На базе клиники неврологии Пермской краевой клинической больницы нами обследованы 40 пациентов с болезнью Паркинсона, среди которых были 23 мужчины и 17 женщин (средний возраст составил 63,8±7,3 года). Возраст начала заболевания составил 58,9±8,2 года, продолжительность заболевания равнялась 4,9±2,3 года. Нами проведено сравнительное исследование психометрических показателей у 25 пациентов с дрожательной и 15 пациентов с акинетико-ригидной формами болезни Паркинсона. Тестирование проводилось в утренние часы, через два часа после приема противопаркинсонических препаратов.

Группу контроля составили 20 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц без клинических проявлений паркинсонизма.

Изучение неврологического статуса пациентов проводили с помощью модифицированной рейтинговой шкалы для болезни Паркинсона и унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма (УРШОБП). Когнитивные функции больных исследованы с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Batery, FAB), теста рисования часов. Степень тревоги и депрессии исследована с помощью шкалы депрессии Бека и теста Спилбергера–Ханина (ситуационная тревожность (СТ) и личностная тревожность (ЛТ)). Характеристика сна изучена с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна и шкалы дневной сонливости по Epworth. Степень астенизации исследована с помощью визуальной аналоговой шкалы оценки астении (ВАШ). Исследование концентрации серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА). Исследование было одобрено Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета. Все пациенты давали письменное информированное согласие на исследование (в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2000 года). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего (M) и среднего квадратичного отклонения ($\sigma$), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). Анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. При $p<0,05$ различия считались достоверными.

**Результаты и их обсуждение**

Суммарный балл по шкале УРШОБП в группе пациентов с акинетико-ригидной формой БП составил 61,9±13,1, с дрожательной – 59,2±9,2, что не имело существенной разницы ($p>0,05$). По данным краткой шкалы MMSE у 11 (44,0%) из 25 пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона и у 8 (53,4%) из 15 пациентов с акинетико-ригидной формой были выявлены когнитивные нарушения. Среднее значение MMSE составило 27,5±1,9 балла, что меньше, чем в группе здоровых лиц (28,7±1,0 балл). При этом нами обнаружены достоверные ($p=0,045$) различия показателей MMSE у пациентов с дрожательной формой (27,72±2,3) и акинетико-ригидной формой (26,6±2,3) БП. При исследовании когнитивных способностей с помощью FAB признаки лобной дисфункции имелись у 15 (60,0%) пациентов из группы дрожательной формы БП и у 14 (93,4%) – с акинетико-ригидной формой заболевания. Средний балл FAB составил 12,4±3,6 балла, что меньше по сравнению с группой контроля (16,4±1,6 балла). Достоверно ($p=0,001$) хуже был средний балл по тесту FAB в группе пациентов с акинетико-ригидной формой (11,0±3,4) относительно дрожательной формы (13,3±3,4), причем у 8 из 15 пациентов с акинетико-ригидной формой БП были зафиксированы признаки лобной деменции. Не справились с тестом рисования часов 4 (16,0%) пациента с дрожательной формой БП и 8 (53,4%) пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания. Среднее значение по тесту рисования часов составляет 8,1±1,3, что ниже значения из группы сравнения (8,2±1,4).

У пациентов с дрожательной формой БП и акинетико-ригидной формой заболевания с помощью теста Спилбергера–Ханина тревожность была определена как высокая. Средний балл реактивной тревожности (РТ) у пациентов с дрожательной формой составил 44,9±8,3, личностной тревоги – 45,5±8,0. Среднее значение РТ у пациентов с акинетико-ригидной формой составило 44,9±5,6 балла, ЛТ – 44,3±6,0 балла. При сравнительном анализе пациентов с разными формами паркинсонизма достоверной разницы аффективных нарушений не получено. У 78,9% пациентов с БП были отмечены признаки депрессивных расстройств разной степени тяжести, среднее значение по шкале Бека составило 17,7±7,7, что достоверно выше контрольных значений (14,5±7,6 балла), кроме того у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания была выявлена тяжелая депрессия (21,7±7,5).

Исследование сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна показало, что у 67,5% пациентов с БП имелись нарушения сна (частые ночные пробуждения, тревожные сновидения, раннее пробуждение). Среднее значение балльной оценки субъективных

характеристик сна составило 16,4±4,6, что достоверно ниже, чем в контрольной группе (19,1±4,3). Оценка сна с помощью анкеты субъективных характеристик сна не показала существенной разницы значений у пациентов с разными формами паркинсонизма. Пациенты и с дрожательной, и с акинетико-ригидной формой БП не имели признаков избыточной дневной сонливости (средний балл шкалы сонливости по Epworth – 4,4±2,7), в то время как в контрольной группе (p=0,0002) имелись признаки умеренной дневной сонливости (8,8±5,3).

С помощью визуальной аналоговой шкалы оценки астении у пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формой БП были выявлены признаки астении (среднее значение ВАШ составило 4,8±1,9), что достоверно превышает контрольные значения (2,6±1,4).

Количественное содержание нейромедиатора серотонина в периферической крови пациентов с болезнью Паркинсона (183,2±76,4 нг/мл) в группе в целом не отличалось от показателей группы контроля у практически здоровых людей (221,22±56,8 нг/мл). Однако по данным нашего исследования количество серотонина у пациентов с акинетико-ригидной формой (123,1±22,7 нг/мл) было достоверно меньше (p=0,01), чем у пациентов с дрожательной формой паркинсонизма (191,8±77,8 нг/мл).

При проведении корреляционного анализа исследуемых показателей у пациентов с БП выявилась отрицательная связь (r=-0,3; p=0,0003) между степенью депрессии по шкале Бека и количественным содержанием нейромедиатора серотонина. В то время как при сравнении когнитивных нарушений по шкале MMSE с содержанием серотонина в периферической крови выявлена положительная корреляция (r=0,5; p=0,0008).

Переходя к обсуждению проблемы нужно отметить, что БП относится к заболеваниям с расстройствами движений, но в то же время характеризуется обширным комплексом немоторных проявлений. Помимо дефицита дофамина вследствие дегенерации нейронов ЧС при БП в патологический процесс вовлечены холинергические, серотонинергические, норадренергические нейроны различных отделов головного мозга.

Клиническое значение немоторных проявлений БП можно трактовать по разному. Во-первых, с их учетом проводятся многочисленные исследования возможности ранней премоторной диагностики БП. С другой стороны, немоторные симптомы могут быть значимыми для качества жизни, прогрессировать и в значительной степени определять инвалидизацию пациентов. Наличие когнитивных и аффективных нарушений определяет тяжесть состояния больного, снижает приверженность к лечению, усугубляет зависимость больного от ухаживающих лиц. Так, депрессия и нарушения памяти являются одними из основных факторов, определяющих качество и продолжительность жизни пациентов с БП.

**Выводы**

Нейропсихологическое тестирование показало, что когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона выражены в большей степени, чем у больных с дрожательной формой. Нарушения сна и признаки астении характерны как для пациентов с акинетико-ригидной, так и с дрожательной формой БП.

Содержание серотонина в периферической крови у пациентов с актинетико-ригидной формой заболевания достоверно ниже, чем у пациентов с дрожательной формой, что указывает на заинтересованность серотонинергической системы в формировании симптомов ригидности, гипокинезии.

Корреляционный анализ и сопоставление показателей немоторных проявлений при БП с содержанием нейромедиатора серотонина в периферической крови выявили, что при нарастании степени депрессии и когнитивных нарушений происходит истощение гуморального депо серотонина в крови. Наличие когнитивных и аффективных нарушений ухудшает течение болезни Паркинсона, поэтому при коррекции дефицита серотонина возможно улучшить приверженность пациентов к терапии противопаркинсоническими препаратами и тем самым отсрочить инвалидизацию.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М. 2007. 19 с.

*Levin O.S., Smolenceva I.G. Nemotornye projavlenija bolezni Parkinsona. M. 2007. 19 s.*

**2.** McKeith I.G., Diskon D.W., Lowe J. Et al Consortium on DLB Diagnosis abd managmebt of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology. 2005. Vol. 65. P. 1863-1872.

**3.** Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Депрессия при болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины. 2005. № 8. С. 32-35.

*Fedorova N.V., Kylya T.K. Depressia pri bolezni Parkinsona. Al'manax klinicheskoi medicine. 2005. № 8. S. 32-35.*

**4.** Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона. В кн.: «Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению» / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 233-256.

*Levin O.S. Psihicheskie rasstrojstva pri bolezni Parkinsona. V kn.: «Jekstrapiramidnye rasstrojstva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju» / Pod red. V.N. Shtoka, I.A. Ivanovoj-Smolenskoj, O.S. Levina. M.: MEDpress-inform, 2002. S. 233-256.*

**5.** Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2015. № 6. Вып. 2. С. 40-43.

*Ljashenko E.A., Levin O.S., Polujektov M.G. Primenenie melatonina dlja korrekcii rasstrojstv povedenija v faze sna s bystrymi dvizhenijami glaz pri bolezni Parkinsona. Zhurn. nevrol. i psihiatr. im. S.S. Korsakova. 2015. № 6. Vyp. 2. S. 40-43.*

**6.** Федорова Н.В., Мирецкая А.В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона. Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 36-39.

*Fedorova N.V., Mireckaja A.V. Affektivnye rasstrojstva pri bolezni Parkinsona. Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2009. № 2. S. 36-39.*

**7.** Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 2003. 503 с.

*Levin O.S. Kliniko-nejropsihologicheskie i nejrovizualizacionnye aspekty differencial'noj diagnostiki parkinsonizma: avtoref dis. ... d. m. n. Moskva, 2003. 503 s.*

**8.** Торган Т.И., Байдина Т.В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. Саратовский науч.-мед. журн. 2012. Т. 8. № 2. С. 535-538.

*Torgan T.I., Bajdina T.V. Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona. Saratovskij nauch.-med. zhurn. 2012. T. 8. № 2. S. 535-538.*

**9.** Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 3-8.

*Nodel' M.R., Yaxno N.N. Nervno-psixicheskie naryshenia pri bolezni Parkinsona. Nevrologia, nejropsixologia, psixosomatika. 2009. № 2. S. 3-8.*

**10.** Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2007. Vol. 22. P. 1689-1707.

**11.** Hinnell C., Hurt C.S., Landau S.et al. PROMS-PD Study Group. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? Mov Disord. 2012. Vol. 27. № 2. P. 236-241.

**12.** De Lau L.M. Verbaan D., van Rooden S.M. et al. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival. Mov Disord. 2014. Vol. 29. № 1. P. 150-151.

**13.** Демчук Н.Д. Серотонинергические механизмы формирования моторно-депрес-сивных симптомов паркинсонизма, охарактеризованного по Паркингену, и возможность их коррекции антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: автореф. дис. ... к. м. н. / Н.Д. Демчук. Пермь, 2005. 25 с.

*Demchyk N.D. Serotoninergicheskie mexanizmi formirovania motorno-depressivnix simptomov parkinsonizma, oxarakterizovannogo po Parkin-geny, i vozmojnost' ix korrekcii antidepressantami iz gryppi selektivnix ingibitorov obratnogo zaxvata serotonina: avtoref. dis. / N.D. Demchyk. Perm, 2005. 25 s.*

**14.** Дондова А.И. Аффективные нарушения и тромбоцитарный серотонин при болезни Паркинсона. Пермский медицинский журнал. 2008. № 1. С.119-122.

*Dondova A.I. Affektivnie narushenia i trombocitarnii serotonin pri bolezni Parkinsona. Permskii medicinskii jurnal. 2008. № 1. S.119-122.*

УДК: 612.822:577.539

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ЧАСТОТНО-СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТРЕМОРА

**Е.А. Александрова[1], А.В. Густов[1], И.В. Бородачева[3], Е.М. Тиманин[2], Е.В. Еремин[1], К.М. Беляков[3], М.Н. Ерохина[1],**

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУН «Институт прикладной физики РАН», г. Н. Новгород,
[3]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

***Александрова Екатерина Александровна*** *– e-mail: dalex1970@mail.ru*

Дата поступления 28.06.2017

Частота – важнейшая феноменологическая и клиническая характеристика тремора, имеющая дифференциально-диагностическое значение, поскольку именно частотные характеристики дрожательных гиперкинезов позволяют провести дифференциальную диагностику физиологического и патологических видов тремора, сделать вывод о механизмах генерации тремора при разных формах неврологической патологии и определить лечебную тактику. Частотные характеристики тремора также связывают с различными механизмами генерации и контроля дрожания в покое при изометрической нагрузке и реализации двигательного акта. Таким образом, спектральный анализ тремора может быть использован для объективной оценки непроизвольных движений в норме, проведения дифференциальной диагностики физиологического и патологического видов тремора, однако одновременная комплексная оценка частотных характеристик статического, постурального и кинетического тремора в проведенных ранее исследованиях представлена недостаточно и является противоречивой в отношении выделения низких, высоких и средних частот.

**Ключевые слова:** физиологический тремор, спектральные характеристики тремора, аппарат «Механонейромиограф».

Frequency is the most important phenomenological and clinical characteristic of a tremor, which has a differential diagnostic significance. The frequency characteristics of trembling hyperkineses allow differential diagnosis of physiological and pathological tremor types, to draw conclusions about the mechanisms of tremor generation in various forms of neurological pathology, and to determine the therapeutic strategy. The frequency characteristics of the tremor are also associated with various mechanisms of generation and control of jitter at rest under isometric loading and the implementation of the motor act. Thus, spectral analysis of the tremor can be used for an objective assessment of involuntary movements in norm, differential diagnosis of physiological and pathological types of tremor, however, a simultaneous complex evaluation of the frequency characteristics of static, postural and kinetic tremor in previous studies is insufficient and contradictory low, high and medium frequencies.

**Key words:** physiological tremor, spectral characteristics of tremor, apparatus «Mechanoneuromyomograph».

## Введение

Частота – важнейшая феноменологическая и клиническая характеристика тремора, имеющая дифференциально-диагностическое значение, поскольку именно частотные характеристики дрожательных гиперкинезов позволяют провести дифференциальную диагностику физиологического и патологических видов тремора, сделать вывод о механизмах генерации тремора при разных формах неврологической патологии и определить лечебную тактику [1, 2, 3]. Частотные характеристики тремора также связывают с различными механизмами генерации и контроля дрожания в покое при изометрической нагрузке и реализации двигательного акта [2, 4, 5, 6]. Таким образом, спектральный анализ тремора может быть использован для объективной оценки непроизвольных движений в

норме, проведения дифференциальной диагностики физиологического и патологического видов тремора, однако одновременная комплексная оценка частотных характеристик статического, постурального и кинетического тремора в проведенных ранее исследованиях представлена недостаточно и является противоречивой в отношении выделения низких, высоких и средних частот [1, 3, 7].

**Цель исследования:** изучить частотно-спектральные характеристики физиологического, статического, постурального и кинетического тремора верхних и нижних конечностей.

**Материал и методы**

Для решения поставленной цели были обследованы 115 практически здоровых лиц в возрасте от 20 лет до 71 года, средний возраст составил 36,7±13,5 года. Среди обследованных были 73 женщины и 42 мужчины. Исследование проводили на аппарате «Механонейромиограф» (Е.М. Тиманин, Е.В. Еремин, 2008) [3]. Регистрацию сигналов различных видов тремора проводили акселерометрическими датчиками. Спектральный анализ сигналов тремора осуществлялся средствами программного обеспечения. Проводилась одновременная регистрация сигналов тремора в двух симметричных точках верхних и нижних конечностей. Находились средние значения суммарной мощности [P, (см/с$^2$)$^2$], позволяющей, в отличие от оценки амплитуды, провести временной анализ дрожательного гиперкинеза. Частотно-спектральные характеристики тремора оценивались на основании выделения долей мощности (%) в диапазонах низких (1,0–7,9 Гц), средних (8,0–15,9) Гц и высоких (16,0–30) Гц частот.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 6.0. Вычисляли среднюю выборочной совокупности (M), ошибку средней (m). Для поэтапного сравнения результатов внутри каждой из подгрупп использовали парный критерий Стьюдента. Степень достоверности (p) определяли по доверительному коэффициенту и числу степени свободы. Различие результатов считалось достоверным при $p \leq 0,05$ (Реброва О.Ю., 2002).

**Результаты и их обсуждение**

Анализ частотных характеристик статического тремора рук показал равномерное распределение долей мощности по частоте в низко- и высокочастотных частях спектра – 35,8±0,8% и 38±0,9% соответственно, в то время как доля мощности в средней части спектра оказалась сниженной и равнялась 27±0,7% (p=0,0001). Такое распределение долей мощности может быть связано с тем, что колебания в среднечастотной части спектра в треморе покоя связаны с осцилляциями, формирующимися во время сердечной систолы, которые фиксируются на частоте около 10 Гц за счет периферических пассивных резонансных эффектов [2, 8].

При исследовании постурального тремора верхних конечностей было обнаружено достоверное изменение частотно-спектральных характеристик со статистически значимым повышением долей мощности в диапазоне низких частот и средних частот, с уменьшением доли мощности на высоких частотах – 49,8±1%, 42,7±1%, 7,5±0,3% соответственно (p1=0,0001, p2=0,0001, p3=0,0001). Оценка частотной характеристики кинетического тремора рук показала дальнейшее достоверное повышение доли мощности в низкочастотном спектре со снижением доли мощности в среднечастотном спектре, при отсутствии изменений в спектре высоких частот – соответственно 59±1%, 33±1%, 8±0,3% (p1=0,0001, p2=0,0001, p3=0,29) (рис. 1).

Оценка частотного спектра тремора покоя в ногах так же, как и в руках, показала достоверное превышение доли мощности в низкочастотной части спектра (1,0–7,9 Гц) – 45±1,2% (p=0,0001). При сравнении частотно-спектральных характеристик статического тремора в руках и ногах, было выявлено статистически значимое (p=0,0001) превышение доли мощности в низкочастотной части спектра в ногах, что может быть связано с количественным различием функционирующих двигательных единиц, участвующих в активизации периферического рефлекса на растяжение в верхних и нижних конечностях [2].

При исследовании постурального тремора ног выявлялось достоверное повышение доли мощности в диапазоне низких частот (72,1±1,1%) со значительным уменьшением доли мощности на высоких частотах (7,4±0,7% vs 297,4±0,8%) соответственно (p=0,0001). Спектральный анализ кинетического тремора ног в норме также выявил нарастание доли мощности в низкочастотном спектре (p=0,0001) (рис. 2).

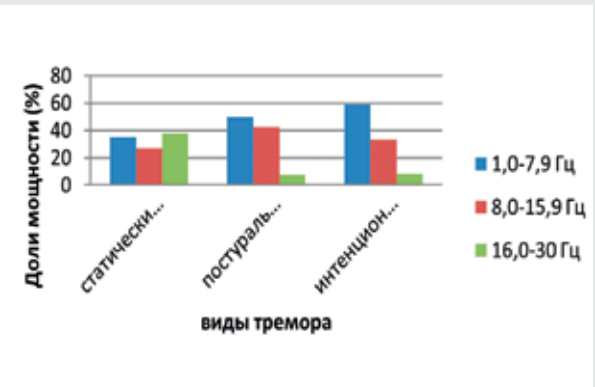



**РИС. 1.**
***Частотно-спектральные характеристики физиологического тремора рук.***

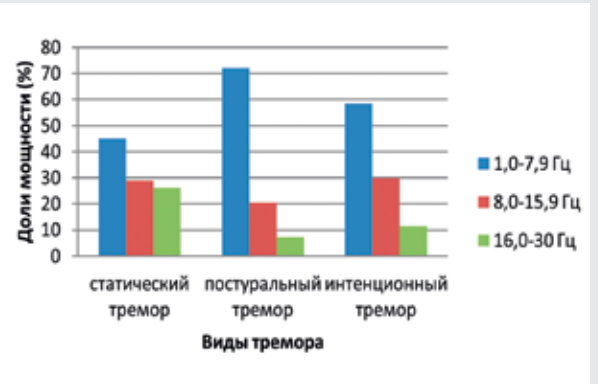



**РИС. 2.**
***Частотно-спектральные характеристики физиологического тремора ног.***

В возникновении физиологического тремора имеют значение три самостоятельных вида осцилляций: два – периферические (механический и рефлекторный резонанс) и один – центральный (нейрогенный осциллятор), и роль этих механизмов в генерации разных видов тремора различна. Физиологический тремор в конечности при ее удержании против силы тяжести определяется совместным действием периферических механизмов, включающих механический и рефлекторный резонанс [2, 6, 10]. По всей вероятности, смещение спектра в сторону низкочастотных колебаний в постуральном треморе по сравнению с тремором покоя связано с изменением резонансной частоты рефлекторных осцилляций на сегментарном уровне за счет изменения интенсивности импульсации, проходящей через гамма-петлю.

Также считается, что синхронизация двигательных единиц в покое и при нагрузке связана с пароксизмальной активностью кортико-спинального тракта, а тремор является «побочным продуктом» кортико-моторных осцилляций, модулирующих нисходящие пути двигательного контроля. При этом пики колебаний навязанного центрального нейрогенного тремора находятся в полосах частот 8–12 Гц [2], и, вероятнее всего, именно с этим связано второе смещение спектра в сторону среднечастотных колебаний.

Кинетический тремор связывается с центральной ритмической активностью, это определяет жесткий надсегментарный контроль при реализации двигательного акта [10]. Осцилляции физиологического тремора необходимы для реализации быстрых произвольных движений и их инициации [2]. Увеличение доли низкочастотного дрожания в кинетическом треморе рук со снижением доли мощности на средних частотах, по сравнению с постуральным тремором, по-видимому, связано с изменением как резонансной частоты рефлекторных осцилляций на сегментарном уровне, так и с модулирующим влиянием надсегментарных механизмов, поскольку предполагать снижение резонансной частоты соответствующей механической системы нет оснований. Разница изменений при переходе от постурального тремора к кинетическому на руках и на ногах может быть связана с разницей условий генерации кинетического тремора в ногах. Регистрация кинетического тремора в ходе проведения пяточно-коленной пробы обуславливает условия измерений, близкие к промежуточным между измерениями тремора покоя и постурального тремора. В то же время, учитывая физиологические особенности биокинематической цепи нижних конечностей, а именно осуществление локомоторной функции, именно такой вид непроизвольной двигательной активности является для них физиологической [2].

**Выводы**

Таким образом, обнаруженные изменения спектральных характеристик в различных видах тремора в верхних и нижних конечностях соответствуют функциональным особенностям соответствующих биокинематических цепей и отражают механизмы сегментарного и надсегментарного контроля непроизвольной и произвольной моторной активности.

Исследование спектра физиологического тремора показало достоверное различие частотных характеристик статического тремора, постурального и интенционного тремора со смещением спектров в сторону низкочастотных колебаний при наличии двигательной активности в конечности.

Анализ частотных характеристик тремора на аппарате «Механонейромиограф» может быть использован для оценки функционального состояния двигательного анализатора.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Избранные лекции по неврологии / Под ред. проф. В.Л. Голубева. М.: Издательство «Эйдос Медиа», 2006. 624 с.

*Izbrannye lekcii po nevrologii / Pod red. prof. V.L. Golubeva. M.: Izdatel'stvo «EHjdos Media», 2006. 624 s.*

**2.** Илларионшкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011. 354 с.

*Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinezy. M.: Atmosfera, 2011. 354 s.*

**3.** Тиманин Е.М., Густов А.В., Александрова Е.А., Устимкина М.А. Виброакустические методы и аппаратно-программный комплекс для неврологической диагностики // Фундаментальные науки – медицине: биофизические медицинские технологии: монография. В 2 тт.: Т.2 / под ред. А.И. Григорьева, Ю.А. Владимирова. М.: МАКС Пресс, 2015. С. 194-215

*Timanin E.M., Gustov A.V., Aleksandrova E.A., Ustimkina M.A. Vibroakusticheskiye metody i apparatno-programmnyy kompleks dlya nevrologicheskoy diagnostiki // Fundamental'nyye nauki – meditsine: Biofizicheskiye meditsinskiye tekhnologii: monografiya. V 2 tt.: T.2 / pod red. A.I. Grigor'yeva, Yu.A. Vladimirova. M.: MAKS Press, 2015. S.194-215*

**4.** Hagbard K.E., Young R.R. Partisipation of the stetch reflex in human, physiological tremor. Brain. 1979. Vol. 352. P. 1582-1585.

**5.** Hess C.W., Pullman S.L. Tremor: Clinical Phenomenology and Assessment Techniques. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2012. Jun. 28. № 2. 65 p.

**6.** McAuley J.H., Marsden C.D. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. Brain. 2000. Aug. № 123. (Pt 8). P. 1545-1567.

**7.** Arihara M., Sakamoto K. Evaluation of spectral characteristics of physiological tremor of finger based on mechanical model. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1999. Jul-Aug. № 39 (5). P. 289-304.

**8.** Marsden C.D., Meadodows J.C., Lange G.W., WatsonR.S. The rjle of ballistocardiac impulse in the genesis of physiological tremor. Brain. 1969. Vol. 92. P. 647-662.

**9.** Sakamoto K., Nishida K., Zhou L., Itakura N., Seki K., Hamba S. Characteristics of physiological tremor in five fingers and evaluations of fatigue of fingers in typing. 1992. Jan. № 11 (1). P. 61-68.

**10.** Vallbo A.B., Wessberg J. Organization of motor output in slow finger movements in man. J Physiol. 1993. Sep. № 469. P. 673-91.

УДК: 616.45-001.1/.3:616.74-009

Код специальности ВАК: 14.01.11

# РОЛЬ СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ФОКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ

**В.А. Суворова[1], Е.А. Антипенко[1], М.С. Дьячкова[2], Д.В. Сердцева[2], А.В. Дерюгина[2], А.В. Густов[1],**
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

***Суворова Варвара Андреевна*** *– e-mail: svavarya@mail.ru*

Дата поступления
25.05.2017

Фокальные мышечные дистонии – одно из наиболее распространенных двигательных расстройств. В работе представлен анализ показателей психофизиологического стресса у пациентов с фокальными мышечными дистониями. Проведено обследование 27 пациентов в возрасте от 19 до 69 лет с подтвержденным диагнозом цервикальной дистонии и блефароспазмом. Психофизиологический стресс, ассоциированный с фокальными дистониями, присутствовал у подавляющего числа пациентов. Имелась высокая частота и значительная выраженность психоэмоциональных расстройств. Своевременная медикаментозная коррекция психоэмоциональных расстройств и повышение неспецифической стрессоустойчивости позволят улучшить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** фокальные мышечные дистонии, стресс, тревога, депрессия.

Focal muscular dystonia is one of the most common motor disorders. The paper presents an analysis of the indices of psychophysiological stress in patients with focal muscular dystonia. A survey of 27 patients aged 19 to 69 years with a confirmed diagnosis of cervical dystonia and blepharospasm was carried out. Psychophysiological stress associated with focal dystonia was present in the vast majority of patients. There was a high frequency and considerable severity of psychoemotional disorders. Timely medication correction of psychoemotional disorders and increase in nonspecific stress resistance will improve the patient's quality of life.

**Key words:** focal muscular dystonia, stress, anxiety, depression.

Дистония – расстройство движения, проявляющееся устойчивыми мышечными сокращениями, которые приводят к инвалидизирующим насильственным движениям и формированию патологических поз [1, 2]. Фокальные дистонии относятся к числу наиболее широко распространенных форм двигательных расстройств: они встречаются в популяции у 30–60 человек на 100 000 населения. По частоте встречаемости среди фокальных дистоний первое место занимает блефароспазм; на втором месте – цервикальная дистония. Фокальные дистонии чаще манифестируют в возрасте после 40 лет [3]. Высокая распространенность дистонии среди лиц трудоспособного возраста, значительное снижение функциональных возможностей пациентов и их качества жизни определяют медико-социальную значимость и актуальность проблемы.

Двигательные дефекты, возникающие при мышечных дистониях, являются не единственным проявлением данного заболевания, большой вклад в клиническую картину вносят немоторные проявления, к которым прежде всего относятся психоэмоциональные нарушения. Исследователями обсуждается влияние предшествующих стрессовых событий в дебюте заболевания [4]. Известно, что стресс является универсальным ответом организма на внешние раздражители и изменения гомеостаза, с биологической точки зрения он полезен и обязателен, поскольку в состоянии стресса происходит тренировка адаптационных резервов организма. Однако длительный хронический стресс напрямую связан с развитием многих патологических состояний [5]. В 1936 году канадский ученый Ганс Селье выделил три стадии стресса:

1. стадия мобилизации, напряжения,
2. стадия сопротивления и адаптации,
3. стадия истощения.

Длительное действие стрессовых факторов приводит к нарушению адаптации, которое вызывает так называемый «дистресс», являющийся предиктором заболеваний [6]. Стресс расценивается как неспецифическая психофизиологическая реакция, реализующаяся на различных уровнях регуляции. На клеточном уровне это проявляется, в первую очередь, так называемым оксидантным стрессом, при этом избыточно активизируется свободнорадикальное окисление, продукты которого атакуют липидную основу клеточной мембраны [7]. Окислительный стресс является универсальным механизмом развития многих заболеваний.

Было установлено, что депрессивные расстройства выявляются достоверно чаще у больных с цервикальной дистонией, блефароспазмом, ларингеальной дистонией и фокальной дистонией рук по сравнению со здоровыми людьми [8]. Данные о распространенности тревожных расстройств при дистониях противоречивы. Однако большинство авторов указывают на высокую коморбидность дистонических гиперкинезов и тревожных расстройств, включая обсессивно-компульсивное расстройство и социальную фобию [9, 10]. Тем не менее, структура и выраженность тревожно-депрессивных расстройств при фокальных дистониях нуждаются в уточнении. Неспецифические стрессовые реакции организма и значимость предшествующих стрессовых событий в дебюте заболевания при различных вариантах фокальных дистоний также изучены недостаточно.

**Цель исследования:** оценить уровень стрессовых реакций и выраженность психоэмоциональных нарушений у больных с фокальной дистонией.

**Материал и методы**

Под наблюдением находились 27 пациентов в возрасте от 19 до 69 лет с установленным диагнозом фокальной мышечной дистонии, среди них было 11 мужчин и 16 женщин.

У 17 пациентов диагностирована цервикальная дистония, у 10 – блефароспазм. 20 человек (74%) имели инвалидность по данному заболеванию, 14 человек (70%) имели III группу и 6 человек (30%) II группу инвалидности. Длительность заболевания в среднем составила 7,0 [4; 19] лет.

Обследование включало анализ данных анамнеза, исследование соматического и неврологического статуса, в том числе с помощью шкал, оценивающих выраженность мышечной дистонии: «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS) [11] для оценки цервикальной дистонии и «Jankovic Rating Scale» (JRS) [12] для оценки выраженности блефароспазма, исследование психоэмоциональной сферы с помощью шкалы тревоги и депрессии Гамильтона [13], госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [14]. Выраженность неспецифической стрессовой реакции оценивали по электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ). Клеточная мембрана является посредником для реализации адаптивного либо повреждающего эффекта любого фактора воздействия на организм. ЭФПЭ отражает морфофункциональное состояние мембран эритроцитов. В норме значения ЭФПЭ лежат в интервале 1,24–1,26 мкм×см/В×с. ЭФПЭ закономерно изменяется при развитии в организме неспецифической стрессовой реакции. Так, в фазу мобилизации показатель снижается и значения располагаются в интервале 1,20–1,23 мкм×см/В×с, в фазу сопротивления – увеличивается до 1,27–2,8 мкм×см/В×с, а в фазу истощения составляет менее 1,20 мкм×см/В×с.

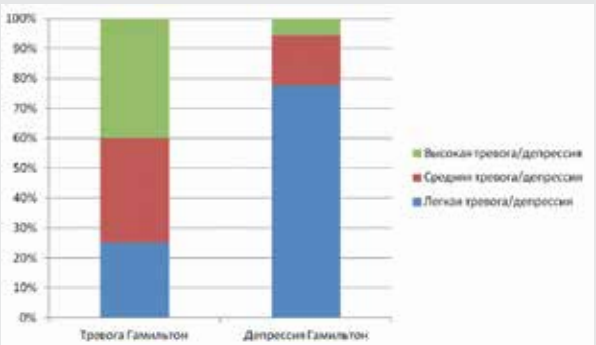



**РИС. 1.**
***Показатели тревоги и депрессии у пациентов с фокальной мышечной дистонией по шкале Гамильтона.***

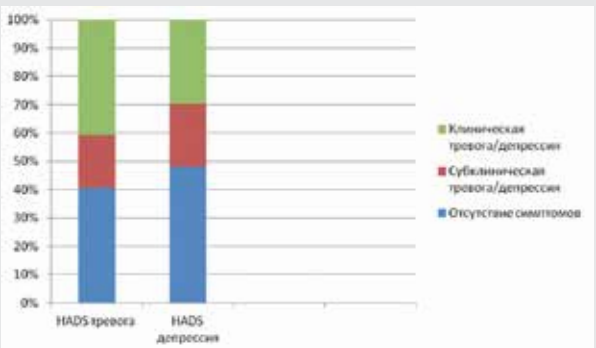



**РИС. 2.**
***Показатели тревоги и депрессии у пациентов с фокальной мышечной дистонией по шкале HADS.***

Для оценки склонности к развитию стресса и стрессоустойчивости использовались опросник, определяющий склонность к развитию стресса (по Т.А. Немчину и Дж. Тейлору), и методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации (T. Holms и R. Rahe) [15].

Полученные результаты по опроснику, определяющему склонность к развитию стресса (по Т.А. Немчину и Дж.Тейлору), интерпретировались следующим образом: 5–15 баллов – низкий уровень тревоги и высокая стрессоустойчивость; 15–25 баллов – оптимальный баланс стрессоустойчивости и эмоциональной отзывчивости; 25–40 баллов наличие стресса при относительной стрессоустойчивости; 40–50 баллов – высокая вероятность развития дистресса.

Результаты, полученные по «Методике определения стрессоустойчивости и социальной адаптации» (T.Holms и R.Rahe), оценивались следующим образом: от 150 до 199 баллов – высокая степень сопротивляемости стрессу; от 200 до 299 баллов – средняя; свыше 300 баллов – низкая (ранимость).

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для характеристики представленных данных использовались критерии описательной статистики. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей – Me (25%; 75%).

**Результаты и их обсуждение**

Степень выраженности цервикальной дистонии оценивалась с помощью шкалы TWSTRS и составила 34 [23; 49] балла. Тяжесть блефароспазма по шкале JRS составила 6 [5; 7] баллов.

При обследовании обращала на себя внимание высокая частота встречаемости тревожных расстройств при оценке по шкале тревоги Гамильтона. Они имелись у 20 из 27 пациентов (74%), у 5 человек (18,5%) выявлено легкое тревожное расстройство, у 7 (25,9%) – среднее, у 8 (29,6%) – тяжелое тревожное расстройство. Депрессивные расстройства встречались у 18 из 27 пациентов (66,6%) обследованных. Оценка по шкале Гамильтона позволила определить легкое депрессивное расстройство у 14 человек (51,8%), депрессию средней степени тяжести у 3 человек (11,1%) и

**РИС. 3.**
***Фазы стресса по данным ЭФПЭ.***

тяжелую депрессию у 1 пациента (3,7%). По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии клинически значимая тревога и депрессия диагностировались в 40,7% и 29,6% случаев соответственно. Показатели тревоги и депрессии представлены на рисунках 1 и 2.

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации (T. Holms и R. Rahe) позволила ретроспективно установить, что 24 (88,8%) из 27 пациентов связывали начало заболевания с какими-либо стрессовыми событиями в своей жизни: развод с супругом/супругой, смерть близкого члена семьи, увольнение с работы, тяжелая травма или болезнь и т. д. Результаты исследования уровня стресса на данный момент времени по опроснику, выявляющему склонность к развитию стресса (по Т.А. Немчину и Дж. Тейлору), были следующие: у 7 пациентов (25,9%) был выявлен низкий уровень тревоги и высокая стрессоустойчивость; у 7 (25,9%) – оптимальное соотношение между стрессоустойчивостью и эмоциональной отзывчивостью; 11 человек (40,7%) обследованных имели наличие стресса при относительной стрессоустойчивости, у 2 человек (7,4%) отмечалась высокая вероятность развития дистресса. Однако при исследовании ЭФПЭ было установлено, что все 27 (100%) пациентов имели отклонения от нормальных показателей, из них 22 (81,4%) находились в стадии истощения, 2 (7,4%) – в стадии сопротивления и 3 (11,1%) – в стадии мобилизации, что значительно выше данных, полученных с помощью опросника (рис. 3).

Значимость психоэмоционального стресса в развитии фокальных дистоний подтверждается результатами проведенного исследования. Так, выявлена хронологическая связь начала заболевания со стрессом у 88% пациентов, в половине наблюдений определялась склонность к стрессу по данным опросников, имелась высокая частота и значительная выраженность (средняя и тяжелая степень) тревожных расстройств, у половины пациентов выявлялись депрессивные расстройства легкой, а у 11% – средней степени тяжести. Показатели ЭФПЭ, отражающие уровень стрессовых реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, указывали на состояние хронического стресса с истощением адаптационных резервов у большинства пациентов с фокальной дистонией.

**Заключение**

Таким образом, психофизиологический стресс, ассоциированный с фокальными дистониями, присутствует у подавляющего большинства пациентов. Своевременное лечение психоэмоциональных расстройств и повышение неспецифической стрессоустойчивости позволят улучшить качество жизни пациента, повысить уровень адаптации и эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Костич В.С. Дистонические синдромы: современное состояние проблемы // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М. 2008. С. 213-216.

*Kostich V.S. Dystonicheskie sindromi: sovremennoe sostojanie problem // Bolezn' Parkinsona I rasstroistva dvizhenij: rukovodstvo dlja vrachej. M. 2008. S. 213-216.*

**2.** Маркова Е.Д. Дистонические гиперкинезы // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению /под. ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 282-290.

*Markova E.D. Dystonicheskie giperkinezi // Ekstrapiramidnie rasstroistva. Rukovodstvo po diagnostike i lechenij. M.: MEDpress-inform, 2002. S. 282-290.*

**3.** Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. Нервные болезни. 2016. № 4. С. 3-12.

*Orlova O.R. Fokalnie dystonii: sovremennie podhodi k diagnostike I vozmozhnosti botulinoterapii. Nervnie bolezni. 2016. № 4. S. 3-12.*

**4.** Логинова Н.В., Каракулова Ю.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088

*Loginova N.V., Karaulova J.V. Comorbidnost' bolevogo syndrome I emocional'nih rasstroistv u patientov so spasticheskoi krivocheej. Sovremennie problem nauki I obrazovanija. 2015. № 6. https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088*

**5.** Munhoz C.D., Garcia-Bueno B., Madrigal J.L.M. et al. Stress-induced neuroinflammation:mechanisms and new pharmacological targets. Braz J Med Biol Res. 2008. № 41. P. 1038-1046.

**6.** Marseden W.N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology pathogenesis and comorbidity of clinical depression. Med Hypotheses. 2011. Oct. № 77 (4). P. 508-528

**7.** Антипенко Е.А., Густов А.В., Дерюгина А.В., Крылов В.Н., Паренко М.К. Комплексная оценка адаптационного процесса при хронической ишемии головного мозга. Практическая неврология и нейрореабилитация. 2008. № 4. С. 6-9.

*Antipenko E.A., Gustov A.V.,Derygina A.V.,Krilov V.N., Parenko M.K. Komplexnaya ozenka adaptazionnogo prozessa pri chronisteskoy ischemii golovnogo mozga. Praktisteskaya nevrologia I neiroreabilitaziya. 2008. № 4. S. 6-9.*

**8.** Voon V., Butler T.R., Ekanayake V., Gallea C., Ameli R., Murphy D.L. et al. Psychiatric symptoms associated with focal hand dystonia. Mov Disord. 2010. № 25. P. 2249-2252.

**9.** Cavallaro R., Galardi G., Cavallini M.C., Henin M., Amodio S., Bellodi L. et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. Biol Psychiatry. 2002. № 52. P. 356-361.

**10.** Moraru E., Schnider P., Wimmer A., Wenzel T., Birner P., Griengl H. et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. Depress Anxiety. 2002. № 16. P. 100-103.

**11.** Consky E.S., Lang A.E. Clinical assessments of patients with cervical dystonia / In: Jankovic J., Hallett M. eds. Therapy with Botulinum Toxin.New York, NY: Marcel Dekker, Inc. 1994. P. 211-237.

**12.** Jankovic J., Kenney C., Grafe S., Goertelmeyer R., Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. Mov Disord. 2009. № 24. P. 407-413.

**13.** Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. British journal of Medical Psychology.1959. № 31 (1). P. 50-55.

**14.** Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013.

*Zaharov V.V. Nervno-psyhicheskie naruschenija:diagnosticheskie testy. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2013.*

**15.** Holmes T.H., Rahe R.H.The Scial Readjustment Rating Scale. J. Psychosom. Res. 1967. Vol. 11. № 2. P. 231-218.

## IV. БОЛЕВЫЕ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ СИНДРОМЫ

УДК: 612.75:611.018.2-007.17:616-08:582.261

Код специальности ВАК: 14.01.11

# СИНДРОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА АЛЬГОЛОГИИ

**О.Р. Есин,**
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

***Есин Олег Радиевич*** *– e-mail: olegesin@gmail.com*

Дата поступления
10.08.2017

Одной из пограничных проблем практической медицины является синдром доброкачественной гипермобильности суставов (СДГС), проявляющийся суставной и несуставной болью (острой и хронической). Пациенты с СДГС наблюдаются неврологами, ортопедами, врачами общей практики с различными диагнозами, в том числе с диагнозами заболеваний центральной нервной системы. В настоящее время разработаны диагностические критерии СДГС, которые изложены в настоящем обзоре. Также в обзоре рассматриваются современные лечебные стратегии при СДГС.

**Ключевые слова:** гипермобильность суставов, коллагенопатии, артралгия, критерии Брайтона, критерии Бейтона.

One of the borderline problems in practical medicine is the syndrome of benign hypermobility joint syndrome (BHJS) which manifests as articular and non-articular pain (acute and chronic). Patients with BHJS are observed by neurologists, orthopedists, general practitioners with various diagnoses, including diagnoses of central nervous system diseases. At present, the diagnostic criteria of the BHJS are set out, and they are discussed in this review as well as modern strategies of BHJS treatment.

**Key words:** hypermobility of joints, collagenopathy, arthralgia, Brighton criteria, Beighton criteria.

Синдром доброкачественной гипермобильности суставов (СДГС) – это заболевание соединительной ткани с гипермобильностью (избыточным объемом движения) суставов, проявляющееся скелетно-мышечной симптоматикой при отсутствии системного ревматического заболевания. Пациенты с СДГС – медицинские скитальцы, поскольку при наличии суставной и мышечной боли и при отсутствии признаков ревматического воспаления их адресуют к неврологам и мануальным терапевтам, которые недостаточно хорошо знакомы с этой проблемой. Гипермобильность суставов может ошибочно трактоваться как мышечная гипотония, возникающая вследствие патологии центральной нервной системы (ЦНС), следствием чего будут неверные лечебная и профилактическая тактики. Отсутствие явной причины суставной боли также может явиться поводом для традиционной в отечественной медицине гипердиагностики «вертеброгенной» причины боли. Подтверждением этой псевдопричины может быть наличие сколиоза у описываемых пациентов. Первой основной жалобой пациента с СДГС является боль в суставах.

Считается, что СДГС – наследственное заболевание соединительной ткани, основным клиническим проявлением которого является гипермобильность и боль во многих суставах [1, 2]. СДГС отличается от заболеваний, вызывающих локальную и генерализованную гипермобильность, таких как синдром Марфана и Элерса-Данло (СЭД). Гипермобильность, не связанная с системным заболеванием, встречается у 4–13% людей в общей популяции [3, 4], она уменьшается с возрастом, может быть ассоциирована с полом и расой [4], у женщин более выражена, чем у мужчин (у 5% здоровых женщин и 0,6% мужчин) [5], чаще встречается у жителей Африки, Азии, Среднего Востока [6–8].

Из исследований, посвященных изучению генерализованной гипермобильности у пациентов на ревматологическом приеме [4, 8–10], только в одном – среди школьников – обнаружена ассоциация гипермобильности с артралгией неизвестной этиологии в 66% случаев [9]. В 2004 году доктор De Inocencio J. и соавторы выявили аналогичную частоту гипермобильности у детей, но при этом отсутствие ассоциации гипермобильности и артралгии [10], что свидетельствует о возможности варианта генерализованной гипермобильности без боли в суставах. Более того, пациенты с гипермобильностью обычно живут нормальной жизнью, у них отсутствуют другие клинические признаки СДГС или другого заболевания соединительной ткани.

Гипермобильность может встречаться при некоторых заболеваниях соединительной ткани, включая синдром Марфана, СЭД или несовершенный остеогенез, при хромосомных и генетических заболеваниях (синдром Дауна), метаболических заболеваниях (гомоцистеинурия и гиперлизинемия). С СДГС могут быть связаны рецидивирующие вывихи плеча и надколенника и другие ортопедические нарушения. Ювенильный ревматоидный артрит может быть ассоциирован с гипермобильностью, но во многих случаях имеются признаки системного заболевания [6]. У пациентов с СДГС имеется хроническая боль в суставах и другие мышечно-скелетные симптомы, обусловленные дефектом коллагена [6–8].

У СДГС есть обязательный генетический компонент с аутосомным доминантным паттерном (родственники первой линии в 50% случаев имеют данное состояние), который обусловливает изменения коллагена или изменение соотношения подтипов коллагена и мутации в гене фибриллина [11]. При СДГС в семейном анамнезе у близких родственников обнаруживается «шарнирность суставов» или рецидивирующие вывихи суставов, склонность к синякам (кровоподтекам), разрывы связок или сухожилий, врожденная дисплазия бедра, дисфункция височно-нижнечелюстного

сустава [1, 6, 13]. Предполагают, что увеличенный объем движений суставов приводит к повреждению интра- и экстраартикулярных структур. Некоторые исследователи предполагают, что при СДГС имеет место дефицит механорецепции, что приводит к травматизации тканей из-за снижения афферентации от сустава [1, 2, 3, 12].

Клинические проявления и симптомы СДГС разнообразны, но самой частой причиной обращения к врачу является боль в одном или нескольких суставах. Артралгия, которая может дебютировать в любом возрасте, является причиной первоначального обращения к ортопедам и ревматологам. У детей артралгия обычно купируется самостоятельно, но может иметь большую продолжительность обострений, а во взрослом возрасте стать постоянной. Боль может локализоваться в любых суставах, но чаще всего – в коленных и голеностопных, вероятно, из-за того, что эти суставы несут высокую гравитационную нагрузку. Боль может усиливаться при физической активности или частых движениях, обычно возникает во второй половине дня, а утренняя скованность отсутствует. Кроме боли могут встречаться такие симптомы, как тугоподвижность суставов, миогенная боль, мышечные спазмы (крампии), несуставная боль в конечностях. Пациенты с СДГС обычно говорят, что они «шарнирные» или «гуттаперчевые», могут заставить своё тело принимать необычные позы (волевой подвывих), легко садиться на шпагат, вследствие чего могут возникать вывихи плеча или надколенника. Наличие данных симптомов не исключает необходимости дифференциальной диагностики.

При физикальном обследовании обнаруживается болезненность при пассивных движениях в суставе, может быть небольшой выпот в полости сустава. Клинически значимая болезненность, гиперемия, отек сустава, лихорадка не характерны для СДГС [3, 6].

Кроме суставной гипермобильности, следует обращать внимание на другие признаки патологии соединительной ткани: сколиоз, плоскостопие, наружное отклонение голени, лордоз, подвывих или смещение надколенника, марфаноидный внешний вид, варикозное расширение вен, выпадение прямой кишки или матки, тонкая кожа (феномен кожной складки) (таблица 1). Остается противоречивым утверждение, что СДГС ассоциирован с пролапсом митрального клапана (ПМК). В ранних исследованиях была выявлена связь между ПМК и СДГС [14], но более поздние исследования данное утверждение не подтвердили, поскольку улучшилась эхокардиографическая диагностика ПМК [15]. Тем не менее, если у пациента с гипермобильностью есть подозрение на ПМК, его следует направить на консультацию к кардиологу [6, 14-16].

Для диагностики СДГС чаще всего используются критерии Брайтона [12], которые следует дополнить лабораторными тестами для дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями [1, 2]. Целесообразно попросить пациента заполнить короткую анкету для предварительной оценки СДГС:

– Можете ли вы сейчас (или могли раньше) согнуться и поставить ладони на пол, не сгибая колени?

– Можете ли вы сейчас (или могли раньше) согнуть большой палец руки и привести его к предплечью?

**ТАБЛИЦА 1.**
***Нервно-мышечные признаки и потенциальные осложнения синдрома доброкачественной гипермобильности суставов***

| | |
|---|---|
| Нервно-мышечные признаки | Острые или травматические<br>• растяжения<br>— повторяющееся растяжение лодыжки<br>• повреждение мениска<br>• острые или рецидивирующие вывихи или подвывихи<br>— плеча<br>— надколенника<br>— пястно-фалангового сустава<br>— височно-нижнечелюстного сустава<br>• травматический артрит<br>• синяки, кровоподтеки<br>• переломы |
| Хронические и нетравматические | Энтезопатии<br>• тендинит<br>• эпикондилит<br>• синдром поражения вращательной манжеты плечевого сустава<br>• синовит<br>• подростковый эпизодический синовит<br>• бурсит<br>Хондромаляция<br>Боль в спине<br>Сколиоз<br>Фибромиалгия<br>Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава<br>Туннельные нейропатии<br>• синдром запястного канала<br>• синдром предплюсневого канала<br>• акропарестезия<br>• синдром верхнего грудного выхода<br>Болезнь Рейно<br>Плоскостопие и осложнения<br>Неспецифическая артралгия или выпот в пораженный сустав(ы) (стопа, лодыжка, колено, бедро, спина, шея, плечо, локоть, запястье, палец)<br>Остеоартрит<br>Задержка темпов моторного развития<br>Врожденный вывих бедра |

**ТАБЛИЦА 2.**
***Критерии Брайтона***

| **Критерии Брайтона основаны на баллах шкалы Бейтона и используются для постановки диагноза синдрома доброкачественной гипермобильности суставов** |
|---|
| **Основные критерии**<br>• четыре и более баллов по шкале Бейтона<br>• артралгия на протяжении 3 месяцев в четырех и более суставах<br>**Вторичные критерии**<br>• Менее 4 баллов по шкале Бейтона<br>• Артралгия (более 3 месяцев) в одном, двух или трех суставах или боль в спине (более 3 месяцев) или спондилез, спондилолиз/спондилолистез<br>• Вывих или подвывих более чем в одном суставе или в одном суставе более 1 раза<br>• Три и более повреждения мягких тканей (например, эпикондилит, тендосиновит, бурсит)<br>• Марфаноидный внешний вид (длинный, худой, размах рук больше, чем рост (соотношение > 1.03), верхняя часть тела меньше нижней части тела (соотношение < 0.89), арахнодактилия)<br>• Кожные стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа или повышенная склонность к образованию рубцов<br>• Глазные нарушения: птоз верхнего века, миопия, антимонголоидный разрез глаз<br>• Варикозное расширение вен, грыжи или выпадение матки или прямой кишки<br>• Пролапс митрального клапана<br>**Необходимые условия для постановки диагноза**<br>• Любое из следующих:<br>• два основных критерия<br>• один основной критерий и два вторичных критерия<br>• четыре вторичных критерия<br>• два вторичных критерия и положительный семейный анамнез по<br>• первой линии |

– В детстве или подростковом возрасте развлекали ли вы своих друзей, придавая различные странные позы своему телу, можете ли вы сесть на шпагат?

– В детстве или подростковом возрасте был ли у вас вывих плеча или надколенника более 1 раза?

– Считаете ли Вы себя «шарнирным» человеком?

Первым шагом диагностики является оценка (баллы) по шкале Бейтона (таблица 2) [1]. Четыре из пяти движений для правой и левой сторон, по 1 баллу за каждый положительный результат. Максимально возможный положительный результат – 9 баллов. Четыре и более баллов соответствуют одному основному критерию гипермобильности Брайтона. Врач подсчитывает баллы, проводя пять простых маневров, которые требуют для оценки немного времени (около минуты):

• приведение первого пальца кисти к предплечью (справа и слева, 0–2 балла) (рис. 1);

• переразгибание в коленном суставе (справа и слева, 0–2 балла) (рис. 2);

• переразгибание в локтевом суставе (справа и слева, 0–2 балла) (рис. 3);

• пассивное переразгибание в пястно-фаланговом суставе более 90 градусов (справа и слева, 0–2 балла) (рис. 4);

• наклон туловища вперед с касанием пола всей ладонной поверхностью кисти (0–1 балл) (рис. 5).

Четыре и более баллов по шкале Бейтона свидетельствуют о гипермобильности. У большинства пациентов с СДГС гипермобильность суставов симметрична. Критерии Брайтона (таблица 2) были разработаны как диагностические критерии СДГС [1, 3, 13].

Диагноз СДГС является диагнозом исключения. У пациентов с болезненностью или отечностью суставов в первую очередь необходимо исключить воспаление, инфекции и аутоиммунные причины. Целесообразно провести исследование общего анализа крови, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, уровня комплемента (C3, C4, CH50), иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA). Если в перечисленных анализах будут обнаружены отклонения, то необходимо продолжить поиск альтернативного заболевания. Иногда у пациентов с СДГС бывает выпот в полость суставов, но исследование суставной жидкости показывает отсутствие воспаления.

СДГС следует дифференцировать с другими заболеваниями, которые имеют сходные проявления: синдром Марфана, СЭД, незавершенный остеогенез. Генерализованная гипермобильность – общий признак для всех этих наследственных заболеваний соединительной ткани, и многие признаки похожи, но очень часто присутствуют специфические отличительные черты, которые помогают дифференцировать заболевание.

СЭД является генетическим заболеванием, характеризующимся гипермобильностью суставов, повышенной растяжимостью кожи и хрупкостью различных тканей. Диагноз устанавливается клинически. Лечение поддерживающее. Наследование обычно аутосомно-доминантное, но СЭД может иметь различные проявления. Мутации могут возникать в генах коллагена (например, I, III или V типов) или влиять на ферменты, модифицирующие коллаген (например, лизилгидроксилаза, коллаген-разрывающая протеаза). Существует шесть основных типов СЭД: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиоз, артрохалазия, дерматоспараксис (малая жесткость и большая растяжимость кожи), а также несколько других редких и трудно классифицируемых типов. Для СЭД характерна выраженная гипермобильность суставов и пурпурно-пергаментовидные шрамы, гиперэластичность и хрупкость кожи, быстрое появление синяков. СДГС некоторыми авторами относится к легкому варианту СЭД и больше напоминает гипермобильный тип СЭД: боль в суставах, выраженная гипермобильность, умеренные экстраартикулярные изменения и легкие изменения кожи без шрамов [17, 18].

Синдром Марфана включает в себя нарушение строения соединительной ткани глаза, скелета и сердечно-сосудистой системы (например, расширение восходящего отдела аорты, которое может привести к диссекции аорты). Диагноз устанавливается клинически. Лечение заключается в профилактическом назначении бета-блокаторов для замедления расширения восходящего отдела аорты и профилактическом оперативном лечении аорты. Синдром Марфана является аутосомно-доминантным заболеванием. Основной молекулярный дефект возникает в результате мутации в гене, кодирующем гликопротеин фибриллина-1, являющегося основным компонентом микрофибрилл. Основные структурные изменения развиваются в сердечно-сосудистой, мышечно-скелетной и зрительной системах. Также могут поражаться легкие и центральная нервная система. Существует большое количество различных мутаций, вызывающих синдром Марфана, однако данный синдром распознается по совокупности признаков: длинные конечности, расширение корня аорты и вывих хрусталика.

**РИС. 1.**
***Приведение первого пальца кисти к предплечью.***

**РИС. 2.**
***Переразгибание в коленном суставе.***

**РИС. 3.**
***Переразгибание в локтевом суставе.***

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) относится к группе ревматических болезней, возникающих в возрасте 16 лет. Артриты, лихорадка, сыпь, аденопатия, спленомегалия и иридоциклит типичны для некоторых форм. Диагноз устанавливается клинически. Лечение включает анальгетики, внутрисуставное введение кортикостероидов, антиревматические препараты, изменяющие течение заболевания. ЮИА – редко встречающееся заболевание. Причина неизвестна, но считается, что имеется генетическая предрасположенность к аутоиммунному и аутоиммунно-воспалительному процессам. ЮИА не является ревматоидным артритом взрослых, несмотря на схожесть.

Лечение пациентов с СДГС начинается с разъяснения пациенту сути проблемы: это непрогрессирующее, невоспалительное заболевание соединительной ткани [1, 9, 13].

**РИС. 4.**
***Пассивное переразгибание в пястно-фаланговом суставе более 90 градусов.***

**РИС. 5.**
***Наклон туловища вперед с касанием пола всей ладонной поверхностью кисти.***

Эффективное лечение заключается в модификации образа жизни, изменении режима занятий пациента, защите суставов и всего тела.

Для купирования острой боли используются нестероидные противовоспалительные средства или ацетаминофен. При умеренной или сильной боли следует рекомендовать ограничительный двигательный режим и избегание движений, усугубляющих боль. При уменьшении боли целесообразно рекомендовать лечебную физкультуру и использование протекторов суставов [7, 13].

Длительная терапия и профилактика боли при СДГС предусматривает обязательную модификацию физической активности, особенно если она уменьшает боль. Провоцируют боль: повышенная нагрузка на суставы, монотонные повторяющиеся движения, перетренированность, неправильная ходьба, атлетические соревнования, акцентуация на подвижности сустава, а не на его стабилизации [19]. Возможна разработка специальных тренировок, направленных на укрепление мышц и стабилизацию суставов, релаксацию укороченных мышц без нагрузки на окружающие суставы [13]. Силовые тренировки должны состоять из комбинации изометрических и изотонических упражнений, концентрического и эксцентрического сокращения [13].

С целью активации проприоцептивного контроля произвольной мышечной активности можно использовать методику проприоцептивного нервно-мышечного облегчения на качающихся платформах [20]. При недостатке проприоцептивного контроля статического и динамического стереотипа, особенно в детском возрасте, хороший эффект оказывает эластическое кинезиотейпирование, которое позволяет стабилизировать сустав и сбалансировать тонус мышц-агонистов и антагонистов.

Прогноз для пациентов с СДГС обычно благоприятный, потому что синдром имеет непрогрессирующий характер, а выраженность клинических симптомов уменьшается с возрастом по мере снижения подвижности суставов. Тем не менее, пациентов следует предупредить, что у них могут чаще, чем у здоровых людей, встречаться определенные осложнения СДГС: острые травмы связок и мягких тканей, травматическое перенапряжение, нестабильность суставов, увеличение рисков переломов и сколиоза, выпадение матки или прямой кишки. Пациенты с СДГС имеют больший риск развития остеоартрита из-за гипермобильности сустава [7]. Модификация двигательного режима и правильная стратегия тренировок, включающая в себя медленные поддерживающие тренировки, корректировку биомеханики и улучшения проприоцепции, предотвратят хроническую суставную боль.

Неврологам, педиатрам, ортопедам, врачам-мануальным терапевтам следует знать о принципах диагностики СДГС (которые весьма просты) для своевременной постановки правильного диагноза, избегания гипердиагностики патологии центральной нервной системы.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J.Rheumatol. 2000. Vol. 27. P. 1777-1779.

**2.** Hakim A., Cherkas L., Grahame R., Spector T., MacGregor A. The genetic epidemiology of joint hypermobility: A population study of female twins. Arthritis & Rheumatism. 2004. Vol. 50. № 8. P. 2640-2644.

**3.** Biro F., Gewanter H., Baum J. The Hypermobility Syndrome. Pediatrics. 1983. Vol. 72. № 5. P. 701-706.

**4.** Seçkin Ü., Tur B., Yılmaz Ö., Yağcı İ., Bodur H., Arasıl T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. Rheumatology International. 2004. Vol. 25. № 4. P. 260-263.

**5.** Engelbert R., Uiterwaal C., van de Putte E et al. Pediatric Generalized Joint Hypomobility and Musculoskeletal Complaints: A New Entity? Clinical, Biochemical, and Osseal Characteristics. Pediatrics. 2004. Vol. 113. № 4. P. 714-719.

**6.** Everman D., Robin N. Hypermobility Syndrome. Pediatrics in Review. 1998. Vol. 19. № 4. P. 111-117.

**7.** Finsterbush A., Pogrund H. The Hypermobility Syndrome. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1982. Vol. 168. P. 124-127.

**8.** Larsson L., Baum J., Mudholkar G., Kollia G. Benefits and Disadvantages of Joint Hypermobility among Musicians. New England Journal of Medicine. 1993. Vol. 329. № 15. P. 1079-1082.

**9.** Gedalia A., Brewer E. Joint hypermobility in pediatric practice-a review. JRheumatol. 1993. Vol. 20. P.371-374.

**10.** De Inocencio J., Casas O., Ortiz B. Laxitud articular: prevalencia y relacion con dolor musculosqueletico. [Joint hypermobility: prevalence and relationship with musculoskeletal pain.] AnPediatr (Barc). 2004. Vol. 61. P. 162-166.

**11.** Magnusson SP. Viscoelastic properties and flexibility of the human muscle-tendon unit in benign joint hypermobility syndrome. J Rheumatol. 2001. Vol. 28. P. 2720-2725.

**12.** Bulbena A., Duro J.C., Porta M., Faus S., Vallescar R., Martin-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. J Rheumatol. 1992. Vol. 19. P. 115-122.

**13.** Russek L. Examination and Treatment of a Patient With Hypermobility Syndrome. Physical Therapy. 2000. Vol. 80. № 4. P. 386-398.

**14.** Grahame R., Edwards J., Pitcher D., Gabell A., Harvey W. A clinical and echocardiographic study of patients with the hypermobility syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases. 1981. Vol. 40. № 6. P. 541-546.

**15.** Mishra M., Ryan P., Atkinson P. et al. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. Rheumatology. 1996. Vol. 35. № 9. P. 861-866.

**16.** Bird H, Barton L. Joint Hyperlaxity and its Long-Term Effects on Joints. Journal of the Royal Society of Health. 1993. Vol. 113. № 6. P. 327-329.

**17.** Adib N. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder?. Rheumatology. 2005. Vol. 44. № 6. P. 744-750.

**18.** Skoumal M., Haberhauer G., Mayr H. Begleiterkrankungen bei primarer gelenk hypermobilitat. Medizinische Klinik. 2004. Vol. 99. № 10. P. 585-590.

**19.** McCormack M., Briggs J., Hakim A., Grahame R. Joint laxity and the benign joint hypermobility syndrome in student and professional ballet dancers. JRheumatol. 2004. Vol. 31. P. 173-178.

**20.** Page P., Frank C., Lardner R. Assessment And Treatment Of Muscle Imbalance. Champaign, IL: Human Kinetics. 2010. P. 137-171.

УДК: 618.177.55-009.7-002.2-055.2

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ХРОНИЧЕСКАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ У ЖЕНЩИН: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР)

**Р.Г. Есин[1,2], А.И. Федоренко[1], Е.А. Горобец[2],**
[1]Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,
[2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

***Есин Радий Германович*** *– e-mail: radyesin@gmail.com*

Дата поступления
07.08.2017

В обзоре изложено современное состояние проблемы хронической тазовой боли у женщин: вопросы терминологии, принципы диагностики и лечения. Авторы предлагают термин «неспецифическая тазовая боль», который предполагает отсутствие актуальной соматической патологии, по аналогии с термином «неспецифическая боль в спине». Причиной неспецифической тазовой боли являются триггерные зоны скелетных мышц и связок таза. Изложены междисциплинарные принципы диагностики неспецифической тазовой боли (включая вербальные методы) и ее лечения с учетом воздействия на периферический и центральный механизмы боли.

**Ключевые слова:** тазовая боль, неспецифическая боль, миогенная боль, болевые дескрипторы, болевые синдромы, алекситимия.

The review describes the current state of problems connected with chronic pelvic pain in women: terminological ambiguity, principles of diagnosis and treatment. The authors offer the term «nonspecific pelvic pain», which assumes the absence of actual somatic pathology by analogy with the term «nonspecific back pain». The cause of nonspecific pelvic pain are the trigger zones of skeletal muscles and ligaments of the pelvis. The authors discuss the interdisciplinary principles of nonspecific pelvic pain diagnostics (including verbal methods) and treatment, taking into account the effect on peripheral and central pain mechanisms.

**Key words:** pelvic pain, nonspecific pain, myogenic pain, pain descriptors, pain syndromes, alexithymia.

Хроническая тазовая боль у женщин (ХТБЖ) определяется как постоянная нецикличная боль, ощущаемая в области таза [1]. Поскольку в медицинских словарях отсутствует топическое определение феномена «тазовая боль», сошлемся на определение клиники Mayo: «тазовая боль – это боль в самой нижней части живота и в области таза» [2]. У женщин тазовая боль может быть симптомом заболеваний репродуктивной, мочевой и пищеварительной систем, а также мышечно-скелетной патологии [3]. Поскольку единой точки зрения на временные критерии острой и хронической боли в настоящее время нет, боль, длящаяся свыше шести месяцев, может считается хронической. Исследований, посвященных эпидемиологии ХТБЖ, в мире немного; согласно им, распространенность ХТБЖ составляет 6–27%, хотя, как уже упомянуто выше, консенсус относительно критериев хронической тазовой боли отсутствует [4].

Отсутствие актуальной урологической, гинекологической и иной органической патологии при ХТБЖ сближает этот синдром с понятием «неспецифической боли в спине», который введен в медицинскую практику для обозначения подобной ситуации у пациентов с острой или хронической болью в спине. В отечественной медицинской практике эти пациенты после «исключения» соматической патологии адресуются неврологу или мануальному терапевту, которые, как показывает практика, не всегда ясно представляют принципы диагностики и терапии (особенно фармакотерапии) этого состояния. Как правило, у этих пациенток диагноз звучит как «синдром тазового дна» или «кокцигодиния» с приоритетом «вертеброгенной» этиологии заболевания. Хотя в современной литературе не указывается причина неспецифической боли в спине, следует признать, что под данным термином скрывается миогенная (миофасциальная) боль [5]. В структуре ХТБЖ миогенный (мышечно-связочный) компонент играет ключевую роль вкупе с центральной сенситизацией.

У большинства пациенток, как правило, нельзя выделить единственный этиологический фактор ХТБЖ. В большинстве случаев выявляется хотя бы одно ассоциированное состояние, такое как синдром раздраженной кишки, интерстициальный цистит (женский уретральный синдром), эндометриоз или спайки в полости таза [6, 7]. Наличие эндометриоза вместе с интерстициальным циститом является нередким сочетанием [8].

За рубежом синдромом ХТБЖ в основном занимаются урологи, поэтому рекомендации по диагностике и лечению хронической тазовой боли разработаны Европейской ассоциацией урологов [9]. Они включают описание современного понимания патофизиологии и психосоциальных аспектов, а также классификацию, диагностику и лечение. Предполагается, что при отсутствии явной этиологии ХТБЖ может трактоваться как комплекс нейромышечных и психосоциальных расстройств, похожий на хронический синдромом регионарной боли (типа рефлекторной симпатической дистрофии) или функциональный синдром соматической боли (например, синдром раздраженной кишки, синдром хронической усталости). В структуре синдрома может присутствовать гиперестезия, аллодиния и дисфункция мышц тазового дна.

В таблице 1 перечислены симптомы у пациенток с ХТБЖ, которые связаны с конкретными заболеваниями. Симптомы, которые могут указывать на системное заболевание, включают посткоитальное кровотечение, постменопаузальное кровотечение или возникновение боли, необъяснимую потерю веса, опухолевидное образование в малом тазу и гематурию.

Целью объективного обследования является выявление всех возможных невральных, суставных, мышечных, органных источников боли, а также факторов, предрасполагающих к развитию соматических заболеваний (алекситимичные черты, тревожные и депрессивные расстройства).

Гинекологическое обследование, включая осмотр с помощью зеркал, должно проводиться мягко, во избежание обострения боли. Наружные половые органы следует обследовать на наличие признаков инфекции, воспалительных заболеваний кожи, злокачественных образований вульвы и нейрогенных заболеваний. Также показано проведение некоторых анализов, применение методов визуализации для возможного направления на лапароскопическую или урологическую диагностическую операцию, как того требуют клинические данные.

Анализы имеют меньшую значимость при оценке женщин с ХТБЖ. Полный анализ крови с лейкоформулой, скорость оседания эритроцитов, анализ мочи, исследование на хламидиоз и гонорею можно провести для выявления хронического инфекционного или воспалительного процесса и исключения беременности. Трансвагинальное ультразвуковое исследование информативно для определения тазовых опухолей и аденомиоза, особенно для обнаружения опухолей диаметром менее 4 см, которые часто не диагностируются при бимануальном исследовании. Сонография также информативна для обнаружения гидросальпинкса. Последующая магнитно-резонансная томография может быть использована для уточнения характера аномалий, обнаруженных при сонографии.

При тяжелой боли возможно проведение лапароскопии, если диагноз остается неясным после вышеуказанных исследований. Лапароскопия информативна для подтверждения и, возможно, лечения эндометриоза или спаек в полости таза и брюшной полости, но почти в 40% случаев она не обнаруживает аномалий.

Пожалуй, самый сложный аспект диагностики – определение «виновной» мышечно-связочной структуры [10]. Врач должен иметь ясное представление об анатомических особенностях таза, о локализации триггерных зон и паттернов отраженной боли, иметь навыки пальпации мышц и связок (в том числе посредством ректального и/или вагинального доступа). Мышцы, отраженная боль из которых локализуется в области таза, представлены в таблице 2.

Следует акцентировать внимание на том, что наличие отраженной боли от миогенной триггерной зоны расценивается как признак центральной сенситизации. Это является

**ТАБЛИЦА 1.**
***Клинические симптомы у пациенток с ХТБЖ***

| Симптом | Возможные причины |
|---|---|
| **Анамнез** | |
| Спастическая боль | Воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника |
| Жгущая или боль как при ударе током | Компрессия нерва |
| Боль, меняющаяся при менструации | Аденомиоз, эндометриоз |
| Изменения боли не связаны с менструальным циклом | Спайки, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, мышечно-скелетная боль |
| Боль с императивными позывами | Интерстициальный цистит, уретральный синдром |
| Посткоитальное кровотечение* | Рак шейки матки |
| Постменопаузальное кровотечение* | Рак эндометрия |
| Постменопаузальное начало боли* | Злокачественные новообразования |
| Предшествовавшая полостная операция или инфекция | Спайки |
| Необъяснимая потеря веса* | Злокачественные новообразования, системные заболевания |
| **Объективный осмотр** | |
| Увеличение яичников* | Опухоли яичников |
| Увеличение или болезненность матки | Аденомиоз, хронический эндометрит |
| Неподвижность матки при бимануальном обследовании | Адгезии, эндометриоз |
| Боль при пальпации брюшной стенки или стенок таза | Причина боли в стенках живота или таза |
| Болезненность мышц тазового дна | Интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, синдром грушевидной мышцы, синдром мышцы, поднимающей задний проход |
| Болевые точки влагалища, вульвы или мочевого пузыря | Адгезии, эндометриоз, ущемление нерва |
| Положительный симптом Карнетта | Миофасциальная причина боли |
| Субуретральное болезненное объемное образование | Уретральный дивертикул |
| Болезненность крестцово-маточной связки | Аденомиоз, эндометриоз, злокачественные новообразования |
| Болезненность преддверия влагалища | Вульводиния |
| **Диагностические исследования** | |
| Макро или микрогематурия* | Тяжелый цистит, злокачественная опухоль мочевой системы |
| Объемное образование на УЗИ* | Злокачественные новообразования |

***Примечание:*** ** признаки серьезных заболеваний («красные флаги»).*

предпосылкой низкой эффективности анальгетиков преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные препараты) и высокой эффективности препаратов центрального действия, о чем будет сказано ниже.

При сборе анамнеза следует уточнять факторы, усиливающие или уменьшающие боль; связь боли с менструацией, сексуальной активностью, мочеиспусканием и дефекацией, ответ на любые предшествующие процедуры. Следует попросить пациентку показать область боли при визуальном осмотре тела. Это позволит уточнить, действительно ли боль локализуется в области таза, выявить дерматомную локализацию, что указывает на иную причину боли. Врач должен быть знаком с проявлениями висцеральной и соматической боли, а также с иннервацией области таза. Важен психосоциальный анамнез. Почти половина женщин, страдающих ХТБЖ, имели сексуальную, физическую или эмоциональную травму, а около одной трети имеют признаки посттравматического стрессового расстройства [12].

Для уточнения характера боли и ее влияния на жизнь пациентки ценную информацию может дать дневник боли, в котором отмечаются дни боли, ее интенсивность по визуальной аналоговой шкале и локализация, ассоциированные факторы (например, менструация, настроение, функция кишечника/мочевого пузыря, коитус, физическая активность) и использование анальгетиков.

Пациенткам следует предложить вербальные методики диагностики болевых синдромов, в первую очередь – отобранные именно для данной категории пациентов слова-дескрипторы и фразы-дескрипторы, которые служат для более детального и точного описания боли. Проблема адекватного описания болевых ощущений весьма актуальна для пациенток с ХТБЖ. Частотна подмена описания самой боли описанием диагноза, психоэмоциональных ощущений, истории заболевания, и при этом с характеристикой самой боли возникают сложности – от неумения четко описать локализацию до неспособности определить ряд важных для диагностики характеристик (тупая, острая, жгучая, леденящая, покалывающая, ноющая, подобная электрическим разрядам и т. д.). В особенности это касается алекситимичных пациентов [13, 14], и врач, проводящий диагностику, должен учитывать, что алекситимия рассматривается как фактор, предрасполагающий к развитию соматических заболеваний [15, 16], многие из которых манифестируются через боль, преимущественно хроническую и не поддающуюся стандартной терапии.

Целью лечения ХТБЖ является максимальное улучшение качества жизни пациенток с акцентом на максимальное участие пациентки в процессе лечения. Лечение хронической боли в области таза имеет ограниченные доказательства и часто направлено на уменьшение степени выраженности симптомов. Любое выявленное заболевание следует лечить, хотя даже целевое лечение не всегда приводит к уменьшению боли.

Нестероидные противовоспалительные препараты имеют малую эффективность при хронической боли, однако их назначение ex juvantibus коротким курсом позволит оценить актуальность периферического фактора (тканевого воспаления). При наличии цикличной боли целесообразна консультация гинеколога для решения вопроса о гормональной терапии.

Наличие центральной сенситизации, характеризующейся определенным симптомокомплексом (гипералгезия, аллодиния, длительная постстимульная боль), делает

**ТАБЛИЦА 2.**
***Паттерны отраженной тазовой боли от скелетных мышц***

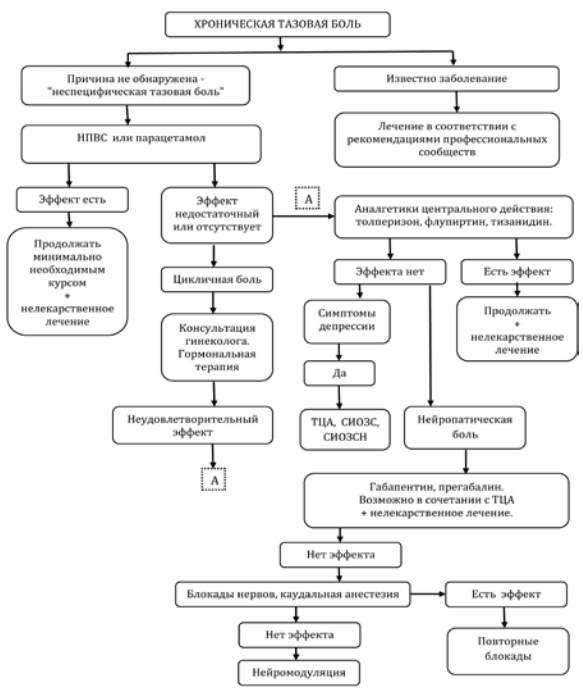
| Мышца | Основной паттерн боли | Вторичный паттерн боли |
|---|---|---|
| Косые мышцы живота | Дисменорея, диспареуния, дизурия, «почечная» боль, раздраженный кишечник | Боль в животе |
| Прямая мышца живота | Абдоминальные крампи, ягодичная боль, дисменорея, боль в нижней части живота, дизурия, «почечная» боль | Боль в проекции крестца |
| Квадратная мышца поясницы | Абдоминальные крампи, боль в ягодичной области, крестцово-подвздошном суставе, бедре, поясничной области | Боль в нижней части живота |
| Многораздельные мышцы | Боль в животе, поясничной области, в крестцово-подвздошном суставе, раздраженный кишечник | Боль в нижней части живота, ягодичной и крестцовой области |
| Длиннейшая мышца груди | Абдоминальные крампи, боль в ягодице, крестцово-подвздошном суставе, поясничной области | |
| Поясничная подвздошно-реберная мышца | «Апендикулярная» боль, абдоминальные крампи, боль я ягодице, крестцово-подвздошном суставе, поясничной области | |
| Подвздошно-поясничная мышца | Боль в пояснице, бедре, паховой области и крестцово-подвздошном суставе | Боль в области грудо-поясничного перехода |
| Большая ягодичная мышца | Боль в ягодице, крестцово-подвздошном суставе, бедре, «ишиас» | |
| Средняя ягодичная мышца | Боль в ягодице, крестцово-подвздошном суставе | Поясничная боль |
| Внутренняя запирательная мышца | Дисменорея, диспареуния, тазовая боль | Боль в бедре |
| Мышца, поднимающая задний проход | Межъягодичная область | Дисменорея, тазовая боль |
| Сфинктер заднего прохода | Боль в анальной области | Болезненная перистальтика |
| Большая приводящая мышца бедра | Боль в бедре | Дисменорея, тазовая боль |

обоснованным назначение анальгетиков центрального действия, традиционно называемых «миорелаксантами»: толперизон, флупиртин, тизанидин. При эффективности препарата возможен его пролонгированный прием в соответствии с рекомендациями производителя.

При наличии симптомов невропатической боли могут быть эффективны трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или антиконвульсанты (например, габапентин, прегабалин) [17], хотя данные об их эффективности при лечении хронической тазовой боли ограничены. Исследование хронической тазовой боли у женщин показало, что габапентин, используемый отдельно или в сочетании с амитриптилином, более эффективен, чем сам амитриптилин [18]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны при наличии коморбидной депрессии.

Использование местных анестетиков позволяет уменьшить боль при блокаде периферических нервов либо при проведении центральной блокады (сакральной). Особенностью местных анестетиков при коротком периоде полужизни является пролонгированный анальгетический эффект, иногда длящийся до нескольких дней и недель.

При неэффективности фармакотерапии и блокад можно рассмотреть метод нейромодуляции, заключающийся в стимуляции периферических нервов или спинного мозга с помощью специальных устройств [19]. Однако нейромодуляция может не быть доступна из-за высокой стоимости устройств. Исследования по изучению эффективности этого метода лечения хронической тазовой боли продолжаются.




НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.
Нелекарственное лечение: мануальная терапия, рефлексотерапия, физиотерапия, поведенческая терапия.

**РИС.**
***Алгоритм лечения ХТБЖ.***

Несколько небольших исследований подтверждают эффективность биологической обратной связи для уменьшения хронической боли в области таза. Биологическая обратная связь помогает пациентам распознавать действие мышц тазового дна и обеспечивает лучшие результаты по уменьшению боли, чем электростимуляция или массаж [9].

Восстановление психического здоровья является важным компонентом лечения женщин с ХТБЖ независимо от основной причины. Одним из перспективных методов лечения является сочетание когнитивной психотерапии и физиотерапии, называемый сомато-когнитивной терапией. Его цель состоит в том, чтобы повысить осведомленность о собственном теле, разработать стратегии преодоления и самостоятельно устранить мышечную боль. Когнитивно-поведенческая терапия способствует снижению стресса, болевых ощущений и улучшению двигательных функций. Алгоритм лечения ХТБЖ представлен на рисунке.

Современное состояние проблемы позволяет выделить отдельную форму ХТБЖ, которая не связана с наличием актуальной гинекологической, урологической или иной висцеральной патологии, которую можно по аналогии с неспецифической болью в спине называть «неспецифическая хроническая тазовая боль». Поскольку в Российской Федерации лечением неспецифической боли занимаются преимущественно неврологи и вышедшие из неврологов мануальные терапевты, целесообразно разработать дефиницию, принципы диагностики и лечения этой весьма распространенной патологии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00575.

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic Pelvic Pain In Women. Am Fam Physician. 2016. Mar. 1. Vol. 93 (5). P. 380-387

**2.** Chronic pelvic pain in women. URL: http://www.mayoclinic.org/symptoms/pelvic-pain/basics/definition/sym-20050898. Available at Jul 31, 2017

**3.** Хроническая тазовая боль. Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. М.: Антидор, 2007. 572 с.

*Hronicheskaya tazovaya bol'. Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red. A.N. Belova, V.N. Krupina. M.: Antidor, 2007. 572 s.*

**4.** Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. Pain Physician. 2014. Vol. 17 (2). P. 141-147.

**5.** Есин Р.Г., Лотфуллна Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбалгия: дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Монография. Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2015. 280 с.

*Esin R.G., Lotfullna N.Z., Esin O.R. Cervikalgiya, dorzalgiya, lyumbalgiya: differencial'naya diagnostika, differencirovannaya terapiya. Monografiya. Kazan': Izd-vo Kazanskogo un-ta, 2015. 280 s.*

**6.** Williams R., Hartmann K., Sandler R., Miller W., Steege J. Prevalence and Characteristics of Irritable Bowel Syndrome Among Women With Chronic Pelvic Pain. Obstetrics & Gynecology. 2004. Vol. 104 (3). P. 452-458.

**7.** Haggerty C.L., Peipert J.F., Weitzen S., Hendrix S.L., Holley R.L. et al. Predictors of Chronic Pelvic Pain in an Urban Population of Women With Symptoms and Signs of Pelvic Inflammatory Disease. Sexually Transmitted Diseases. 2005. Vol. 32 (5). P. 293-299.

**8.** Tirlapur S.A., Kuhrt K., Chaliha C., Ball E., Meads C., Khan K.S. The «evil twin syndrome» in chronic pelvic pain: A systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. International Journal of Surgery. 2013. Vol. 11 (3). P. 233-237.

**9.** Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J., Cottrell A., Dinis-Oliveira P. et al. European Association of Urology. Guidelines on chronic pelvic pain. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-GuidelinesChronic-Pelvic-Pain-2015.pdf. Available at Jul 31, 2017.

**10.** Извозчиков С.Б., Камчатнов П.Р., Селицкий Г.В., Каприн А.Д. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему. Клиницист. 2011. Т. 5. № 2. С. 62-67.

*Izvozchikov S.B., Kamchatnov P.R., Selickij G.V., Kaprin A.D. Sindrom hronicheskoj tazovoj boli – sovremennyj vzglyad na problemu. Klinicist. 2011. Vol. 5. № 2. S. 62-67.*

**11.** Travell J., Simons D. Myofascial pain and dysfunction. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1993.

**12.** Meltzer-Brody S., Leserman J., Zolnoun D., Steege J., Green E., Teich A. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol. 2007. Vol. 109 (4). P. 902-908.

**13.** Gorobets E., Esin R., Kovaleva Yu., Martyanov D., Nikolaeva N. The problems of pain description in patients with alexithymia // 3rd SGEM Conference on Psychology & Psychiatry, Sociology & Healthcare, Education: Conference Proceedings. Bulgaria, International Multidisciplinary Scientific Conferences on Social Sciences and Arts, 22-31 August, 2016. Bulgaria. 2016. Book 1. Vol. 2. P. 1069-1107.

**14.** Ковалева Ю.А., Горобец Е.А. Особенности вербализации болевых ощущений у пациентов с алекситимичными чертами. Научное наследие В.А. Богородицкого и современный вектор исследований Казанской лингвистической школы: Труды и мат-лы междунар. конф. 2016. Т. 2. С. 148-155.

*Kovaleva Yu.A., Gorobec E.A. Osobennosti verbalizacii bolevyh oshchushchenij u pacientov s aleksitimichnymi chertami. Nauchnoe nasledie V.A. Bogorodickogo i sovremennyj vektor issledovanij Kazanskoj lingvisticheskoj shkoly: Trudy i mat-ly mezhdunar. konf. 2016. T. 2. S. 148-155.*

**15.** Sifneos P.E. The prevalence of «alexithymic» characteristics in psychosomatic patients. Psychotherapy and Psychosomatics. 1973. Vol. 22. P. 255-262.

**16.** Taylor G. Recent developments in alexithymia theory and research. Canadian journal of psychiatry. 2000. Vol. 45. P. 134-142.

**17.** Cheong Y.C., Smotra G., Williams A.C. de C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. 2014. Mar 5; URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008797.pub2. Available at Jul 31, 2017.

**18.** Sator-Katzenschlager S., Scharbert G., Kress H., Frickey N., Ellend A., Gleiss A. et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: A randomized controlled pilot study. Wiener klinische Wochenschrift. 2005. Vol. 117 (21-22). P. 761-768.

**19.** Есин Р.Г., Есин О.Р., Горобец Е.А., Лотфуллина Н.З., Палехов А.В., Введенская Е.С. Боль в шее, боль в спине: базовые принципы диагностики и терапии: монография /под общ. ред. Р.Г. Есина. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016. 400 с.

*Esin R.G., Esin O.R., Gorobec E.A., Lotfullina N.Z., Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Bol' v shee, bol' v spine: bazovye principy diagnostiki i terapii: monografiya /pod obshch. red. R.G. Esina. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta, 2016. 400 s.*

УДК: 616.419:616.71-009.7-031-089.5

Код специальности ВАК: 14.01.11

# MODIC CHANGES 1-ГО ТИПА И ВНУТРИКОСТНЫЕ БЛОКАДЫ

**Е.Л. Соков[1,2], Л.Е. Корнилова[1,2], А.И. Нестеров[1,2],**
[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Институт восточной медицины, г. Москва,
[2]Клиника лечения боли ГБУЗ «Городская клиническая больница № 64 ДЗМ», г. Москва

***Нестеров Александр Игоревич*** *– e-mail: newnestor@mail.ru*

Дата поступления
14.06.2017

Поясничные дорсопатии (ПД) в настоящее время занимают первое место среди всех заболеваний по количеству потерянных лет трудоспособной жизни. Modic changes (MCh) – патологические изменения в костном мозге и концевых пластинах позвонков в виде отека костного мозга, жировой дегенерации или остеосклероза, достоверно взаимосвязанные с возникновением поясничной дорсопатии. Причины возникновения MCh неизвестны, эффективное лечение не разработано. В статье представлен собственный взгляд на остеогенные механизмы возникновения MCh и его клинических проявлений. Проведено исследование эффективности внутрикостных блокад (ВКБ) при лечении MCh, показано, что после курса лечения во всей исследуемой группе отмечается значительное уменьшение интенсивности боли на длительный период времени, по данным ВАШ и РМБО на 55–65%, восстановление двигательной активности, регрессируют изменения на МРТ. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что ВКБ являются эффективным, безопасным и перспективным методом лечения MCh. Дальнейшее изучение остеогенных механизмов возникновения MCh и эффективности ВКБ поможет улучшить качество жизни пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** modic changes, отек костного мозга, асептический спондилит, поясничная дорсопатия, остеогенные механизмы, внутрикостные блокады.

Lower back pain (LBP) is currently ranked first for the number of labour years lost in the working-age group among other diseases. Modic changes (MCh) are pathological changes in the bone marrow and vertebral end plates in the form of bone marrow edema, fatty degeneration or osteosclerosis, are significantly associated with LBP. The causes of MCh are unknown and no effective treatment has been developed. This article presents a personal view on the osteogenic mechanisms of MCh and its clinical manifestations. A study of the efficiency of intraosseous blockades (IOB) in the treatment of MCh showed that after the treatment course, there was a significant reduction in pain intensity in the whole study group for a long period of time, by 55-65% according to VAS and the Russified McGill pain index, a recovery of motor activity and regressed changes on MRI. These results allow us to conclude that IOB is an effective, safe and promising treatment method for MCh. Further study of osteogenic occurrence mechanisms of MCh and the efficiency of IOB will help improve the quality of life of patients with this pathology.

**Key words:** Modic changes, bone marrow edema, aseptic spondylitis, lower back pain, osteogenic mechanisms, intraosseous blockades.

**Введение**

Поясничные дорсопатии (ПД) являются одной из наиболее актуальных проблем для современного общества. Хотя бы раз в жизни боль в спине испытывает до 80% населения земного шара, она поражает большое количество лиц трудоспособного возраста, приводя к значительному снижению качества жизни [1]. Считается, что неспецифические боли в спине обусловлены патологией межпозвонковых дисков, фасетным синдромом, дисфункцией крестцово-подвздошных сочленений [2, 3, 4, 5, 6]. Однако в последние годы в связи с появлением высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) выделена новая отдельная группа причин дорсопатий, характеризующаяся специфическими морфологическими характеристиками в виде различных изменений концевых пластин позвонков, названная Modic changes (MCh), в честь М. Модика, впервые в 1988 г. классифицировавшего эти изменения [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Modic changes – это поражение костного мозга и концевых пластин позвонков без деструкции костной ткани, визуализируемое при проведении МРТ. Среди описанных типов MCh наиболее тесно ПД связаны с MCh 1-го типа (MCh1) [15, 16, 17, 18]. Изменения на МРТ по типу MCh1 характеризуются гипоинтенсивным сигналом на Т1-взвешенных (Т1) изображениях, гиперинтенсивным сигналом на Т2-взвешенных (Т2) изображениях и гиперинтенсивным сигналом на изображениях, полученных в Т2 с жироподавлением (Т2-FS) или STIR-режимах (рис.). Результаты микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) [19] и гистопатологического анализа [7, 20] очагов MCh1 демонстрируют разрушение и растрескивание концевых пластин позвонков (КПП), ассоциированные с утолщением костных трабекул и увеличением числа остеобластов и остеокластов. Также выявляется замена нормальной ткани костного мозга на богато васкуляризированную грануляционную ткань. Fields и др. выявили существенное увеличение плотности иннервации КПП при MCh1 по сравнению с неизмененными КПП и нормальным костным мозгом [20]. В клетках из очагов MCh1 обнаружены провоспалительные, проапоптические и прометаболические изменения [21, 22].

Этиология и патогенез MCh1 неизвестны, эффективное лечение не разработано [6]. Некоторые авторы указывают на то, что в возникновении болевого синдрома при Modic 1 изменениях может участвовать повышение внутрикостного давления [23]. Так, при MCh1 было выявлено повышенное внутрикостное давления в пораженных позвонках, достоверно отличающееся от такового в позвонках без MCh1 [23]. Аналогичная взаимосвязь между внутрикостным давлением и болевым синдромом выявлена при ПД [24, 25, 26]. Патологический механизм возникновения MCh1 и болевого синдрома в данном случае предположительно заключается в следующем: нарушение венозного оттока из позвонков приводит к развитию локального стаза крови и ишемии ткани костного мозга. Это в свою очередь приводит к возникновению асептического воспаления, проявляющегося отеком костного мозга и повышением активности процессов ремоделирования в КПП. Кроме того, нарушение венозного оттока приводит к повышению внутрикостного давления, которое вызывает баростимуляцию внутрикостных неинкапсулированных нервных окончаний, что может приводить к возникновению как локального болевого синдрома в поясничной области, так и отраженного болевого синдрома в ноге [27].

Исходя из концепции возникновения MCh 1 и ПД при повышении внутрикостного давления, можно выдвинуть предположение, что снижение внутрикостного давления будет способствовать регрессу болевого синдрома и морфологических изменений при MCh1. Для лечения ПД и других болевых синдромов в России более 36 лет успешно применяется методика внутрикостных блокад (ВКБ), разработанная Е.Л. Соковым [28]. Применение ВКБ основано на остеогенной концепции нейроортопедических заболеваний [26], объясняющей механизмы формирования болевых синдромов при многих неврологических и нейроортопедических заболеваниях [29]. Таким образом, применяя ВКБ, можно добиться снижения внутрикостного давления и отека костного мозга, что в свою очередь должно привести к регрессу клинических проявлений и морфологических изменений при MCh1. Кроме этого следует отметить, что для проведения ВКБ не требуется навигационного оборудования, а риск осложнений и побочных эффектов сведен к минимуму. Однако, до настоящего времени ВКБ для лечения MCh1 и его клинических проявлений не применялись.

**Целью настоящего исследования** являлась оценка эффективности внутрикостных блокад при лечении MCh1 и их клинических проявлений, доказательства роли остеогенных механизмов в возникновении MCh1.

**Материал и методы**

Исследование проводилось на кафедре алгологии и реабилитации Института восточной медицины Российского университета дружбы народов (зав. кафедрой, д. м. н., профессор Е.Л. Соков) на базе Клиники лечения боли городской клинической больницы № 64 ДЗМ г. Москвы (главный врач – д. м. н., профессор О.В. Шарапова).

Дизайн исследования: «случай-контроль» с контролем по архивной статистике (historical control). Набор испытуемых производился с июля 2015 по май 2017 г. среди пациентов, обращавшихся в Клинику лечения боли ГКБ № 64 с болью в пояснице, соответствовавших критериям включения и не имеющих критериев исключения. Все пациенты проходили стандартный неврологический осмотр, алгологическое тестирование с применением ВАШ, русифицированного варианта болевого опросника Мак-Гилловского и опросника Освестри, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

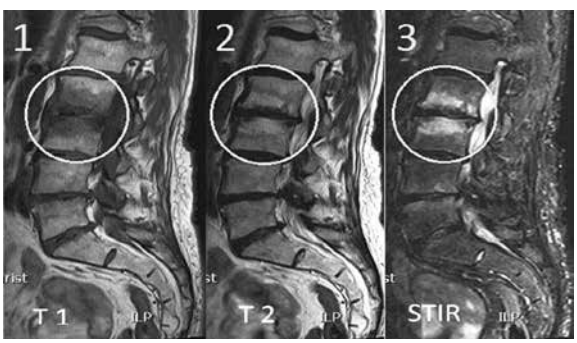



**РИС.**
***Изменения на МРТ по типу MCh1 – Асептический спондилит.***
***1*** – Гипоинтенсивный сигнал в Т1-режиме; ***2*** – Гиперинтенсивный сигнал в Т2-режиме; ***3*** – Гиперинтенсивный сигнал в режиме с подавлением сигнала от жира (STIR).

Критерии включения: 1) верифицированные на МРТ (1,5 Тесла) МСh1 или смешанного 1–2-го типа на уровне пояснично-крестцового или нижне-грудного отделов позвоночника, 2) болевой синдром в поясничной области, 3) отсутствие эффекта от проведенной стандартной терапии.

Критерии исключения: 1) септический спондилит, 2) наличие компрессии спинномозговых корешков и спинного мозга, 3) регионарные или системные острые воспалительные заболевания, 4) хронические заболевания в стадии декомпенсации, 5) травматические и остеопенические компрессионные переломы позвонков, 6) злокачественные онкологические и онкогематологические заболевания позвоночника, 6) психические нарушения, 7) другие состояния, способные повлиять на общее состояние пациента, привести к возникновению специфической боли в пояснице или повлиять на оценку болевого синдрома пациента.

После включения в исследование пациентам в виде монотерапии проводился курс внутрикостных блокад по методу профессора Е.Л. Сокова: после инфильтрационной анестезии кожи и мягких тканей до надкостницы 5 мл 0,5% раствором лидокаина, в губчатую ткань кости вводилась спинальная игла, через которую, после получения положительной аспирационной пробы, вводилась лекарственная смесь. Состав блокадной смеси: лидокаин 2% 4 мл, дексаметазон 2 мг, вода дистиллированная 5,0 мл, аутокровь из кости 2 мл. На курс лечения – 3–8 блокад через 1–2 дня в течение 1–4 недель. ВКБ проводились в остистые отростки поясничных и крестцовых позвонков, а также в задние верхние ости подвздошных костей.

Для проведения ВКБ не было необходимости в использовании навигационного оборудования.

После курса лечения проводился повторный неврологический осмотр и алгологическое тестирование.

Результаты исследования обрабатывались в статистической программе IBM SpSS Statistics v.22.0. В зависимости от вида распределения при анализе использовался параметрический t-критерий для парных выборок или критерий знаков Уилкоксона. При представлении результатов исследования данные, полученные на выборке с нормальным распределением, записывались в виде средней (±σ); данные, полученные на выборке с распределением, отличным от нормального, записывались в виде медианы [25 и 75 процентили].

**Результаты и их обсуждение**

В соответствии с критериями включения и исключения в исследуемую группу были включены 45 пациентов. Соотношение женщин и мужчин в исследуемой группе составило 4,6:1 – 37 женщин и 8 мужчин. Средний возраст пациентов составил 56,2 года (±16,4), общая длительность заболевания составила 36,0 месяцев [7,5; 64,5], длительность последнего обострения – 2,5 месяца [1,0; 12,0]. При общем осмотре у части пациентов отмечалась отечность поясницы и нижних конечностей. В неврологическом статусе не выявлено значимой патологии. В клинической картине выявлялось тоническое напряжение паравертебральных мышц поясничной области, ограничение объема активных движений в поясничном отделе позвоночника. Около трети пациентов имели «воспалительные» характеристики болевого синдрома, такие как преобладание боли в ночное время, чувство скованности в поясничной области после ночного сна, усиление боли при перемене положения тела, уменьшение боли в течение непродолжительного времени после пробуждения.

Результаты алгологического тестирования до лечения выявили следующие характеристики болевого синдрома. Интенсивность болевого синдрома, определяемая с использованием ВАШ, была выраженной, средний балл составил 7,0 [5,0; 8,0]. Общее число выбранных дескрипторов боли по Мак–Гилловскому болевому опроснику до лечения составило 8,0 [6,0; 12,5], при этом преобладало число выбранных сенсорных дескрипторов, равнявшееся 5,0 [3,0; 8,3], число выбранных аффективных дескрипторов составило 4,0 [3,0; 5,0]. Общий ранговый индекс боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику был равен 16,5 [9,8; 29,3], также преобладал сенсорный компонент, составивший 11,5 [4,0; 21,0], аффективный компонент был меньше и составил 8,0 [4,0; 10,5]. Процент ограничения двигательной активности, определяемый по опроснику Освестри, составил 38,0 [27,3; 55,8].

После лечения уровень болевого синдрома по ВАШ уменьшился на 69,1% до 2,0 баллов [0,0; 3,0], у части пациентов боль регрессировала полностью, уменьшилось чувство скованности в поясничной области (p=0,001).

Общее число выбранных дескрипторов после лечения уменьшилось на 68,5% до 2,0 [0,0; 5,0] (p=0,001). Число выбранных дескрипторов сенсорного класса уменьшилось на 66,7% до 1,0 [0,0; 3,0] (p=0,001). Число выбранных дескрипторов аффективного класса уменьшилось на 71,1% до 0,5 [0,0; 2,0] (p=0,001).

Ранговый индекс боли по опроснику Мак–Гилловского также клинически и статистически значимо снижался после лечения с применением ВКБ. Так, общий РИБ после лечения снизился на 66,6% и составил 2,0 [0,0; 11,3] (p=0,001). Сенсорный компонент РИБ снизился до 1,5 [0,0; 8,3], снижение составило 62,9% (p=0,001). Аффективный компонент РИБ после лечения снизился на 76,1%, составив 0,5 [0,0; 2,0] (p=0,001).

После курса лечения наблюдалось существенное увеличение двигательной активности пациентов, болевые ощущения при перемене положения тела и наклонах значимо уменьшались, работающие пациенты возвращались к труду. Уровень ограничения физической активности уменьшился более чем в 2 раза до 12,9 [4,6; 30,7] (p=0,001).

У пациентов с отеками поясницы и нижних конечностей после первой внутрикостной блокады отмечалось усиленное выделение мочи до 8–10 литров в первые сутки и уменьшение отечности. Необходимо отметить, что диуретики пациентам не назначались. После курса внутрикостных блокад у этих пациентов отмечался полный регресс отеков нижних конечностей и поясницы.

Часть пациентов в период от 3 до 6 месяцев после проведенного курса лечения проходили повторное МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, по результатам которого отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров МСh и преобразования зоны отека в позвонках в жировую дегенерацию.

Следует отметить, что во время проведения исследования не было отмечено ни одного случая осложнения от применения внутрикостных блокад.

Таким образом, эффект от применения внутрикостных блокад при лечении МСh заключается в снижении интенсивности болевого синдрома, уменьшении его эмоциональной окраски, увеличении двигательной активности пациентов, клиническое улучшение сопровождается улучшением нейровизуализационной картины, что подчеркивает взаимосвязь МСh с болевым синдромом.

**Заключение**

Эффект от применения внутрикостных блокад подтверждает роль остеогенных механизмов в возникновении МСh и его клинических проявлений. Внутрикостные блокады у пациентов с МСh приводят к значительному регрессу болевого синдрома и отеков нижних конечностей, восстановлению их двигательной активности. ВКБ приводят к регрессу морфологических МРТ-признаков МСh. Для проведения внутрикостных блокад не требуется навигационная аппаратура. За все время исследования не было ни одного осложнения от применения внутрикостных блокад. Дальнейшее изучение применения внутрикостных блокад при МСh и внедрение этой методики в клиническую практику позволят более эффективно оказывать помощь пациентам с болью в спине.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Van Tulder M., Koes B., Bombardier C. Low Back Pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2002. Vol. 16. № 5. P. 761-775.

**2.** Henschke N., Maher C.G., Ostelo R.W., de Vet HC.W., Macaskill P., Irwig L. Red flags to screen for malignancy in patients with low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.

**3.** DePalma M., Ketchum J., Saullo T. What Is the Source of Chronic Low Back Pain and Does Age Play a Role? Pain Med. 2011. Vol. 12. № 2. P. 224-233.

**4.** Peng B. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. World Journal of Orthopedics. 2013. Vol. 4. № 2. P. 42-52.

**5.** Schwarzer A., Aprill C., Bogduk N. The Sacroiliac Joint in Chronic Low Back Pain. Spine. 1995. Vol. 20. № 1. P. 31-37.

**6.** Jensen T.S., Karppinen J., Sorensen J.S., Niinimaki J., Leboeuf-Yde C. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. European Spine Journal. 2008. Vol. 17. № 11. P. 1407-1422.

**7.** Modic M., Steinberg P., Ross J., Masaryk T., Carter J. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. Radiology. 1988. Vol. 166. № 1. P. 193-199.

**8.** de Roos A., Kressel H., Spritzer C., Dalinka M. MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease. American Journal of Roentgenology. 1987. Vol. 149. № 3. P. 531-534.

**9.** Leboeuf-Yde C., Kjaer P., Bendix T., Manniche C. Self-reported hard physical work combined with heavy smoking or overweight may result in so-called Modic changes. BMC Musculoskeletal Disorders. 2008. Vol. 9. № 1.

**10.** Albert H., Kjaer P., Jensen T., Sorensen J., Bendix T., Manniche C. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. Medical Hypotheses. 2008. Vol. 70. № 2. P. 361-368.

**11.** Järvinen J., Karppinen J., Niinimäki J., et al. Association between changes in lumbar Modic changes and low back symptoms over a two-year period. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015. Vol. 16. № 1.

**12.** Kjaer P., Korsholm L., Bendix T., Sorensen J., Leboeuf-Yde C. Modic changes and their associations with clinical findings. European Spine Journal. 2006. Vol. 15. № 9. P. 1312-1319.

**13.** Jensen O., Nielsen C., Sørensen J., Stengaard-Pedersen K. Type 1 Modic changes was a significant risk factor for 1-year outcome in sick-listed low back pain patients: a nested cohort study using magnetic resonance imaging of the lumbar spine. The Spine Journal. 2014. Vol. 14. № 11. P. 2568-2581.

**14.** Rahme R., Moussa R. The Modic Vertebral Endplate and Marrow Changes: Pathologic Significance and Relation to Low Back Pain and Segmental Instability of the Lumbar Spine. American Journal of Neuroradiology. 2008. Vol. 29. № 5. P. 838-842.

**15.** Kleinstück F., Dvorak J., Mannion A. Are «Structural Abnormalities» on Magnetic Resonance Imaging a Contraindication to the Successful Conservative Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain? Spine. 2006. Vol. 31. № 19. P. 2250-2257.

**16.** Toyone T., Takahashi K., Kitahara H., Yamagata M., Murakami M., Moriya H. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease: an MRI study of 74 patients with low back pain. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1994. Vol. 76. № 5. P. 757-764.

**17.** Kjaer P., Leboeuf-Yde C., Korsholm L., Sorensen J., Bendix T. Magnetic Resonance Imaging and Low Back Pain in Adults: A Diagnostic Imaging Study of 40-Year-Old Men and Women. Spine. 2005. Vol. 30. № 10. P. 1173-1180.

**18.** Kääpä E, Luoma K, Pitkäniemi J, Kerttula L, Grönblad M. Correlation of Size and Type of Modic Types 1 and 2 Lesions With Clinical Symptoms. Spine. 2012. Vol. 37. № 2. P. 134-139.

**19.** Perilli E., Parkinson I., Truong L., Chong K., Fazzalari N., Osti O. Modic (endplate) changes in the lumbar spine: bone micro-architecture and remodelling. European Spine Journal. 2014. Vol. 24. № 9. P. 1926-1934.

**20.** Fields A., Liebenberg E., Lotz J. Innervation of pathologies in the lumbar vertebral end plate and intervertebral disc. The Spine Journal. 2014. Vol. 14. № 3. P. 513-521.

**21.** Wang F., Jiang J., Deng C., Wang F., Fu Z., Zhang Z. Expression of Fas receptor and apoptosis in vertebral endplates with degenerative disc diseases categorized as Modic type I or II. Injury. 2011. Vol. 42. № 8. P. 790-795.

**22.** Chen S., Huang Y., Zhou Z., et al. Upregulation of Tumor Necrosis Factor α and ADAMTS-5, But Not ADAMTS-4, in Human Intervertebral Cartilage Endplate With Modic Changes. Spine. 2014. Vol. 39. № 14. P. 817-825.

**23.** Moore M., Brown C., Brugman J., Donaldson D., Friedmood T. and all. Relationship Between Vertebral Intraosseous Pressure, pH, PO2, pCO2, and Magnetic Resonance Imaging Signal Inhomogeneity in Patients with Back Pain. Spine. 1991. Vol. 16 (Suppl.). P. 239-242.

**24.** C. A. Intravertebral Pressures in Patients with Lumbar Pain: A Preliminary Communication. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1972. Vol. 43. № 2. P. 109-117.

**25.** Spencer D, Ray R, Spigos D, Kanakis C. Intraosseous Pressure in the Lumbar Spine. 1981. Vol. 6. № 2. P. 159-161.

**26.** Соков Е.Л. Остеогенные афферентные реакции в патогенезе клинических проявлений поясничного остеохондроза и механизмы эффективности внутрикостных блокад: автореф. дис.... д. м. н. Москва, 1996.

*Sokov E.L. Osteogennye afferentnye reaktsii v patogeneze klinicheskikh proyavlenii poyasnichnogo osteokhondroza i mekhanizmy effektivnosti vnutrikostnykh blokad: avtoref. dis…. d. m. n. Moskva, 1996.*

**27.** Соков Е.Л., Шевелев О.А. Особенности модуляции афферентных реакций при стимуляции внутрикостных рецепторов. Бюллетень экспериментальной и клинической медицины. 1993. № 5. С. 587-589.

*Sokov E.L., Shevelev O.A. Osobennosti modulyatsii afferentnykh reaktsii pri stimulyatsii vnutrikostnykh retseptorov. Byulleten' eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny. 1993. № 5. S. 587-589.*

**28.** Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады - инновационный метод лечения в неврологии. Боль. 2008. № 4. С. 43-49.

*Sokov E.L., Kornilova L.E. Vnutrikostnye blokady - innovatsionnyi metod lecheniya v nevrologii. Bol'. 2008. № 4. S. 43-49.*

**29.** Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Внутрикостные блокады – новая медицинская технология лечения нейроортопедических болевых синдромов. Боль. 2009. № 3. С. 94-95.

*Sokov E.L., Kornilova L.E. Vnutrikostnye blokady – novaya meditsinskaya tekhnologiya lecheniya neiroortopedicheskikh bolevykh sindromov. Bol'. 2009. № 3. S. 94-95.*

УДК: 616.7 -009.2:616.857-002.2:378.180.6

Код специальности ВАК: 14.01.11

# НИЗКАЯ ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ХРОНИЗАЦИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У СТУДЕНТОВ

**В.Н. Григорьева, К.А. Машкович,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Григорьева Вера Наумовна*** *– e-mail: vrgr@yandex.ru*

Дата поступления
01.08.2017

Целью данной работы явилось исследование взаимосвязи между наличием головной боли напряжения (ГБН) и уровнем повседневной двигательной активности у студентов вуза. Обследованы 29 студентов с хронической ГБН, 42 студента с частой эпизодической ГБН и 35 здоровых молодых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Для оценки общего уровня физической активности проводился опрос учащихся и определялось число выполненных за день шагов с помощью трехосевого акселерометра. Установлено, что студенты вуза с частой эпизодической и хронической ГБН отличаются от здоровых сверстников более низким уровнем повседневной физической активности в свободное от занятий время. Показано, что снижение уровня двигательной активности сопряжено с повышение уровня эмоционального напряжения студентов. Мониторинг уровня повседневной физической активности и уровня эмоционального напряжения у студентов вуза с частой эпизодической и хронической ГБН может помочь выработке индивидуальных рекомендаций по коррекции режима их дня и оздоровлению образа жизни для излечения от цефалгий.

**Ключевые слова:** эмоциональный стресс, головная боль напряжения, повседневная двигательная активность.

The aim of this study was to investigate the relationship between the presence of tension type headache (TTH) and the level of everyday physical activity in students. We examined 29 students with chronic TTH, 42 students with frequent episodic TTH and 35 healthy people, comparable by sex and age. The everyday physical activity questionnaire was used and the number of daytime steps with three-axis accelerometer was recorded in order to assess the level of daily physical activity. It was found that students with frequent episodic and chronic TTH differ from healthy persons by the lower level of daily physical activity during their free time. Reduction of the level of physical activity in students is associated with an increase of the level of emotional stress. The monitoring of the level of physical activity in students with TTH could help to develop individual recommendations for correcting their daily routine and improving their lifestyle for the treatment of TTH.

**Key words:** emotional stress; tension type headache; everyday physical activity.

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенной первичной цефалгией. Высокая распространенность ГБН у студентов вузов и ее негативное влияние на их качество жизни определяют высокую медико-социальную значимость данной патологии [1, 2]. Для повышения эффективности профилактики и лечения ГБН важным является уточнение механизмов ее развития.

Наряду с такими факторами развития ГБН, как изменение цереброваскулярной ауторегуляции, увеличение болевой чувствительности за счет периферической и центральной сенситизации, существенное значение также придается эмоциональному стрессу и позно-тоническим перегрузками определенных групп мышц [3, 4]. Предполагается также, что возникновению ГБН может способствовать недостаточная повседневная двигательная активность [5], хотя другие исследователи отрицают такого рода закономерность [6, 7].

Между тем, данные о взаимосвязи гиподинамии и ГБН имеют существенное значение для разработки рекомендаций по модификации образа жизни для профилактики и лечения ГБН.

**Целью данной работы** явилось исследование взаимосвязи между наличием головной боли напряжения и уровнем повседневной двигательной активности у студентов вуза.

**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находились 106 студентов старших (4-, 5- и 6-го) курсов медицинского вуза (представители женского пола – 84 чел., представители мужского пола – 22 чел., средний возраст составил 22,6±4,5 года). Обследованные студенты проходили обучение на базах кафедр с 8 часов утра в течение 6–8 часов, после чего имели свободный распорядок дня.

Критериями включения являлись добровольное информированное согласие учащихся на участие в исследовании, наличие клинических признаков головной боли напряжения или головной боли напряжения, сочетающейся с мигренью, либо отсутствие каких-либо жалоб на головную боль.

Критериями исключения из исследования являлись: острая и хроническая соматическая, инфекционная, онкологическая и психическая патология, органические заболевания центральной и периферической нервной системы, прием таких лекарственных препаратов, как бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, а также первичная головная боль, не относящаяся к ГБН или сочетанию ГБН с мигренью; вторичный (в том числе лекарственно индуцированный) характер головной боли.

Обследование проводилось в будний день и включало клинический соматический и неврологический осмотры, диагностику уровня эмоционального напряжения, оценку повседневной физической активности.

Диагностика головной боли осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации головной боли, 3-е издание, бета-версия 2013 (Headache Classification Subcommittee of the IHS, 2013). Коморбидные заболевания были исключены на основании данных

клинического осмотра, электрокардиографического (ЭКГ) и, при необходимости, лабораторных исследований и нейровизуализации головного мозга.

Установление степени эмоционального напряжения основывалось на использовании сокращенного многофакторного опросника для исследования личности (СМОЛ) [8], а также на определении уровни тревоги (УТ) и депрессии (УД) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (Zigmond A., Snaith R., 1983) и показателях психологического стресса (ППС) по данным применения русскоязычной версии Psychological Stress Measurement, сокр. PSM-25 [9].

Для оценки общего уровня физической активности проводился опрос учащихся с применением русскоязычного варианта Шкалы уровня физической активности [10] и измерялось число выполненных за день шагов с помощью трехосевого акселерометра «iHealth Wireless activity and sleep tracker» (iHealth Lab Inc). Кроме того, каждый обследуемый на протяжении дня вел дневник повседневной деятельности с указанием видов физической и умственной активности, а в конце дня обследования письменно отвечал на такой вопрос: «Оцените, сколько приблизительно минут в сумме у Вас заняла физическая активность умеренной и высокой интенсивности (например, бег трусцой или обычный бег, езда на велосипеде, плавание, быстрые танцы, силовые физически упражнения, ходьба быстрым шагом, быстрый подъем по лестнице, тяжелая физическая работа по дому, работа в саду в виде копания или рыхления, теннис, пеший туризм, катание на лыжах, катание на коньках, гребля или занятия иными видами спорта) в следующие периоды прошедшего дня: с 8 до 12 часов; с 12 до 16 часов; с 16 до 20 часов». Вышеприведенные варианты физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности были взяты из Европейского руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, в соответствии с которым каждому человеку рекомендуется оценивать, сколько минут в день у него в среднем приходится на физическую активность умеренной или высокой интенсивности [11].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft Inc., USA). Нормальные распределения признаков описывались средними значениями и среднеквадратическими отклонениями. Попарное сравнение средних значений количественных признаков при анализе переменных, измеряемых интервальными шкалами и имеющих нормальное распределение, осуществлялось в несвязанных выборках с применением t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь между двумя переменными определялась путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты исследования**

Из числа 106 учащихся вуза, давших согласие на обследование, 35 человек (8 мужчин, 27 женщин, средний возраст – 22,1±3,1 года) не предъявляли никаких жалоб на головные боли или имели редкую ЭпГБН и были включены нами в группу «здоровые лица» (1-я группа). У 42 человек (5 мужчин и 37 женщин, средний возраст 22,4±3,3 года) была диагностирована частая эпизодическая головная боль напряжения (ЧЭпГБН), в 6 случаях сочетавшаяся с мигренью без ауры с редкими и средней частоты мигренозными приступами (2-я группа). У 29 человек (9 мужчин и 20 женщин, средний возраст 23,4±4,2 года) отмечалась хроническая ГБН (ХрГБН), в 6 случаях сочетавшаяся с мигренью без ауры с редкими и средней частоты мигренозными приступами (3-я группа). Средние показатели физической активности и эмоционального статуса учащихся указанных групп приведены в таблице.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют, что у студентов с ГБН по сравнению со здоровыми лицами отмечалось статистически значимое повышение уровня эмоционального напряжения (по средним показателям PSM-25 и ГШТД) и снижение повседневной физической активности (по среднему числу пройденных за день шагов для ХрГБН, а также по среднему показателю Шкалы уровня физической активности и для ЧЭпГБ, и для ХрГБН).

По результатам опроса и анализа дневниковых записей обследованных было выявлено, что время, которое в среднем занимали физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности в четырехчасовой период с 16 до 20 часов (т. е. после учебы), оказалось статистически значимо меньше у больных ХрГБН (9,5±16,4 мин) по сравнению со здоровыми лицами (38,6± 20,1 мин) и студентами с ЧЭпГБН (18,1± 8,2 мин)

Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную связь между количеством пройденных за день шагов и уровнем депрессии по ГШТД (коэффициент корреляции r=-0,25), между количеством набранных баллов по шкале уровня физической активности и 2-й шкале СМОЛ (шкале депрессии) (коэффициент корреляции r=-0,26), а также между количеством набранных баллов по шкале уровня физической активности и ППС по PSM-25 (r=-0,35). Связь между количеством

**ТАБЛИЦА.**

***Показатели физического и эмоционального состояния здоровых учащихся и учащихся с эпизодическими и хроническими головными болями напряжения (среднее арифметическое [стандартное отклонение])***

| Группа | Шкала уровня физической активности, баллы | Число шагов за день | УТ по ГШД, баллы | УД по ГШД, баллы | Опросник PSM-25, баллы |
|---|---|---|---|---|---|
| Здоровые, n=35 | 4,8 [2,2] | 9332,2[2987,9] | 5,5[2,4] | 2,8 [1,9] | 79,2 [20,0 ] |
| ЧЭпГБН, n=42 | 3,4 [2,0] | 9172,5 [3686,1] | 7,0 [3,6] | 4,0[2,7] | 96,3[31,0 ] |
| ХрГБН, n=29 | 3,2 [2,1] | 7019,3[3693,7] | 9,0 [3,0] | 4,7[2,2] | 112,8 [22,1 ] |
| p1-2 | 0,01 | 0,88 | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| p1-3 | 0,00 | 0,04 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| p2-3 | 0,37 | 0,14 | 0,02 | 0,24 | 0,05 |

пройденных шагов и уровнем тревоги отсутствовала, так же, как не было выявлено корреляций между количеством набранных баллов по шкале уровня физической активности и уровнем тревоги. Таким образом, снижение уровня повседневной двигательной активности у молодых лиц сопряжено с нарастанием уровня депрессии и усилением психического стресса, приводящим к истощению психофизиологических ресурсов, но не с уровнем тревоги.

**Обсуждение**

Полученные нами данные указывают на то, что как студенты с частой эпизодической, так и с хронической ГБН отличаются от здоровых студентов более низкой повседневной физической активностью. Эти результаты подтверждают мнение тех авторов, которые полагают, что низкая и однообразная физическая нагрузка может способствовать хронизации ГБН [12, 13, 14]. Причиной этому могут быть перегрузки определенных групп мышц при длительном пребывании в однообразных позах [15]. С другой стороны, сама частая или хроническая боль приводит к уменьшению диапазона двигательных реакций человека, вызывая его отказ от усиливающих боль действий или способствуя формированию убеждений в необходимости определенных поведенческих ограничений [16].

Результаты нашей работы свидетельствуют также о том, что у студентов с частыми эпизодическими и хроническими ГБН повышен уровень эмоционального напряжения (по данным применения сокращенного многофакторного опросника для исследования личности [8], Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, русскоязычной версии Psychological Stress Measurement), при этом уровень физической активности отрицательно коррелирует с уровнем депрессии. Эти данные указывают на наличие сложных взаимосвязей между эмоциональным стрессом, гиподинамией и ГБН.

Наличием таких взаимосвязей можно объяснить те установленные в недавние годы факты, согласно которым регулярные занятия специальными физическими упражнениями способствуют повышению устойчивости к повседневному стрессу [17, 18] и уменьшению частоты и продолжительности приступов ГБН [19, 14].

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что своевременная диагностика хронического стресса и гиподинамии у студентов с ГБН может помочь им успешнее справляться с болями.

**Выводы**

Студенты вуза с частой эпизодической и хронической головной болью напряжения отличаются от здоровых сверстников более низким уровнем повседневной физической активности в свободное от занятий время.

Снижение уровня двигательной активности у студентов вуза сопряжено с повышение уровня их эмоционального напряжения.

Мониторинг уровня повседневной физической активности и уровня эмоционального напряжения у студентов вуза с частой эпизодической и хронической ГБН может помочь выработке индивидуальных рекомендаций по коррекции режима их дня и оздоровлению образа жизни для излечения от цефалгий.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Табеева Г.Р. Головная боль. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 288 с.

*Tabeeva G.R. Golovnaja bol'. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: GJEOTAR-Media, 2014. 288 s.*

**2.** Камаев И.А., Гурьянов М.С., Иванов А.А., Миронов С.В., Егорова Е.А., Григорьева В. Н. Распространенность и структура головной боли у студентов. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. № 4. С. 515-517.

*Kamaev I.A., Gur'janov M.S., Ivanov A.A., Mironov S.V., Egorova E.A., Grigor'eva V.N. Rasprostranennost' i struktura golovnoj boli u studentov. Vestnik RUDN. Serija: Medicina. 2009. № 4. S. 515-517.*

**3.** Ashina M., Stallknecht B., Bendtsen L., Pedersen J.F., Galbo H., Dalgaard P., Olesen J. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. Brain. 2002. Vol. 125 (2). P. 320-326.

**4.** Gemma V.E. , Anna A , Teresa A , Ángel A. L. G. and Teófi V. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. J. Jpn. Phys. Ther. Assoc. 2014. Vol. 17. P. 31-38.

**5.** Ким К.С. Патобиомеханические нарушения в опорно-двигательном аппарате при головной боли напряжения: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2015. 24 с.

*Kim K.S. Patobiomehanicheskie narushenija v oporno-dvigatel'nom apparate pri golovnoj boli naprjazhenija: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2015. 24 s.*

**6.** Hallman D.M., Ekman A.H. , Lyskov E. Changes in Physical Activity and Heart Rate Variability in Chronic Neck-Shoulder Pain: Monitoring during Work and Leisure Time. International Archives of Occupational and Environmental Health. 2014. P. 87, 73-744. https://doi.org/10.1007/s00420-013-0917-2.

**7.** Anke C.W., Wolfgang H., Christa M., Stefan E., Mechtild V. et al. Association between lifestyle factors and headache. J Headache Pain. 2011. Vol. 12. P. 47-155.

**8.** Winter A.C., Hoffmann W., Meisinger C., Evers S., Vennemann M. et al. Association between lifestyle factors and headache. J Headache Pain. 2011. Apr. № 12 (2). P. 147-155. doi: 10.1007/s10194-010-0286-0.

**9.** Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. Психол. журнал. 1981. № 3. С. 118-123.

*Zajcev V.P. Variant psihologicheskogo testa Mini-Mult. Psihol. zh. 1981. № 3. S. 118-123.*

**10.** Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб. 2005. 258 с.

*Vodop'janova N.E., Starchenkova E.S. Sindrom vygoranija: diagnostika i profilaktika. SPb. 2005. 258 s.*

**11.** Jackson et al. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1990. Vol. 22 (6). P. 863-870.

**12.** Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C. et al. Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016. № 37. P. 2315-2381.

**13.** Varkey E., Hagen K., Zwart J.A., Linde M. 2008. Physical activity and headache: results from the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). Cephalalgia № 28 (12). P. 1292-1297.

**14.** Lang J., Ochsmann E., Kraus T., Lang J.W. Psychosocial work stressors as antecedents of musculoskeletal problems: a systematic review and meta-analysis of stability-adjusted longitudinal studies. Soc Sci Med. 2012. Oct. № 75 (7). P. 1163-1174. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.04.015.

**15.** Sertel M., Bakar Y., Şimşek T.T. The effect of body awareness therapy and aerobic exercises on pain and quality of life in the patients with tension type headache. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017. Jan 13. № 14 (2). P. 288-310. doi: 10.21010/ajtcam.v14i2.31.

**16.** Осипова В.В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 2 (4). P. 29-36. DOI:10.14412/2074-2711-2010-113.

*Osipova V.V. Pericranial muscle dysfunction in primary headache and its correction.Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2010. № 2 (4). P. 29-36. (In Russ.) DOI:10.14412/2074-2711-2010-113.*

**17.** Paraschiv-Ionescu A., Perruchoud C., Rutschmann B., Buchser E., Aminian K. Quantifying dimensions of physical behavior in chronic pain conditions.J Neuroeng Rehabil. 2016. Sep. 23. № 13 (1). P. 85-100. DOI:10.1186/s12984-016-0194-x.

**18.** von Haaren B., Ottenbacher J., Muenz J., Neumann R., Boes K., Ebner-Priemer U. Does a 20-week aerobic exercise training programme increase our capabilities to buffer real-life stressors? A randomized, controlled trial using ambulatory assessment. Eur J Appl Physiol. 2016. № 116 (2). P. 383-394. doi: 10.1007/s00421-015-3284-8.

**19.** Martin P.R. Stress and primary headache: review of the research and clinical management. Curr Pain Headache Rep. 2016. № 20 (7). P. 45. doi: 10.1007/s11916-016-0576-6.

**20.** Heckmann J.G., Mück-Weymann M., Katalinic A., Hilz M.J., Claus D., Neundörfer B. Transcranial Doppler exercise test in patients with chronic tension headache. Nervenarzt. 1998. Feb. № 69 (2). P. 131-136.

УДК: 616.839-009:616.211-002.2-006.5-031.81

Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.01.03

# ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И СЕРОТОНИН СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

**А.А. Шишкин, Ю.В. Каракулова,**
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

***Шишкин Александр Андреевич*** *– e-mail andreialexandrov@mail.ru*

Дата поступления
01.08.2017

У 51 пациента с хроническим полипозным риносинуситом (ХПР) изучено состояние вегетативной регуляции и количественное содержание серотонина в сыворотке крови. Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовался метод кардиоинтервалографии. Выявлены вегетативная дизрегуляция при проведении ортостатической пробы и изменение исходного вегетативного тонуса в сторону парасимпатикотонии. У пациентов с рецидивами ХПР и отягощенным аллергологическим анамнезом отмечается повышение количества серотонина в сыворотке крови, что может быть маркером неблагоприятного течения заболевания. Таким образом, при лечении пациентов с ХПР необходима дополнительная медикаментозная коррекция вегетативной дисфункции и нарушений в обмене серотонина.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, вегетативная дизрегуляция, серотонин.

In 51 patients with chronic polypous rhinosinusitis (CPR), the state of vegetative regulation and the serotonin content of serum were studied. To assess the state of the autonomic nervous system, the cardiointervalographic method was used. Autonomic dysregulation was detected during an orthostatic test and the initial vegetative tone was changed toward parasympatheticotonia. In patients with recurrent CPR and a history of allergic anamnesis, there is an increase in serotonin in the blood serum, which may be a marker of the unfavorable course of the disease. Thus, in the treatment of patients with CPR, additional pharmacological correction of autonomic dysfunction and disorders in the exchange of serotonin is necessary.

**Key words:** chronic polypous rhinosinusitis, autonomic dysregulation, serotonin..

Вегетативная нервная система (ВНС) является одним из основных нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих направленность и выраженность компенсаторных процессов при различных заболеваниях. Понимание роли ВНС в динамических процессах, характеризующих болезненные состояния, принципиально важно для формирования лечебной тактики. Хронический полипозный риносинусит (ХПР) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами и нейтрофилами [1, 2]. В России ХПР страдают около 1 млн 400 тыс. человек (около 1% населения), и наблюдается тенденция роста этого заболевания [3]. Основным симптомом заболевания является назальная обструкция, которая способствует нарушению ликворообращения в полости черепа, ослаблению внимания и памяти, что в свою очередь достоверно снижает качество жизни пациентов, их работоспособность [4, 5, 6]. Известно участие серотонина в аллергической реакции, основанное на вазоактивных и иммуномодулирующих эффектах. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – амин, который действует как нейромедиатор во многих участках центральной и периферической нервной системы [7]. Он участвует в реализации многих функций: влияет на познавательную способность, возникновение тревоги, беспокойства, агрессии, боли, регулирует пищевое поведение, сексуальную активность, сон и другие ритмы [8]. Серотонин также описывают как гормон, цитокин, биологический модификатор, фактор роста, регулятор тонуса сосудов и кишечной активности [9]. Серотонин, как нейромедиатор, также связан с функцией вегетативной нервной системы, выполняет роль химического посредника в процессе симпатической нервной передачи. Нейромедиаторный обмен серотонина при ХПР и его возможное влияние на патогенез заболевания не изучались, хотя известно, что серотонинергическая система является

одной из активно функционирующих нейромедиаторных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты [10].

**Цель исследования:** изучить количественное содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с ХПР и оценить его связь с вегетативными расстройствами и аллергическим анамнезом.

**Материал и методы**

Нами был обследован 51 пациент с полипозной формой хронического риносинусита дважды, на момент поступления и при выписке. Среди них 34 мужчины и 17 женщин в возрасте от 22 до 77 лет. В группу контроля вошли 34 соматически здоровых человека, не имеющих ХПР, соответствующих по полу и возрасту основной группе. Все пациенты перед проведением исследования были проинформированы о цели и сути исследования и подписали информированное согласие на его проведение, они также имели возможность отказаться от проведения исследования или прекратить его по собственному желанию.

Всем пациентам проводились эндоскопическое исследование полости носа, компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух. У всех пациентов с ХПР была диагностирована 3-я стадия полипоза с выраженной носовой обструкцией. Пациентам предлагалось оценить собственное носовое дыхание и количество отделяемого из носа в баллах от 1 до 10. Для оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовался метод кардиоинтервалографии (КИГ), основанный на математическом анализе динамического ряда значения кардиоинтервалов. У больных определялись исходный вегетативный тонус (ИВТ), вегетативная реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение деятельности (ВОД). Серотонин сыворотки крови определялся набором методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Serotonin ELISA». Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием описательной статистики (определение медианы (Me) и квартилей (Q), непараметрических методов, сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна–Уитни). При $p<0,05$ различия считались достоверными.

**Результаты и обсуждение**

Обследованные нами пациенты с ХПР оценили свое носовое дыхание в 3,0 (2,0; 3,0) балла, что достоверно хуже, чем в группе здоровых людей, не страдающих затруднением носового дыхания – 9,5 (9,0; 10,0) балла ($p=0,05$). Количество отделяемого из носа у пациентов с ХПР составило 5,0 (3,0; 7,0) баллов при поступлении и было значимо больше, чем у лиц контрольной группы – 1,0 (0,0; 2,0) балл ($p=0,05$).

При анализе кардиоинтервалографии у больных хроническим полипозным синуситом по сравнению со здоровыми выявлено достоверное уменьшение индекса напряжения ($p=0,001$), что говорит о повышении парасимпатической активности и избыточной ВР. При иследовании ВОД у здоровых во время ортостатической пробы обеспечивается повышение активности гуморального канала симпатической нервной системы на 20,6%, что способствовало повышению ИН до 103,6%. При проведении ортостатической пробы у пациентов с ХПР отмечалось достоверное парадоксальное повышение активности парасимпатической нервной системы на 3,19%. При пробе с умственной нагрузкой наблюдается прирост ИН, что соответствует выраженной активации нервного канала симпатического звена ВНС.

Количественное содержание серотонина сыворотки крови до лечения при ХПР составило 208,08 (167,7; 269,11) нг/мл, у здоровых концентрация серотонина составила 220,22 (142,5; 301,34) нг/мл, статистической разницы по сравнению с основной группой не выявлено. Однако при внутригрупповом анализе пациентов с ХПР нами получена статистически достоверная разница количества серотонина в гуморальном сывороточном звене между пациентами, имеющими аллергологический анамнез (наличие аллергического ринита и/или бронхиальной астмы), и пациентами с ХПР без аллергии. При наличии аллергологического анамнеза выявлен значимо ($p=0,025$) больший показатель серотонина сыворотки крови 260,0 (202,0; 320,0), чем без такового (170,0 (142,0; 260,0). Корреляционный анализ достоверно определил обратную зависимость содержания серотонина сыворотки крови от степени нарушения носового дыхания по ВАШ (-0,3919, $p=0,00064$).

**Выводы**

При хроническом полипозном риносинусите в патогенез заболевания активно вовлечен нейромедиаторный серотонинергический механизм, о чем свидетельствует существенное накопление серотонина в сыворотке крови у пациентов с рецидивами заболевания и аллергологическим анамнезом. Мы также полагаем, что уровень вегетативной реактивности у больных влияет не только на значение исходного вегетативного тонуса, за формирование которого отвечает преимущественно автономный контур регуляции вегетативной нервной системы, но и на состояние ее центрального контура. Центральный контур регуляции вегетативной нервной системы в свою очередь определяет адаптационные возможности организма у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Пробы на различные виды вегетативного обеспечения деятельности показали, что у больных изменения в состоянии вегетативной нервной систем происходят как в ортостатической пробе, так и в пробе с умственной нагрузкой, однако ортостатическая проба обладает наибольшей чувствительностью в выявлении дизрегуляторных изменений ВНС. При хроническом полипозном риносинусите выявлена дизрегуляция вегетативного обеспечения деятельности.

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дополнительной медикаментозной коррекции вегетативной дисфункции и нарушений в обмене серотонина при лечении пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Bachert Zuberbier C., Klimek L., Khaltaev N. Die allergische Rhinitis und ihre Bedeutung für das Asthma: Update (ARIA 2008). Eine Bestandsaufnahme aus deutscher Sicht. Atemwegs -und Lungenkrankheiten. 2008. № 34 (6). P. 23-240.

**2.** Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Вахрушев С.Г. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации. М. 2010. 17 с.

*Aref'eva N.A., Vishnjakov V.V., Vahrushev S.G. Polipoznyj rinosinusit: klinicheskie rekomendacii. M. 2010. 17 s.*

**3.** Cosway B., Tomkinson A., Owens D. The European positional paper on rhinosinusitis and nasal polyps: has the introduction of guidance on the management of sinus disease affected uptake of surgery and acute admissions for sinusitis? European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2012. № 270 (3). P. 889-892.

**4.** Talley N.J., Locke G.R., Lahr B.D. et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. Gut. 2006. № 55. P. 933-939.

**5.** Рязанцев С.В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух. Журн. ушн., нос., и горл. болезней. 1990. № 6. С. 19-23.

*Rjazancev S.V. Mnogofaktornaja teorija jetiologii i patogeneza polipoza nosa i okolonosovyh pazuh. Zhurn. ushn., nos., i gorl. boleznej. 1990. № 6. S. 19-23.*

**6.** Винникова Н.В. Роль микрофлоры в патогенезе хронического полипозного риносинусита. Рос. Оториноларингология. 2015. № 1 (74). С. 34-37.

*Vinnikova N.V. Rol' mikroflory v patogeneze hronicheskogo polipoznogo rinosinusita. Ros. Otorinolaringologija. 2015. № 1 (74). S. 34-37.*

**7.** Kroeze W.K., Kristiansen K., Roth B.L. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. Curr Top Med Chem. 2002. № 2 (6). P. 507-528.

**8.** Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М. 1988. 176 с.

*Barhatova V.P. Nejrotransmittery i jekstrapiramidnaja patologija. M. 1988. 176 s.*

**9.** Селянина Н.В., Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В., Окишев М.А. Серотонин периферической крови как маркер церебральных повреждений. Пермский медицинский журнал. 2014. Т. 31. № 1. С. 38-43.

*Seljanina N.V., Sumlivaja O.N., Vorob'eva N.N., Karakulova Ju.V., Okishev M.A. Serotonin perifericheskoj krovi kak marker cerebral'nyh povrezhdenij. Permskij medicinskij zhurnal. 2014. T. 31. № 1. S. 38-43.*

**10.** Каракулова Ю.В. О патогенетических механизмах формирования головных болей напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 7. С. 52-56.

*Karakulova Ju.V. O patogeneticheskih mehanizmah formirovanija golovnyh bolej naprjazhenija. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2006. № 7. S. 52-56.*

# БОЛЬ В ШЕЕ: ПРИЧИНЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

**Л.Ж. Миндубаева,**
к. м. н., доцент кафедры неврологии, рефлексотерапии и остеопатии
ФГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Согласно данным Международной ассоциации по изучению боли (IASP), 30–50% населения земного шара испытывает боль в шее. Чаще этим недугом страдают женщины среднего возраста. Шейный отдел позвоночника представляет собой самую подвижную часть позвоночного столба, что предопределяет его особую уязвимость по отношению к травмам и дегенеративным изменениям.

Доказано, что факторами риска цервикалгий являются длительное пребывание шеи в состоянии сгибания (работа за компьютером с опущенной головой), продолжительное психоэмоциональное напряжение, курение, травмы шеи/плеча в анамнезе (IASP, 2010). Кроме того, изучены факторы хронизации цервикалгии: возраст старше 40 лет, повторный эпизод цервикалгии, люмбалгия в анамнезе, занятия велоспортом, повышенная тревожность, снижение качества жизни, неблагоприятный коморбидный фон.

Проблема болей в шее носит мультидисциплинарный характер, так как симптомы цервикалгий присутствуют в клинической картине целого спектра неврологических, ревматологических, травматологических, терапевтических и других заболеваний (таблица).

Учитывая широкий спектр причин, вызывающих боли в шее, их диагностика должна включать детальный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. В первую очередь выясняются характер и локализация болей, их интенсивность, связь с движением и физическими нагрузками, сопутствующие симптомы. Физикальное исследование включает осмотр шеи, оценку положения головы и плеч, произвольных движений в шейном отделе, пальпацию шейных позвонков и мышц, лимфоузлов, щитовидной железы и оценку активных движений и их объема. Неврологический осмотр необходим для исключения корешкового синдрома и миелопатии. Из лабораторных показателей особое внимание обращают на общий анализ крови, СОЭ, ревматоидный фактор, антиген HLA–B27. Антиген HLA–B27 играет важную роль в диагностике анкилозирующего спондилита и синдрома Рейтера, а также других аутоиммунных заболеваний.

Для определения причины болей в шее достаточно информативны инструментальные методы исследования: рентгенография позвоночника, КТ позвоночника, КТ с миелографией (показана перед операцией по поводу грыжи межпозвонкового диска), сцинтиграфия костей, МРТ. Необходимо отметить, что выявление рентгенологических признаков остеохондроза не имеет клинического значения, так как их можно обнаружить у подавляющего большинства лиц среднего и пожилого возраста. Функциональная рентгенография используется для определения нестабильности позвоночника и скрытых спондилистезов. Она особенно показана при травмах в анамнезе и выявлении гипермобильности при нейроортопедическом обследовании.

КТ и МРТ особенно важны при появлении признаков компрессии корешков или спинного мозга. К вспомогательным методам функциональной диагностики при наличии компрессионных синдромов относятся электронейромиография (ЭНМГ) и метод исследования вызванных потенциалов.

**Лечение**

Болевой синдром в шее требует от врача дифференциально-диагностического подхода с корректной оценкой факторов риска и взвешенной терапевтической тактики. В основном используется комплексный подход с применением лекарственных и нелекарственных методов. Специальной комиссией по изучению проблемы болей в шее (Neck Pain Task Force, 2008) предложены рекомендации по ведению и лечению больных с цервикалгиями.

I градация. Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьёзной структурной патологии, нет и/или незначительное ограничение повседневной активности. Не требуется дополнительных исследований и лечения, вероятность ответа на минимальные вмешательства.

II градация. Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьёзной структурной патологии, повседневная активность ограничена. Необходимы применение противоболевой терапии и ранняя активация для предотвращения длительной неработоспособности.

III градация. Нет симптомов и признаков, свидетельствующих о серьёзной структурной патологии, однако присутствуют неврологические симптомы. Требуются дополнительные методы обследования и комплексная терапия.

IV градация. Признаки органического поражения (травма, миелопатия, опухолевое поражение, системные заболевания). Показаны безотлагательное обследование и специализированная терапия.

При лечении больных с болью в шее I и II градаций, кроме хлыстовой травмы, рекомендовано использовать образовательные программы, кратковременное ограничение двигательной активности, физические упражнения, мануальные методики, акупунктуру, анальгетики (НПВП, парацетамол), массаж, низковолновую лазерную терапию. Указан сомнительный эффект от применения воротника (корсета), ультразвуковой терапии, электростимуляции мышц, чрескожной нервной стимуляции, введения глюкокортикостероидов в область фасеточных суставов, радиочастотной денервации.

Хирургические вмещательства не показаны при I и II градациях. Хирургическое вмешательство показано при компрессии спинного мозга (тазовые нарушения, спастический парез, нарушения чувствительности), появлении и нарастании пареза в зоне иннервации спинномозгового корешка, а также при резко выраженном болевом синдроме (при четких признаках радикулопатии и неэффективности в течение нескольких месяцев всего арсенала консервативного лечения).

К нелекарственным методам лечения относят: соблюдение режима (тепло и покой), ортопедическую терапию, лечебную физкультуру, физиотерапию, мануальную терапию. Большое количество исследований, посвященных терапии острого и хронического болевого синдрома в шее, свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте методов мобилизационной физиотерапии и/или мануальных манипуляций и ЛФК. Сочетание этих методик дает особенно хорошие результаты. Раннее начало мобилизационной физиотерапии и своевременное возвращение к нормальной физической активности после травматических воздействий являются хорошей профилактикой развития хронического болевого синдрома.

Подходы к медикаментозной коррекции цервикалгий сводятся к купированию болевого синдрома и профилактике хронизации процесса. Немаловажным является влияние на мышечный компонент болевого синдрома, сопровождающего большинство цервикалгий на фоне миофасциального синдрома (МФС), дегенеративных заболеваний позвоночника. Лекарственная терапия болей в шее – обычно комбинированная, в ее состав входят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и неопиоидные анальгетики, препараты, снимающие мышечный спазм – миорелаксанты («Баклофен», «Тизанидин», ботулинический токсин), трициклические антидепрессанты (при хронической боли), стимуляторы микроциркуляции (пентоксифиллин, никотиновая кислота) и антиоксиданты (витамины С, Е, «Мексидол»).

При назначении терапии НПВП необходимо помнить о побочных эффектах, проявляемых со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, системы кроветворения, центральной нервной и дыхательной систем. Диспепсические расстройства, эрозивноязвенные поражения ЖКТ, кровотечения, артериальная гипотензия, экстрасистолия, тахикардия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нефропатии, бронхоспазм, инсомния и головная боль – вот далеко не полный перечень возможных нежелательных явлений.

При лечении острой и хронической боли в шее широко используются аппликации, мази и пластыри. В последнее время особый интерес вызывает лечебный пластырь, созданный на основе нанотехнологий, – НАНОПЛАСТ форте®, содержащий магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок, продуцирующий длинноволновое инфракрасное излучение. Сочетание воздействия магнитного поля и инфракрасного излучения приводит к ускорению крово- и лимфообращения, улучшению венозного оттока и уменьшению отека, способствует снижению боли и восстановлению опорно-двигательного аппарата.

**ТАБЛИЦА.**
***Причины боли в шее***

| | |
|---|---|
| **Травма**<br>• межпозвоночных суставов, в том числе хлыстовая,<br>• межпозвонковых дисков,<br>• мышц и связок, в том числе хлыстовая,<br>• позвонков<br>**Иммунные нарушения**<br>• ревматоидный артрит,<br>• анкилозирующий спондилит,<br>• псориатический артрит,<br>• артриты при воспалительных заболеваниях кишечника,<br>• синдром Рейтера и реактивные артриты,<br>• ревматическая полимиалгия<br>**Инфекция**<br>• костей (остеомиелит, туберкулез),<br>• иной локализации (лимфаденит, острый тиреоидит, полиомиелит, столбняк, опоясывающий лишай, менингит, менингизм, малярия) | **Дегенеративные заболевания позвоночника**<br>• остеохондроз,<br>• остеоартроз<br>**Новообразования**<br>• доброкачественные,<br>• злокачественные<br>**Фибромиалгия**<br>**Психогенная боль**<br>**Отраженная боль**<br>• при заболеваниях внутренних органов:<br>- болезни сердца,<br>- болезни пищевода,<br>- рак легкого;<br>• при внутричерепных объемных образованиях:<br>- кровоизлияние, например, субарахноидальное,<br>- опухоль,<br>- абсцесс |

Пластырь обладает обезболивающим, противовоспалительным и мышечно-расслабляющим действиями, способствует восстановлению функции суставов, мышц и связок. НАНОПЛАСТ форте® может быть использован в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения, ЛФК и массажем, а также в составе комплексной терапии, совместим с лекарственными препаратами, за исключением одновременного использования других наружных средств на одних и тех же участках кожи. Для снятия острой симптоматики при лечении вертеброгенной шейной радикулопатии лечебный пластырь применяют от 3 до 6 дней. Продолжительность курсового лечения при хроническом течении заболевания – от 9 дней.

**Профилактика**

Профилактика боли в шее сводится к избеганию длительных неудобных фиксированных положений головы. Также важны эргономичная организация рабочего места (в том числе правильная установка экранов монитора), избегание вибрации и рывковых движений, передающихся с рук на шею, чередование периодов труда и отдыха, гимнастика и плавание, использование небольшой упругой или ортопедической подушки во время сна.

Проведение профилактических мероприятий и комплексная терапия хронического болевого синдрома в шее с применением как лекарственных, так и нелекарственных методов воздействия дают хорошие результаты и в большинстве случаев позволяют избавиться от выраженных болей и существенно улучшить состояние пациента.

*С полным текстом статьи и списком литературы вы можете ознакомиться в журнале «РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА» № 2 (6), 2017 г. «ТРАВМАТОЛОГИЯ / ОРТОПЕДИЯ. ХИРУРГИЯ»*

# КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МИГРЕНИ

**В.В. Осипова[1,2], Е.Г. Филатова[1,3], А.Р. Артеменко[1], Е.Р. Лебедева[4], Ю.Э. Азимова[5], Н.В. Латышева[1,3], А.В. Сергеев[6], А.В. Амелин[7], М.И. Корешкина[8], К.В. Скоробогатых[5], Е.В. Екушева[1], М.В. Априенко[1,3], Э.Д. Исагулян[9], А.П. Рачин[10], Ал.Б. Данилов[1,3], О.В. Курушина[11], В.А. Парфенов[1,3], Г.Р. Табеева[1], А.Б. Гехт[12], Н.Н. Яхно[1],**

[1]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва,
[2]ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева» ДЗМ, г. Москва,
[3]Клиника головной боли и вегетативных расстройств акад. Александра Вейна, г. Москва,
[4]ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» МЗ РФ, Центр лечения головной боли «Европа – Азия», г. Екатеринбург,
[5]Университетская клиника головной боли, г. Москва,
[6]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург,
[7]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»,
[8]Центр лечения головной боли, клиника «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург,
[9]Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, г. Москва,
[10]ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии», г. Москва,
[11]ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ»,
[12]ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева» ДЗМ, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

**Классификация**

В МКГБ-3 выделяют три основные формы мигрени (М): М без ауры, М с аурой, хроническую М (ХМ); а также осложнения М, возможную М и эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с М. Наиболее часто встречаются М без ауры (до 80% случаев) и М с аурой (до 20% случаев).

**Хроническая мигрень** (ранее – трансформированная М). Проявляется ежедневной или почти ежедневной головной болью (ГБ) (более 15 дней в месяц на протяжении более 3 мес.), из которых мигренозной ГБ соответствуют не менее 8 дней в месяц; может развиваться у пациентов с М как без ауры, так и с аурой. Важный вспомогательный критерий диагноза ХМ – наличие типичных приступов эпизодической М в начале заболевания (критерий В).

**Диагностика**

Перечень настораживающих симптомов («сигналов опасности») у пациентов с ГБ:

- ГБ, впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение;
- «громоподобная ГБ» (ГБ, нарастающая до 10 баллов по ВАШ (визуальной аналоговой шкале боли) за 1–2 с);
- строго односторонняя ГБ;
- прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий;
- внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ;
- атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч);
- изменения сознания (оглушенность, спутанность, амнезия) или психические нарушения (бред, галлюцинации и др.);
- очаговые неврологические знаки, симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность мышц шеи, артралгии, миалгии);
- признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле и физическом напряжении), утренние ГБ;
- отек диска зрительного нерва;
- ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе;
- дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде;
- неэффективность адекватного лечения.

**Лечение**

Лечение М в первую очередь направлено на облегчение течения заболевания (приступов ГБ и межприступного периода), улучшение качества жизни пациентов и предотвращение хронизации заболевания. Лечение М включает:

1) купирование болевого приступа; 2) профилактическую терапию образования; 3) обучение пациента (поведенческую терапию).

К препаратам, обладающим уровнем убедительности рекомендаций С, относятся: ацетилсалициловая кислота, коэнзим Q10, рибофлавин, габапентин и некоторые другие средства (таблица 4). В частности, показано, что особая лекарственная форма коэнзима Q10, проникающая через гематоэнцефалический барьер – идебенон (Нобен®), за счет восполнения кофермента Q10 оказывает положительный эффект на функцию митохондрий нервных клеток: восстанавливает синтез АТФ, увеличивает кровоснабжение и объем поступающего кислорода, в том числе в нейронах структур болевого матрикса. В клинических исследованиях длительная терапия идебеноном (в дозе 300 мг/сут на протяжении 4 мес. и в дозе 90 мг/сут на протяжении 3 мес.) приводила к достоверному уменьшению числа дней с головной болью в месяц, продолжительности приступов мигрени и интенсивности головной боли, а также потребности в приеме обезболивающих препаратов. Нобен® (в дозе 60–90 мг/сут на протяжении 3–4 мес.) может применяться как дополнительный компонент превентивной терапии М наряду с препаратами первого выбора (бета-блокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты), особенно у пациентов с сопутствующими легкими когнитивными нарушениями и снижением работоспособности.

**Принципы профилактического лекарственного лечения М:**

• Продолжительность курсового лечения – от 3 до 12 мес. (в среднем 4–6 мес. при М с эпизодическими приступами, 12 мес. – при ХМ), затем делают попытку постепенной отмены препарата(ов) или снижают их дозировку.

• Лечение начинают с монотерапии препаратом с доказанной эффективностью; при недостаточной эффективности монотерапии более действенным может быть сочетание двух или даже трех препаратов разных фармакологических групп также с доказанной эффективностью, начиная с минимальных рекомендованных доз.

• При выборе профилактического средства следует принимать во внимание сопутствующие/коморбидные заболевания. Предпочтителен выбор препарата, который также эффективен при лечении сопутствующей патологии (например, бета-блокатор у пациента с М и артериальной гипертензией, антидепрессант у пациента с М и коморбидной депрессией).

• Препарат необходимо принимать с минимальной дозы, наращивая ее до адекватной терапевтической дозы в течение достаточного для развития клинического эффекта времени (начальный эффект обычно достигается через 1 мес. лечения в адекватной дозе, максимальный – через 2–3 мес.) или до появления побочных эффектов.

• Для минимизации побочных эффектов целесообразно медленное увеличение дозы.

**ТАБЛИЦА 1.**
***Диагностические критерии мигрени***

| Мигрень без ауры | Мигрень с аурой |
|---|---|
| **A.** По меньшей мере пять приступов, отвечающих критериям B–D<br><br>**B.** Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении)<br><br>**C.** ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик:<br>• односторонняя локализация,<br>• пульсирующий характер,<br>• интенсивность боли от средней до тяжелой,<br>• ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъем по лестнице)<br><br>**D.** ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:<br>• тошнота и/или рвота,<br>• фото- и фонофобия<br><br>**E.** ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета | **A.** По меньшей мере два приступа, отвечающих критериям B и C<br><br>**B.** Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:<br>• зрительные,<br>• сенсорные,<br>• речевые и/или связанные с языком,<br>• двигательные,<br>• стволовые,<br>• ретинальные<br><br>**C.** Две или более из следующих характеристик:<br>• один или более симптомов ауры постепенно развиваются в течение 5 мин и более, и/или 2 и более симптомов возникают последовательно,<br>• каждый симптом ауры продолжается 5–60 мин,<br>• один и более симптомов ауры являются односторонними,<br>• аура сопровождается головной болью или головная боль возникает в течение 60 мин после ауры<br><br>**D.** ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета |

**ТАБЛИЦА 2.**
***Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени***

| Препарат | Доза (мг), путь введения | Уровень рекомендаций | Комментарии |
|---|---|---|---|
| Ацетилсалициловая кислота (АСК) | 1000 внутрь | А | Гастроэнтерологические побочные эффекты |
| | 1000 внутривенно | А | Риск кровотечения |
| Ибупрофен | 200–800 внутрь | А | Такие же, как и для АСК |
| Напроксен | 500–1000 внутрь | А | Такие же, как и для АСК |
| Диклофенак | 50–100 внутрь | А | Включая диклофенак-К |
| Парацетамол | 1000 внутрь | А | При частом применении может вызывать почечную и печеночную недостаточность |

• Если лечебный эффект не получен в течение 2–3 мес. терапии, то препарат заменяют на другой или на комбинацию лекарственных средств.

• Необходимо избегать ситуаций, приводящих к избыточному применению обезболивающих препаратов: вследствие недостаточно эффективной профилактики (из-за неправильно подобранного препарата или его недостаточной дозы) и/или влияния терапии сопутствующего заболевания (например, прием НПВС в связи с сопутствующей болью в спине может увеличить лекарственный абузус и способствовать хронизации М).

• Для повышения эффективности лечения пациенты должны выполнять рекомендации по модификации образа жизни, в первую очередь исключить потенциальные триггеры приступов М и факторы хронизации заболевания (злоупотребление анальгетиками, стресс, избыточное употребление кофеина).

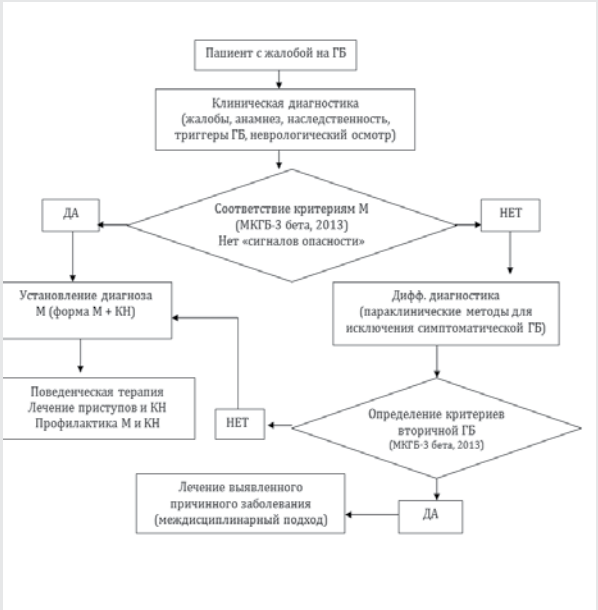



**РИС.**
***Алгоритм диагностики и ведения пациента с жалобой на головную боль.***

**ТАБЛИЦА 3.**
***Триптаны, зарегистрированные в РФ***

| Препарат | Доза, мг | Уровень рекомендаций |
|---|---|---|
| Суматриптан | Таблетки 50 мг, 100 мг<br>Назальный спрей 20 мг<br>Суппозитории 25 мг | A |
| Элетриптан | Таблетки 40 мг | A |
| Золмитриптан | Таблетки 2,5 мг | A |
| Наратриптан | Таблетки 2,5 мг | A |

**ТАБЛИЦА 4.**
***Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени***

| Препараты | Суточная доза, мг | Уровень доказательности |
|---|---|---|
| В-блокаторы<br>Метопролол<br>Пропранолол | 50–200 | A |
| | 40–240 | A |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II<br>Кандесартан | 16 | A |
| Антиконвульсанты<br>Вальпроевая кислота<br>Топирамат | 500–800 | A |
| | 25–100 | A |
| Ботулинический токсин типа А | 155–195 Ед | A<br>(при хронической М) |
| Антидепрессанты<br>Амитриптилин<br>Венлафаксин | 50–150 | B |
| | 75–150 | B |
| Другие средства<br>Напроксен | 2 x 250–500 | B |
| Препараты белокопытника | 2 x 75 | B |
| Бисопролол | 5–10 | B |
| Ацетилсалициловая кислота | 300 | C |
| Габапентин | 1200–1600 | C |
| Магнезия | 24 ммоль | C |
| Ромашка девичья | 3 x 6,25 | C |
| Рибофлавин | 400 | C |
| Коэнзим Q10 (идебенон) | 300 (60-90) | C |
| Лизиноприл | 20 | C |
| Верапамил | 320–480 | C |

## V. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕЙРОИНФЕКЦИИ

УДК: 616.832-004.2:577.2
Код специальности ВАК: 14.01.11; 14.03.09

# ПРЕЗЕНТАЦИЯ В-КЛЕТКАМИ АУТОАНТИГЕНОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

**Н.В. Сурсякова[1], Е.М. Куклина[2], Т.В. Байдина[1],**
[1]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»,
[2]ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь

***Сурсякова Надежда Владимировна*** *– e-mail: nadezhda-sur@mail.ru*

Дата поступления
14.06.2017

Исследована способность В-клеток пациентов с рассеянным склерозом при презентации антигенов in vitro вызывать дифференцировку аутологичных CD4+Т-лимфоцитов в Th17 и Treg. По данным, полученным ex vivo, достоверных различий в уровне Th17 и Treg у здоровых доноров и пациентов с рассеянным склерозом не обнаружено. Выявлено, что у здоровых доноров презентация антигенов В-клетками приводит к преимущественному развитию Treg. У пациентов с рассеянным склерозом повышается дифференцировка CD4+Т-лимфоцитов в Th17 при презентации В-клетками аутоантигена. Предложен новый механизм индукции и прогрессии рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** В-клетки, рассеянный склероз, антигенпрезентация, Th17, Treg.

The ability of patients with multiple sclerosis B-cells in the presentation of antigens in vitro to induce differentiation of autologous CD4+T-lymphocytes in Th17 and Treg was studied. According to the ex vivo data, there were no significant differences in the level of Th17 and Treg in healthy donors and patients with multiple sclerosis. It was found that the presentation of antigens by healthy donors' B cells leads to the predominant development of Treg. The differentiation of CD4+T-lymphocytes in Th17 is increased when the autoantigen is presented by B cells of patients with multiple sclerosis. A new mechanism for the induction and progression of multiple sclerosis has been suggested.

**Key words:** B cells, multiple sclerosis, antigen presentation, Th17, Treg.

### Введение

В изучении патогенеза рассеянного склероза важнейшим направлением является поиск терапевтических мишеней, наиболее актуальными из которых являются субпопуляции лимфоцитов [1]. Особенно интересны две Т-клеточные субпопуляции: Т-лимфоциты, продуцирующие интерлейкин 17 (Th17), и регуляторные Т-клетки (Treg), а также В-клетки. Th17 рассматриваются как ключевая Т-клеточная субпопуляция, провоцирующая воспаление Th17 [2] наряду с Th1. Клетки Treg, напротив, подавляют развитие воспаления, а сдвиг баланса Th17/Treg в направлении Th17 приводит к срыву иммунной толерантности, что вызывает развитие аутоиммунных процессов [3, 4]. В-клетки также участвуют в развитии рассеянного склероза [5, 6], но главным образом не за счет продукции антител, а за счет реализации альтернативной функции – презентации антигенов Т-лимфоцитами, инициирующей дифференцировку последних. По одним данным, В-зависимая презентация антигена может вызывать анергию Т-лимфоцитов или преимущественное развитие их в Treg [7], по другим – приводить к дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Th17 [8]. Таким образом, антигенпрезентирующая активность В-лимфоцитов может быть причиной сдвига баланса Th17/Treg и служить механизмом, участвующим в индукции и прогрессии рассеянного склероза.

**Цель исследования:** оценить способность В-клеток пациентов с рассеянным склерозом при презентации антигенов in vitro вызывать дифференцировку аутологичных CD4+Т-лимфоцитов в Th17 и Treg.

### Материал и методы

При проведении работы использовался дизайн поперечного исследования. В исследовании приняли участие 11 пациентов (6 мужчин и 5 женщин) с рассеянным склерозом и 9 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Критерии включения для пациентов были следующие: достоверно установленный диагноз рассеянного склероза согласно критериям Макдональда (2010 г.), ремиттирующий рецидивирующий тип течения, степень инвалидизации по шкале EDSS до 6 баллов, отсутствие обострения, воспалительных заболеваний и беременности на момент исследования. Критерии включения для контрольной группы: отсутствие неврологического дефицита, а также воспалительных и аутоиммунных заболеваний на момент исследования. Средний возраст пациентов составил 35,2±5,8 года. Уровень инвалидизации по шкале EDSS составил 3,2±1 балл. Все пациенты принимали глатирамера ацетат (оригинальный Копаксон) не менее 6 месяцев до исследования. Глатирамера ацетат – это иммуномодулирующий препарат, по химическому строению сходный с основным белком миелина. В день проведения клинического обследования у пациентов и здоровых доноров были взяты пробы крови для исследования клеток.

Методом проточной цитометрии ex vivo было оценено содержание в периферической крови Th17 и Treg, а также развитие данных Т-клеточных субпопуляций в ответ на экзо- и аутоантигены, представленные аутологичными В-лимфоцитами в совместной культуре. Для выделения мононуклеарных клеток гепаринизированную венозную кровь центрифугировали в градиенте плотности фиколла-верографина (1,077 г/см$^3$). Из полученной суспензии далее получали В-лимфоциты (CD19+-клетки) – фракционированием на иммуномагнитных частицах, с помощью соответствующих систем для выделения. В-лимфоциты инкубировали далее с экзогенным антигеном, столбнячным анатоксином (Tetanus toxoid, TT, 5 мкг/мл) или с аутоантигеном, ассоциированным

с рассеянным склерозом, миелин-олигодендроцитарным гликопротеином (Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG, 5 мкг/мл) в течение 12 ч, после чего отмывали от несвязавшегося антигена и культивировали совместно с аутологичными мононуклеарными клетками как источниками $CD4^+$T-лимфоцитов в соотношении 1:10 в течение 48 ч. По окончании культивирования оценивали содержание Th17 и Treg – по экспрессии ключевых транскрипционных факторов и маркеров данных субпопуляций, RORγt и FoxP3, соответственно, с помощью моноклональных антител: анти-CD4*PE/Cy5 (eBioscience), анти-RORγt*PE (Biolegend), анти-FoxP3*PE (eBioscience), и набора фиксирующего/пермеабилизирующего буферов для оценки внутриклеточных молекул (Biolegend)). Аналогично определяли содержание Th17 и Treg в периферической крови, а также процент B-лимфоцитов, экспрессирующих IL-17. Обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10 с использованием параметрических методов (вычисление t-критерия).

**Результаты и их обсуждение**

Оценка уровня Th17 и Treg ex vivo не выявила статистически значимых отличий у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми донорами, хотя для Th17 клеток наблюдалась тенденция к повышению. Следует отметить, что данные литературы свидетельствуют о повышении содержания лимфоцитов субпопуляции Th17 при рассеянном склерозе [9]. Отсутствие достоверных отличий в нашем исследовании связано, по-видимому, с тем, что пациенты принимали глатирамера ацетат, сходный по химическому строению с основным белком миелина (Myelin basic protein, MBP): несмотря на то, что теоретически основная роль данного препарата заключается в конкуренции с MBP за связывание с MBP-специфичными лимфоидными клетками. Есть работы, в которых показано, что он способен промотировать дифференцировку Treg и усиливать их супрессивную активность [10] и в то же время снижать уровень и активность Th17 [11].

В эксперименте in vitro при презентации B-лимфоцитами облигатного антигена у здоровых доноров было выявлено достоверное увеличение содержания Treg (процент $CD4^+Foxp3^+$-клеток в популяции $CD4^+$T-лимфоцитов у здоровых доноров: 2,06±0,98 – для столбнячного анатоксина, 2,04±1,31 – для проб без антигена; p=0,03). Эти данные сопоставимы с концепцией, согласно которой B-зависимая презентация облигатного антигена приводит к развитию из наивных T-лимфоцитов преимущественно в Treg [7]. У пациентов с рассеянным склерозом повышения уровня Treg в ответ на облигатный антиген не выявлено. В то же время, в ответ на аутоантиген MOG наблюдалось статистически значимое усиление дифференцировки Th17-лимфоцитов (процент $CD4^+ROR\gamma t^+$-клеток в популяции $CD4^+$T-лимфоцитов у пациентов с рассеянным склерозом: 2,5±1,44 – для MOG, 2,04±1,31 – для проб без антигена; p=0,02). Таким образом, несмотря на потенциальную способность B-клеток в норме при презентации антигена стимулировать преимущественное развитие Treg, в случае рассеянного склероза при презентации аутоантигена этого не происходит, и баланс, напротив, сдвигается в сторону Th17.

Важно отметить, что в эксперименте ex vivo мы показали экспрессию B-лимфоцитами IL-17, повышенную у пациентов с рассеянным склерозом (процент $CD19^+ROR\gamma t^+$-клеток в популяции $CD4^+$T-лимфоцитов: 7,02±1,42 – для больных рассеянным склерозом; 4,23±2,72 – для здоровых доноров, p=0,004). Таким образом, B-лимфоциты могут вносить вклад в повышение уровня IL-17 при рассеянном склерозе двумя путями: за счет индукции дифференцировки Th17 в ответ на аутоантигены и за счет собственной продукции данного цитокина.

**Выводы**

У пациентов с рассеянным склерозом в стадии ремиссии отмечалась тенденция к повышению содержания клеток Th17 в периферической крови в сравнении со здоровыми донорами. В исследованиях in vitro презентация B-клетками аутоантигена, ассоциированного с рассеянным склерозом, MOG, приводила к преимущественному развитию $CD4^+$T-лимфоцитов в Th17, в отличие от здоровых доноров, у которых презентация антигенов вызывала развитие наивных T-лимфоцитов в Treg. Таким образом, B-зависимая презентация аутоантигена может быть одним из факторов патогенеза, участвующих в индукции и прогрессии нейровоспаления при рассеянном склерозе.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Куклина Е.М., Байдина Т.В., Данченко И.Ю., Некрасова И.В. Семафорин Sema4D в иммунной системе при рассеянном склерозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 2. С. 198-201.

*Kuklina E.M., Baidina T.V., Danchenko I. YU., Nekrasova I.V. Semaforin Sema4D v immunnoyi sisteme pri rasseyannom sclerose. Byulleten' experemental'noyi biologii I mediciny. 2014. T. 154.№ 2. S. 198-201.*

**2.** Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A. Th17 Cell, the New Player of neuroinflammatory Process in Multiple Sclerosis. Scand J Immunol. 2011 T. 74. № 1. P. 1-13.

**3.** Liu Y., You C., Zhang Z., Zhang J., Yan H. Roles of Treg/Th17 Cell Imbalance and Neuronal Damage in the Visual Dysfunction Observed in Experimental Autoimmune Optic Neuritis Chronologically. Neuromolecular Med. 2015. T. 17. № 4. P. 391-403.

**4.** Buc M. Role of Regulatory T Cells in Pathogenesis and Biological Therapy of Multiple Sclerosis. Mediators of Inflammation. 2013. PMC Web.

**5.** Rivera A., Chen C.C., Ron N., Dougherty J.P., Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations. Int Immunol. 2001. T. 13. № 12. P. 1583-1593.

**6.** Michel L., Touil H., Pikor N.B., Gommerman J.L., Prat A., Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. Frontiers in Immunology. 2015. T. 6. P. 68.

**7.** Morlacchi S., Soldani C., Viola A., Sarukhan A. Self-antigen presentation by mouse B cells results in regulatory T-cell induction rather than anergy or clonal deletion. Blood. 2011. T. 118. № 4. P. 984-991.

**8.** Molnarfi N., Schulze-Topphoff U., Weber M.S., Patarroyo J.C., Prod'homme T. et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. J Exp Med. 2013. T. 210. № 13. P. 2921-2937.

**9.** Jones A.P., Kermode A.G., Lucas R.M., Carroll W.M., Nolan D., Hart P.H. Circulating immune cells in multiple sclerosis. Clin Exp Immunol. 2017. T. 187. № 2. P. 193-203.

**10.** Haas J., Korporal M., Balint B., Fritzsching B., Schwarz A., Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)CD31(+) T-cells in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2009. T. 216. № 1-2. P. 113-117.

**11.** Begum-Haque S., Sharma A., Kasper I.R., Foureau D.M., Mielcarz D.W., Haque A., Kasper L.H. Downregulation of IL-17 and IL-6 in the central nervous system by glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol. 2008. T. 204. № 1-2. P. 58-65.

УДК: (616.83 +616.9)-074-036.22

Код специальности ВАК: 14.01.11

# АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Г. Гуфранова, Р.Ф. Латыпова,**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

***Латыпова Раушания Фанисовна*** *– e-mail: rau.lat@yandex.ru*

Дата поступления
15.06.2017

Проводилось ретроспективное исследование с анализом эпидемиологических и клинико-лабораторных данных 51 истории болезни больных с нейроинфекционной патологией. В структуре нозологических форм нейроинфекций были представлены менингиты, менингоэнцефалиты бактериальной и вирусной этиологии (в том числе специфической), с неврологическими проявлениями ВИЧ-инфекции, клиникой опоясывающего лишая (Herpes Zoster). Анализировались данные лабораторных исследований крови, ликвора, мазка из зева и носа, специфических исследований у ВИЧ-инфицированных больных. В результате исследования среди больных менингитом, менингоэнцефалитом и ВИЧ-инфекцией преобладали лица молодого, трудоспособного возраста. Значительный процент – 37,3% больных с патологией головного и спинного мозга, составляли ВИЧ-инфицированные больные. На современном этапе особенностью нейроинфекционных заболеваний является их сочетание с коморбидной патологией, специфической природой процесса на фоне снижения иммунной реактивности и ВИЧ-инфекции.

**Ключевые слова:** нейроинфекция, Herpes Zoster, менингит, менингоэнцефалит, ВИЧ.

A retrospective study was conducted with an analysis of epidemiological and clinico-laboratory data 51 of the history of patients with neuroinfectious pathology. In the structure of the nosological forms of neuroinfections, meningitis, meningoencephalitis of bacterial and viral etiology, including specific, neurological manifestations of HIV- infection, the herpes zoster clinic were presented. The data of laboratory studies of blood, cerebrospinal fluid, smear from the throat and nose, and specific studies in HIV-infected patients were analyzed. At the results, among patients with meningitis, menigoencephalitis and HIV-infection predominated in the young people, working age. A significant percentage is 37,3% of patients with disorders of the brain and spinal cord were HIV-infected patients. At the present stage the feature neuroinfection disease is a combination with comorbid pathology, the specific nature of the process on the background of decreased immune reactivity and HIV- infection.

**Key words:** neuroinfection, Herpes Zoster, meningitis, meningoencefalitis, HIV.

**Введение**

Актуальность изучения нейроинфекционных заболеваний определяется «тяжестью течения и последствий заболеваний, значительным процентом смертности, распространенностью субклинических форм, широким спектром этиологических агентов, ростом резистентности возбудителей к наиболее распространенным антибиотикам, а с другой – трудностью диагностики, связанной со сложностью культивирования возбудителей и применением антибиотиков на догоспитальном этапе лечения» (Мазепа с соавт., 2012) [1]. Распространенность нейроинфекций неоднородна. По данным годовых отчетов неврологического отделения ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (БСМП) за 2012–2016 годы удельный вес воспалительных заболеваний нервной системы составил 0,7–1,6 на 100 случаев. Однако, в структуре смертности того же отделения бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты занимают 3-е место.

**Цель исследования:** анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных данных больных нейроинфекционными заболеваниями.

**Материал и методы**

Проводился ретроспективный анализ 51 истории болезни больных нейроинфекционными заболеваниями неврологического отделения БСМП за 2015–2016 гг. Среди них 18 (35,3%) женщин и 33 (64,7%) мужчины. Средний возраст больных составил 51,5±16,5 года (от 18 до 82 лет). Большинство (42; 82,4%) – жители города Уфы. Всем пациентам осуществлялось комплексное клинико-лабораторное исследование. Обработка данных проводилась с помощью Statistica 6.

**Результаты и обсуждение**. Структура нейроинфекций по нозологическому признаку была представлена опоясывающим лишаем (Herpes Zoster), менингитами и менингоэнцефалитами, ВИЧ-инфекцией.

Все 15 (29,4%) пациентов с Herpes Zoster поступили с жалобами на боли в области герпетического поражения, соответствующие критериям невралгии. Среди них 10 (66,7%) женщин и 5 (33,3%) мужчин. Средний возраст составил 67,8±13,2 года (от 35 до 82 лет). Постгерпетическая невралгия (ПГН) занимает третье место по частоте встречаемости среди различных типов невропатической боли и уступает только болям в нижней части спины и диабетической невропатии. По данным литературы, среди установленных факторов риска для ПГН является пожилой возраст, хотя ПГН может развиться в любом возрасте. Характерна прямая корреляция частоты постгерпетической невралгии с возрастом: более 50% пациентов – лица старше 60 лет [2, 3, 4]. Герпетические очаги в большинстве случаев – 8 (53,3%) располагались в зоне проекции ветвей тройничного нерва, среди которых преобладала зона 2-й и 3-й ветвей. На туловище очаги располагались преимущественно в грудном отделе с преобладанием IX–X сегментов у 7 (46,7%). При поступлении состояние у всех пациентов было относительно удовлетворительным. Изменения в клинических анализах крови были отмечены у 6 (40%) больных в виде ускоренной СОЭ до 26±5,8 мм/час. В коагулограмме

у 4 (26,7%) пациентов был повышен уровень растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК), что свидетельствовало о наличии гиперкоагуляции. По данным сывороточных иммуноглобулинов A, M, G, у 1 пациента были снижены показатели YgA и YgM, что указывало на снижение общего иммунитета в ответ на острый процесс.

Клинические проявления нейроинфекций в виде менингита и менингоэнцефалита наблюдались у 22 (43,1%) пациентов, в том числе у 5 (22,7%) из них с ВИЧ-инфекцией. Среди них 4 (18,2%) женщины и 18 (81,8%) мужчин. Средний возраст составил 45,54±13,67 года (от 18 до 78 лет). Этиологический фактор бактериальной и вирусной природы присутствовал у равного количества больных (11; 50%) в обоих случаях. В структуре серозного менингита у большинства больных (7; 63,6%) определялась специфическая природа патологического процесса, подтвержденного методом ИФА: токсоплазменный менингоэнцефалит на фоне ВИЧ-инфекции наблюдался у 4 (57,1%) пациентов, менингоэнцефалит на фоне нейросифилиса и ВИЧ-инфекции – у 1 (14,3%) пациента, клещевой энцефалит – у 2 (28,6%) пациентов. Общее состояние у большинства больных было средней тяжести. Повышение температуры до субфебрильных и фебрильных цифр было зафиксировано у 20 (90,9%) пациентов. По данным общего анализа крови ускорение СОЭ до 32,7±12,3 мм/час было зафиксировано у 18 (81,8%) пациентов, лейкоцитоз до 15,2±5,9*$10^9$л – у 10 (45,5%) пациентов, лимфоцитоз до 62,3±17,2 – у 3 (13,6%) пациентов, лимфопения до 7,7±3,8 – у 6 (27,3%) пациентов. Изменения в биохимических анализах крови у 9 (40,9%) пациентов при поступлении в стационар характеризовались повышением уровня печеночных трансаминаз: АлАТ и АсАТ до 70,6±17,9 Ед/л и 80,7±53,4 Ед/л соответственно, что было связано с патологией печени: гепатит С наблюдался у 6 (27,3%) больных, токсический гепатит – у 2 (9,1%) и жировой гепатоз – у 1 (4,5%) больного. Изменения данных коагулограммы у этих же больных свидетельствовали о тенденции к гиперкоагуляции (фибриноген 4,8±0,5; РФМК 5,7±2,3), что можно было объяснить наличием хронической патологии печени. Повышение уровня КФК до 438,9±246,8 Ед/л у 7 (31,8%) больных с бактериальным менингитом и менингоэнцефалитом свидетельствовало о тяжелом течении заболевания на фоне гепатита С. Люмбальная пункция с целью исследования ликвора проводилась всем больным. Данные анализа ликвора представлены в таблице.

**ТАБЛИЦА.**
***Анализ ликвора***

| Показатели | Бактериальный менингит, n=11 | Серозный менингит, n=11 |
|---|---|---|
| Цитоз, кл в 1 мкл | 990,9±1638,9 (M=4788; m=67) | 145,8±44,7 (M=197; m=91) |
| Нейтрофильный плеоцитоз, кл в 1 мкл | 81,8±13,6 (M=99; m=58) | 20±21,8 (M=51; m=2) |
| Лимфоцитарный плеоцитоз, кл в 1 мкл | 18,2±13,6 (M=42; m=1) | 79,8±22,3 (M=98; m=48) |
| Белок, г/л | 3,3±3,2 (M=13,3; m=0,2) | 0,5±0,3 (M=1,2; m=0,2) |
| Глюкоза, ммоль/л | 3,1±1,3 (M=4,4; m=0,9) | 2,9±0,2 (M=3,1; m=2,7) |
| Лактат, ммоль/л | 3,8±2,3 (M=7,9; m=2,9) | 2,8±0,1 (M=3,0; m=2,7) |

Таким образом, изменения ликвора указывали на острый воспалительный процесс соответствующей этиологии. При бактериологическом посеве ликвора у 2 (9,1%) пациентов были выделены Streptococcus Epidermidis и Pyogenes. Исследование крови на прокальцитонин у 9 (40,9%) больных показало наличие у большинства пациентов (7; 77,8%) хронического воспалительного процесса или локальной бактериальной инфекции легкой и средней тяжести, в 1 (11,1%) случае тяжелой бактериальной инфекции и только у 1 (11,1%) больного показатели соответствовали норме. Определение сывороточных иммуноглобулинов A, M, G было проведено 15 (88,2%) пациентам: у 10 (45,5%) из них они были в пределах нормы, у 2 (13,3%) больных был повышен YgM, что соответствовало остро протекающему процессу. У 11 (50%) пациентов с клиникой менингита и менингоэнцефалита средней тяжести в мазках из зева и носа в большинстве случаев – 6 (54,5%) – были выделены Staphylococcus Epidermidis и у 4 (36,4%) – Streptococcus Pyogenes.

ВИЧ-инфицированных больных было 19 (37,3%). Среди них 5 (26,3%) женщин и 14 (73,7%) мужчин. Средний возраст составил 43,1±9,6 года (от 31 до 65 лет). Все они наблюдались в СПИД-центре, где им определялись СД4 клетки и вирусная нагрузка для оценки активности процесса с последующим решением вопроса о терапевтической тактике.

По данным литературы, возраст большинства ВИЧ-инфицированных больных приходится на 30–39 лет [7]. До 70% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют различные неврологические симптомы, развивающиеся на всех стадиях заболевания. В настоящее время установлено, что ВИЧ вызывает как прямое поражение центральной и периферической нервной системы, так и ее вовлечение при развитии оппортунистических инфекций вследствие иммунной недостаточности [8, 9, 10]. Клинические проявления у 14 (73,7%) ВИЧ-инфицированных больных были представлены энцефалополинейропатией у 7 (50%) пациентов, энцефаломиелополинейропатией у 2 (14,3%) пациентов, лейкоэнцефалопатией у 2 (14,3%), лимфомой у 1 (7,1%) пациента, перидуритом и эпидуритом у 2 (14,3%) пациентов. При поступлении состояние у всех больных было относительно удовлетворительным. Изменения в клинических анализах крови показали, что у большинства (10; 71,4%) больных отмечалось ускорение СОЭ до 39±16,6 мм/час. В биохимических анализах крови у 5 (35,7%) больных с сопутствующим гепатитом С при поступлении в стационар был повышен уровень трансаминаз: АлАТ и АсАТ до 76,4±21,2 Ед/л и 103,8±66,2 Ед/л соответственно. У этих же пациентов по данным коагулограммы был повышен уровень РФМК, что свидетельствовало о тенденции к гиперкоагуляции на фоне хронической патологии печени. У 2 (14,3%) пациентов уровень прокальцитонина свидетельствовал о наличии локальных гнойно-воспалительных очагов.

**Заключение**

У большинства больных с нейроинфекцией общий фон иммунологической защиты был интактен или снижен к острому инфекционному процессу. Возбудители бактериальной и вирусной природы у больных с поражением головного мозга определялись в равном количестве.

У большинства больных серозным менингитом (63,6%) патологический процесс имел специфическую природу на фоне ВИЧ-инфекции. У больных с бактериальным поражением головного мозга среди возбудителей преобладал (54,5%) Staphylococcus Epidermidis. У 14 (27,5%) больных с нейроинфекционными заболеваниями имелась коморбидная патология, представленная патологией печени, в том числе гепатитом С. Среди больных менингитом, менингоэнцефалитом и ВИЧ-инфекцией преобладали лица молодого, трудоспособного возраста (средний возраст – 45 лет). Значительный процент (37,3%) больных с патологией головного и спинного мозга составляли ВИЧ-инфицированные больные. Таким образом, на современном этапе особенностью нейроинфекционных заболеваний является их сочетание с коморбидной патологией, специфической природой процесса на фоне снижения иммунной реактивности и ВИЧ-инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** Мазепа В.Н., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И., Черневская О.М., Махова М.А. и др. Результаты многолетнего мониторинга распространенности бактериальных и вирусных возбудителей нейроинфекций. Микробиология и эпидемиология. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012. № 2 (3). С. 75-78.

*Mazepa V.N., Brusnigina N.F., Efimov E.I., Chernevskaya O.M., Machova M.A. i dr. Rezultaty mnogoletnego monitoring rasprostranennosti bakterialnych i virusnych vozbuditelei neiroinfekcii. Mikrobiologiya i epidemiologiya. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2012. № 2 (3). S. 75-78.*

**2.** Матушевская Е.В., Негматов Б.И. Опоясывающий герпес и постгерпетическая невралгия. Российский журнал боли. 2009. № 1 (22). С. 34-38.

*Matushevskaya E.V., Negmatov B.I. Opoyasyvauchii gerpes i postgerpeticheskaya nevralgiya. Rossiiskii zhurnal boli. 2009. № 1 (22). S. 34-38.*

**3.** Соловей Н.В., Разницына О.Т., Щерба В.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А., Утепбергенова Г.А. Поражения нервной системы, вызванные Варицелла Зостер вирусом: современное состояние проблемы. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016. № 1 (29). С. 115-129.

*Solovei N.V., Raznicyna O.T., Zherba V.V., Danilov D.E., Karpov I.A., Utepbergenova G.A. Porazheniya nervnoi sistemi, vyzvannie Varicella Zoster virusom: sovremennoe sostoyanie problem. Nevrologiya i neirochirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2016. № 1 (29). S. 115-129.*

**4.** Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Николаева Т.Я., Канетимирова Е.А. и др. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2015. № 2. Т. 7. С. 28-34.

*Popova T.E., Schnaider N.A., Petrova M.M., Nikolaeva T.Ya., Kanetimirova E.A. i dr. Gerpes-virus-associirovannie porazheniya centralnoi i perifericheskoi nervnoi sistemi: dva klinicheskich sluchaya. Nevrologiya. Neiropsichiatriya. Psichosomatika. 2015. № 2. T. 7. S. 28-34.*

**5.** Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А., Мельникова А.А. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. № 5 (90). С. 6-13.

*Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Korolev M.A., Melnikov A.A. Epidemiologicheskie aspekty pnevmokokkovogo meningita v Rossiiskoi Federacii. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2016. T. 15. № 5 (90). S. 6-13.*

**6.** Ратникова Л.И., Шип С.А., Шульга Е.И., Стенько Е.А., Надеждин С.А. и др. Серозные менингиты и менингоэнцефалиты неуточненной этиологии на территории Челябинской области. Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 51. С. 243-244.

*Ratnikova L.I., Ship S.A., Shulga E.I., Sten'ko E.A., Nadezhdin A.S. i dr. Seroznye meningity i meningoencefality neutochnennoi etiologii na territorii Chelyabinskoi oblasti. Infekcionnye bolezni. 2016. T. 14. № 51. S. 243-244.*

**7.** Иванова М.Ф., Евтушенко С.К., Семенова А.В., Палагута А.В. Ранняя диагностика ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений как актуальная проблема в практике невролога. Международный неврологический журнал. 2016. № 8 (86). С. 53-62.

*Ivanova M.F., Evtushenko S.K., Semenova A.V., Palaguta A.V. Rannyaya diagnostika VICh-associirovannych nevrologicheskich narushenii kak aktualnaya problema v practike nevrologa. Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal. 2016. № 8 (86). S. 53-62.*

**8.** Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Андреева С.Г., Ставицкая Т.В. Клинико-лабораторная характеристика случаев острой ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы. Журнал инфектологии. 2012. Т. 4. № 2. С. 40-45.

*Musatov V.B., Yakovlev A.A., Andreeva S.G., Stavitskaya T.V. Kliniko-laboratornaya charakteristika sluchaev ostroi VICh-infekcii s porazheniem centralnoi nervnoi sistemy. Zhurnal infektologii. 2012. T. 4. № 2. S. 40-45.*

**9.** Ратникова Л.И., Шип С.А., Глинкина А.А., Стенько Е.А., Надеждин С.А. и др. ВИЧ-инфекции и инфекционные поражения центральной нервной системы. Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 51. С. 242.

*Ratnikova L.I., Thorn S.A., Glinkina A.A., Sten'ko E.A., Nadezhdin A.S. i dr. VICh-infekcii i infekcionnye porazheniya centralnoi nervnoi sistemy. Infekcionnye bolezni. 2016. T. 14. № 51. S. 242.*

**10.** Густов А.В., Руина Е.А., Шилов Д.В., Ерохина М.Н. Клинические варианты поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции. Современные технологии в медицине. 2010. № 3. С. 61-65.

*Gustov A.V., Ruina E.A., Shilov D.V., Erokhina M.N. Klinicheskie varianty porazheniya nervnoi sistemy pri VICh-infekcii. Sovremennye technologii v medicine. 2010. № 3. S. 61-65.*

УДК: 616.77-007.681:577.17

Код специальности ВАК: 14.01.11

# ОПТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ ЛЕБЕРА

**Е.А. Руина[1], О.И. Чадаева[1], Е.В. Паршина[2], А.А. Смирнов[1],**
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

***Чадаева Ольга Игоревна*** *– e-mail: chadaeva.olga@yandex.ru*

Дата поступления
07.08.2017

Наследственная оптическая невропатия Лебера (НОНЛ) – наиболее распространенное митохондриальное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением зрения вследствие гибели ретинальных ганглиозных клеток и вторичной атрофии зрительных нервов. Молекулярно-генетической основой НОНЛ в более чем 90% случаев является одна из трех точечных мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК): m.3460G>A, m.11778G>A или m.14484T>C. Основная роль в развитии заболевания отводится нарушению клеточной биоэнергетики с преимущественным дефектом I комплекса дыхательной цепи. В статье представлен обзор литературных данных о патогенезе, клинике и диагностике наследственной оптической невропатии Лебера. Приводится описание семейных случаев заболевания у родных брата и сестры с генетически подтвержденной мутацией мтДНК m.3460G>A.

**Ключевые слова:** болезнь Лебера, оптическая невропатия, мутация m.3460G>A, ганглиозные клетки сетчатки, оптическая когерентная томография.

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is the most common mitochondrial disease, which manifested by progressive vision loss due to death of retinal ganglion cells and secondary atrophy of the optic nerves. The molecular genetic basis of LHON is one of three point mutations of mitochondrial DNA (mtDNA): m.3460G>A, m.11778G>A or m.14484T>C in more than 90% of cases. The main role in the disease development is given to the disturbance of cellular bioenergetics with predominant defect in complex I of the respiratory chain. The article presents the literature review on the pathogenesis, clinic and diagnostics of Leber's hereditary optic neuropathy. The description of the familial cases of the disease in relatives of siblings with genetically confirmed mtDNA mutation m.3460G>A is presented.

**Key words:** Leber's disease, optic neuropathy, mutation m.3460G>A, retinal ganglion cells, optical coherence tomography.

Наследственная оптическая невропатия Лебера (НОНЛ) – генетически обусловленное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением зрения. Распространенность данной патологии в популяции составляет 1:31 000–50 000 населения. НОНЛ манифестирует в возрасте от 8 до 30 лет, преимущественно у мужчин (мужчины : женщины – 5:1), однако описаны случаи с более поздним началом [1, 2, 3].

Более чем в 90% случаев селективная гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) с вторичной дегенерацией зрительного нерва обусловлена одной из трех точечных мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК): m.3460G>A, m.11778G>A или m.14484T>C [1, 2, 3, 4]. Следствием данных нуклеотидных замен является дисфункция дыхательной цепи с преимущественным дефектом I комплекса [1, 5].

К триггерным факторам НОНЛ относят курение, употребление алкоголя, черепно-мозговую травму, острую соматическую патологию, психологический стресс, профессиональные воздействия химических токсинов. Доказана митохондриальная токсичность некоторых лекарственных средств, в том числе линезолида, хлорамфеникола, эритромицина, интерферонов, глюкокортикостероидов, антиретровирусных, противо-туберкулезных препаратов и др.

К потенциально протективным факторам относят эстрогены. По данным Giordano et al. (2010), применение 17-β-эстрадиола в гибридных клетках остеосаркомы, несущих одну из трех первичных мутаций НОНЛ, сопровождалось улучшением биоэнергетических процессов. Возможно, нейропротективным эффектом эстрогенов объясняется меньшая пенетрантность мутантного гена у лиц женского пола (пенетрантность у мужчин составляет 50%, у женщин – 10%) [4].

Течение заболевания имеет последовательные стадии: доклиническую, острую и хроническую (атрофическую) [1, 3, 4]. На доклинической стадии могут выявляться аномалии на глазном дне: телеангиэктазии сосудов вокруг диска зрительного нерва и отек слоя нервных волокон диска [1, 2]. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) определяется утолщение височной половины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки. При детальном офтальмологическом тестировании наблюдается потеря цветовой дискриминации по красно-зеленой оси, минимальные центральные изменения поля зрения на автоматизированной статической периметрии, пониженная контрастная чувствительность [1, 2, 6].

Острая стадия характеризуется безболезненным снижением центрального зрения в течение одной или нескольких недель, которое в 25% случаев является двусторонним. Если же снижение зрения одностороннее, вовлечение второго глаза происходит в течение шести–восьми недель. В исключительных случаях временной интервал растягивается до одного года. Острота зрения снижается в течение четырех–шести недель до уровня 0.1 и менее, с плотной центральной или центроцекальной скотомой и заметным ухудшением цветового зрения. Реакция зрачка на свет сохраняется, несмотря на грубый зрительный дефицит. При осмотре глазного дна характерны патологические изменения – извитость и телеангиэктазии сосудов вокруг соска зрительного нерва, перипапиллярный отек слоя нервных волокон, хотя у 20% пациентов офтальмоскопическая картина остается нормальной [1, 2, 3]. Исследование макулярной зоны методом ОКТ обнаруживает уменьшение толщины

слоя ганглиозных клеток сетчатки, начиная с носового и нижнего секторов парафовеа. Определяется утолщение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височном, нижнем и верхнем секторах, с наибольшей его выраженностью в височном секторе [6]. Исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) демонстрирует увеличение латентности потенциала P100 на паттерн или вспышку, при одностороннем процессе выявляется значительная межокулярная асимметрия. Показатели электроретинографии соответствуют норме, что исключает влияние патологии сетчатки на параметры зрительных вызванных патенциалов (ЗВП) [7].

В острую стадию НОНЛ дифференциальный диагноз проводится с воспалительными заболеваниями зрительного нерва: ретробульбарным невритом при клинически изолированном синдроме или рассеянном склерозе, оптикомиелитом Девика, оптическим невритом при системных инфекционных заболеваниях, нейроборрелиозе, нейросифилисе, оптическим невритом при саркоидозе, системной красной волчанке, гранулематозе Вегенера и другой ревматологической патологии, паранеопластическим процессом. Необходимо исключить острую сосудистую патологию зрительного нерва, прежде всего, переднюю ишемическую оптическую невропатию, а также оптическую невропатию при повышении внутричерепного и внутриглазного давления. Анамнестическое указание на прием суррогатов алкоголя характерно для токсической метаноловой оптической невропатии [8].

После шести месяцев (хроническая стадия) развивается атрофия зрительного нерва. Острота зрения снижается до сотых и менее. Наблюдается центральная скотома. При осмотре глазного дна определяется побледнение диска зрительного нерва преимущественно с височной стороны [1, 2]. Исследование слоя нервных волокон сетчатки методом ОКТ на пятом-шестом месяце течения заболевания демонстрирует истончение его преимущественно в височном секторе. С седьмого месяца от начала заболевания выявляется атрофия слоя ГКС при анализе показателей макулярной зоны [6, 8].

В атрофическую стадию усложняется дифференциальный диагноз НОНЛ с компрессионными, инфильтративными или воспалительными причинами двусторонней оптической невропатии с исходом в атрофию зрительных нервов [1]. Компрессия зрительного нерва может быть вызвана первичными, метастатическими и врожденными опухолями орбиты, объемными образованиями хиазмально-селлярной области, артериальными аневризмами и артериовенозными мальформациями. К другим причинам сдавления зрительных нервов относят эндокринную офтальмопатию, идиопатическую псевдоопухоль орбиты, хронические гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз). Инфильтрация n. opticus связана с первичными и метастатическими опухолями зрительного нерва (глиома, метастатическая карцинома, лимфома, ретинобластома, меланома, комбинированная гамартома сетчатки). Потеря зрения может быть единственным проявлением менингеального карциноматоза [8].

Экстраокулярные проявления НОНЛ представлены нарушением ритма сердца, периферической невропатией, миопатией, мышечной дистонией, миоклонусом и поступральным тремором, а также подострой некротизирующей энцефаломиопатией в раннем детском возрасте, известной как синдром Лея (Leigh syndrome) [1, 2]. Фенотипическая выраженность «НОНЛ-плюс» синдромов связана с вариантами мутаций мтДНК, такими как m.4160T>C, m.11696A>G и/или m.14596T>A и m.14459G>A. Две точечные мутации мтДНК (m.3376G>A и m.3697G>A) были идентифицированы у лиц с перекрестными клиническими признаками НОНЛ и MELAS-синдрома [1].

У некоторых пациентов с НОНЛ, преимущественно женщин, заболевание может протекать подобно ремиттирующему рассеянному склерозу с последующим вторичным прогрессированием «multiple sclerosis-like illness» – болезнь Хардинга [1, 2, 9]. Паттерн утраты зрения при болезни Хардинга отличается от классического течения зрительных нарушений при НОНЛ повторными эпизодами обострений с последующим неполным восстановлением зрения. По данным нейровизуализации могут выявляться очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга преимущественно перивентрикулярной локализации [2, 6, 10]. Диагноз основывается на выявлении характерных мутаций митохондриальной ДНК [1, 2].

При наличии изолированных офтальмологических проявлений или в сочетании с экстраокулярными симптомами проводится молекулярно-генетическое тестирование, включающее следующие этапы.

**1.** Таргетное тестирование – определение трех точечных мутаций мтДНК (m.3460G>A в MT-ND1, m.11778G>A в MT-ND4 или m.14484T>C в MT-ND6).

**2.** Мультигенная панель. При необходимости спектр исследований расширяют, дополняя их поиском мутаций в генах MT-ND1, MT-ND2, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5 и MT-ND6.

**3.** Полное секвенирование мтДНК проводится в случае невыявления при таргетном и мультигенном тестированиях характерных мутаций, но при наличии высокой вероятности заболевания по данным клинической картины и семейного анамнеза.

Прогноз заболевания зависит от вида мутации. Наиболее вероятно восстановление зрения у пациентов с мутацией m.14484T>C, неблагоприятен исход при мутации m.3460G>A, в то время как мутация m.11778G>A имеет промежуточный прогноз [2].

Ниже приводим собственное семейное клиническое наблюдение НОНЛ у родных брата и сестры с генетически подтвержденной мутацией m.3460G> A.

Больной А., 20 лет, в сентябре 2013 года направлен в неврологическую клинику с предполагаемым диагнозом: «Рассеянный склероз, ретробульбарный неврит обоих глаз, стадия атрофии».

Родился от второй беременности на фоне хронического пиелонефрита, хронической почечной недостаточности, истинного приращения плаценты. Роды в срок, масса тела при рождении 3200 г, длина тела 53 см, выписан из роддома на седьмые сутки. До 11 месяцев наблюдался неврологом по поводу левостороннего верхнего вялого монопареза. Рос и развивался соответственно возрасту. В школе справлялся с заданиями. В детстве перенес одностороннюю пневмонию, со старших классов страдает хроническим гастродуоденитом. Периодически употребляет алкогольные напитки, курит. Работа связана с физическим трудом.

Генеалогический анамнез. Отец, 1959 г. р., здоров, проходил воинскую службу, работает разнорабочим. Мать, 1960 г. р., в подростковом возрасте наблюдалась по поводу эпилепсии, медикаментозно лечилась, в зрелом возрасте припадков не было. Родная сестра матери, 1959 г. р., страдает снижением зрения на оба глаза, со слов родственников, диагностирована атрофия зрительных нервов с обеих сторон, в анамнезе – повторные черепно-мозговые травмы (сотрясения головного мозга). Сестра, 1991 г. р., – здорова.

Пациент заболел в сентябре 2010 года, когда отметил безболезненное прогрессирующее в течение недели снижение зрения одновременно на оба глаза в виде появления все более уплотняющейся и расширяющейся «пелены перед глазами», перестал различать цвета, появилась общая слабость. Лечился по месту жительства, диагноз: «рассеянный склероз: ретробульбарный неврит обоих глаз». Проводилась пульс-терапия глюкокортикостероидами без положительного эффекта. В течение одного года получал лечение интерфероном В1А 44 мкг подкожно 3 раза в неделю. С 2010 г. является инвалидом I группы.

Клинический осмотр больного А.: астенического телосложения, масса тела 65 кг, рост 179 см, АД 90–110/60–70 мм рт. ст., пульс 60–70 в минуту. В неврологическом статусе: снижение зрения на оба глаза до счета пальцев на расстоянии 0,5 м справа, 1 метра слева, зрачки d=s, прямая и содружественная реакция на свет живые, движения глаз в полном объеме; диплопии, нистагма, экзофтальма не определяется. Со стороны двигательной, чувствительной, координаторной сфер патологии не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены. Гипергидроз кожи ладоней.

В общем клиническом и биохимическом анализах крови (АлАТ, АсАТ, глюкоза, мочевина, общий белок, альбумин, билирубин общий), анализе крови на электролиты, общем анализе мочи, коагулограмме отклонений от нормы не выявлено.

Офтальмологическое обследование проведено в неврологической клинике спустя три года от начала заболевания (сентябрь 2013 года). Vis OD – 0.01, Vis OS – 0.02, не корригируется; зрачки круглые, d=s, D=3 мм, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Форма глазных яблок и положение в орбите правильное, движения глаз в полном объеме, слизистая век и глазных яблок физиологической окраски. При биомикроскопии роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, хрусталик прозрачный. По данным непрямой офтальмоскопии диски зрительных нервов бледноватой окраски, a:v=1:2, патологических очагов в центральных и периферических отделах сетчатки не выявлено. Обнаружены центральные скотомы 30-400 с обеих сторон при проведении статической периметрии.

Электрокардиография – ритм синусовый, ЧСС 72 уд./мин.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием (магневист 13 мл внутривенно) в сентябре 2013 г.: патологических изменений вещества большого мозга и мозжечка на момент исследования не выявлено. Наружная неокклюзионная гидроцефалия. Накопления контрастного вещества не наблюдается.

ОКТ проведена в мае 2013 г. на оптическом когерентном томографе Cirrus 4000 (Carl Zeiss Meditec, Германия) по протоколам: анализ характеристик головки зрительного нерва (Optic Nerve Head, ONH), слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки (Retinal nerve fiber layer, RNFL, Thickness analysis), характеристик макулярной зоны, в том числе ее толщины (Macula Thickness analysis) и слоя ганглиозных клеток сетчатки в данной области (Ganglion cell analysis).

При исследовании области зрительного нерва толщина слоя нервных волокон сетчатки и нейроретинального пояска не изменены (таблица 1, рис. 1), экскавация диска зрительного нерва в пределах нормы.

Верхний ряд снимков – цветовое картирование сетчатки по толщине слоя нервных волокон (шкала приведена слева, в мкм); нижний ряд – плоские ОКТ-сканы сетчатки с указанием участков истончения слоя нервных волокон: желтый – пограничные значения для данного сектора; красный – ниже нормы. Полученные результаты соответствуют норме.

По результатам анализа параметров макулярной области по протоколу Macula Thickness analysis отмечалось истончение макулы в нижнем и нижневнутреннем секторах левого глаза (рис. 2), в то время как средние показатели толщины сетчатки и нейроэпителия данной области оставались нормальными (таблица 2).

При исследовании макулярной области в режиме Ganglion cell analysis обнаружены участки истончения слоя ганглиозных клеток в нижнем и нижневнутреннем секторах (рис. 3, 4).

На ОКТ-срезах сетчатки через область макулы определялась некоторая сглаженность фовеолярного контура.

**ТАБЛИЦА 1.**

***Результаты исследования диска зрительного нерва больного А. методом оптической когерентной томографии по протоколу ONH и RNFL Thickness analysis***

| Характеристика диска зрительного нерва | OD | OS | норма |
|---|---|---|---|
| Средняя толщина RNFL, μм | 124 | 120 | 75–107 |
| Симметрия RNFL, % | 94 | | 76–95 |
| **Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон** | | | |
| височный квадрант | 89 | 79 | 45,1–82,2 |
| верхний квадрант | 167 | 159 | 88,9–136,7 |
| назальный квадрант | 64 | 68 | 50,0–86,2 |
| нижний квадрант | 175 | 173 | 89,4–138,3 |

***Примечание:*** *в таблице представлены числовые значения, характеризующие слой нервных волокон сетчатки (RNFL) в области диска зрительного нерва больного А. Приведенные числовые значения соответствуют норме.*

**ТАБЛИЦА 2.**

***Результаты исследования макулярной зоны больного А. методом оптической когерентной томографии в режиме Macula Thickness analysis***

| Характеристика макулярной зоны | OD | OS | норма |
|---|---|---|---|
| Толщина нейроэпителия в фовеа, мкм | 232 | 231 | 220,5–294,8 |
| Средняя толщина сетчатки парафовеолярно, мкм | 273 | 277 | 257,1–295,0 |
| Объем нейроэпителия в макуле, мм$^3$ | 9,9 | 9,9 | 9,39–10,75 |

***Примечание:*** *в таблице представлены числовые значения, характеризующие толщину макулярной зоны и объем нейроэпителия в области макулы у больного А. Приведенные числовые показатели соответствуют норме.*

Все слои дифференцировались, отмечалось истончение слоя ганглиозных клеток (рис. 5).

Исследование ЗВП (23.09.2013) продемонстрировало снижение проводимости по зрительным нервам с обеих сторон до хиазмы (таблица 3).

Проведено медико-генетическое исследование, у пациента выявлена мутация m.3460G>A в гене ND1 в гомоплазмическом состоянии. Установлен диагноз: «наследственная оптическая невропатия Лебера, атрофическая стадия».

Было рекомендовано медико-генетическое консультирование родной сестры больного, однако в 2013 г. данные рекомендации выполнены не были.

Больная О., 25 лет (родная сестра пациента А.), в середине сентября 2016 года направлена в неврологическую клинику с диагнозом: «рассеянный склероз: ретробульбарный неврит обоих глаз, стадия обострения».

Родилась от первой беременности на фоне обострения хронического пиелонефрита, хронической почечной недостаточности, маловодия. Роды прошли в срок, стремительные. Масса тела при рождении 2750 г, длина тела 50 см, выписана из роддома на 5-е сутки. Росла и развивалась соответственно возрасту. Хорошо справлялась с учебой в школе, посещала уроки физкультуры без каких-либо ограничений. В третьем классе перенесла правостороннюю нижнедолевую пневмонию. В старших классах страдала хроническим гастритом. Не замужем, детей не имеет. До 2016 года не предъявляла никаких жалоб со стороны зрения. Периодически отмечала подъем температуры до субфебрильных цифр. Вредные привычки

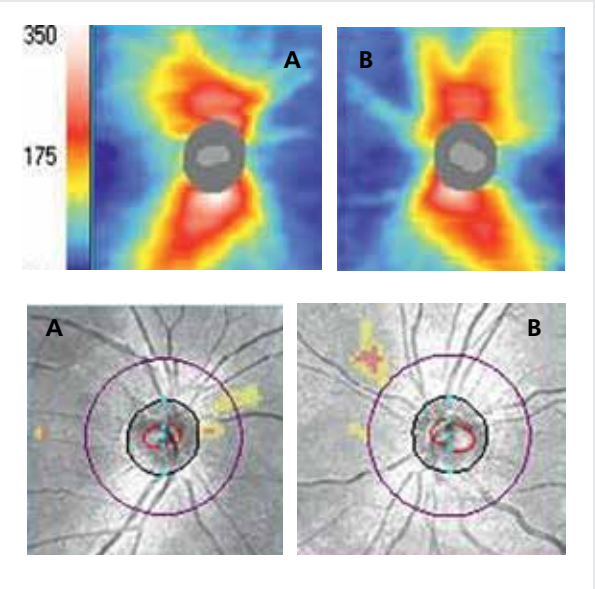



**РИС. 1.**
***Область диска зрительного нерва правого (А) и левого (В) глаза больного А.***
*Верхний ряд снимков – цветовое картирование сетчатки по толщине слоя нервных волокон (шкала приведена слева, мкм); нижний ряд – плоские ОКТ-сканы сетчатки с указанием участков истончения слоя нервных волокон: желтый – пограничные значения для данного сектора; красный – ниже нормы. Полученные результаты соответствуют норме.*

**РИС. 2.**
***Карты толщины области макулы правого (А) и левого (В) глаза больного А.***
*Желтым цветом обозначены участки истончения макулы в нижнем и нижневнутреннем секторах левого глаза.*

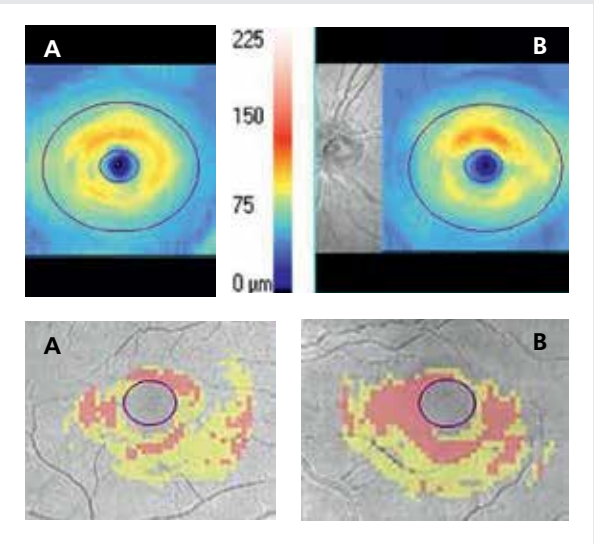



**РИС. 3.**
***Макулярная область больного А. Результаты исследования по протоколу Ganglion cell analysis (А – правый глаз, В – левый глаз).***
*Верхний ряд снимков – цветовое картирование макулярной области сетчатки по толщине слоя ганглиозных клеток (шкала приведена в середине), нижний ряд – плоские ОКТ-сканы макулярной области с указанием участков истончения слоя ганглиозных клеток: желтый – пограничные значения для данного сегмента, красный – ниже нормы. Отмечается истончение слоя ганглиозных клеток в области нижних и нижневнутренних сегментов с обеих сторон.*

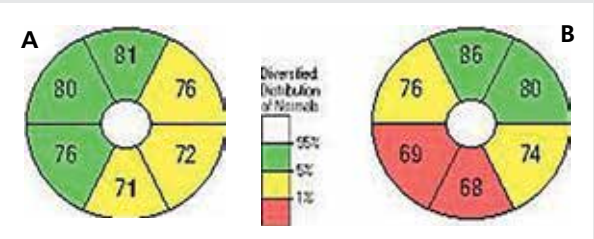



**РИС. 4.**
***Карты толщины слоя ганглиозных клеток области макулы правого (А) и левого (В) глаза больного А.***
*На данной схеме представлено распределение ганглиозных клеток сетчатки по секторам макулярной зоны. Посередине представлена цветная шкала, отражающая процент сохранности ганглиозных клеток. Наименьшие значения соответствуют нижнему и нижневнутреннему секторам.*

отрицает. Работает социальным педагогом. В ноябре 2015 г. перенесла сильный психоэмоциональный стресс.

В конце июня 2016 года впервые обратилась с жалобами на безболезненное снижение зрения на правый глаз, преимущественно в центральном его поле, в виде появления постепенно расширяющегося плотного «матового пятна». Зрение ухудшалось в течение пяти дней, пациентка обратилась за медицинской помощью. Был поставлен предположительный диагноз: «ретробульбарный неврит правого глаза». От рекомендованной госпитализации в неврологическую клинику больная отказалась и уехала отдыхать в Крым. Во время отдыха в течение трех недель «пятно» значительно увеличилось в размерах, стало доставлять дискомфорт: «словно смотрю на предметы через пластиковую бутылку». Затем появилось сходное снижение зрения и на левый глаз. По возвращении домой была госпитализирована в неврологическую клинику. Проведена пульс-терапия метипредом 1000 мг № 5, плазмаферез № 3, ретробульбарные инъекции гидрокортизона, физиотерапевтическое лечение – трансназальный электрофорез с раствором прозерина 0,05%. Положительного эффекта не достигнуто.

Данные клинического осмотра больной О.: астенического телосложения, масса тела 45 кг, рост 165 см. АД 100–110/60–70 мм рт. ст., пульс 60–70 уд./мин. При оценке неврологического статуса эмоциональный фон снижен. Когнитивных нарушений нет. Черепные нервы: снижение зрения на оба глаза, справа до счета пальцев на расстоянии 1 м, слева – с расстояния 2 м, зрачки d=s, прямая и содружественная реакция на свет живые, диплопии, нистагма, экзофтальма не выявлено. Со стороны двигательной сферы определяется оживление сухожильных рефлексов с рук и ног с расширением рефлексогенных зон, положителен рефлекс Тремнера с обеих сторон. Патологические стопные знаки отрицательны, клонусов стоп и коленных чашечек нет. Брюшные рефлексы торпидны. Чувствительность не нарушена по всем модальностям. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет уверенно. Функции тазовых органов контролирует.

Проведенные клинические и биохимические анализы крови патологии не выявили.

Офтальмологическое обследование (09. 2016). Vis OD – 0.02, Vis OS – 0.04, не корригируется; зрачки округлой формы, d=s, D=3 мм, зрачковые реакции на свет (прямая и содружественная) сохранены. При внешнем осмотре и биомикроскопии патологических изменений не выявлено. По данным непрямой офтальмоскопии диски зрительных нервов бледно-розовой окраски, слева – косое вхождение диска зрительного нерва, с обеих сторон имеет место незначительный перипапиллярный отек, артерии сужены, a:v=1:2, патологических очагов в центральных и периферических отделах сетчатки не выявлено. Периметрия выявляет сужение наружных границ поля зрения, справа центральная скотома 20–30°.

На ЭКГ выявлен синдром ранней реполяризации желудочков (феномен WPW). Исследование сердца методом Эхо-КС не обнаружило грубых изменений, фракция выброса составляет 60%, пролапс митрального клапана с регургитацией 1-й степени.

МРТ головного мозга и орбит с контрастированием (21.07.2016): утолщение правого зрительного нерва, неравномерное расширение субарахноидального конвекситального пространства, единичный очаг в правой лобной доле, вероятно дисциркуляторно-дистрофического характера. Очагов, накапливающих контрастное вещество, нет.

Область зрительного нерва исследована методом ОКТ на оптическом когерентном томографе Cirrus 4000 (Carl Zeiss Meditec, Германия) по укороченной программе, включающей протоколы ONH и RNFL Thickness analysis. Толщина слоя нервных волокон сетчатки и нейроретинального пояска уменьшена преимущественно в области назального квадранта с обеих сторон (таблица 4, рис. 6), экскавация диска зрительного нерва в норме.

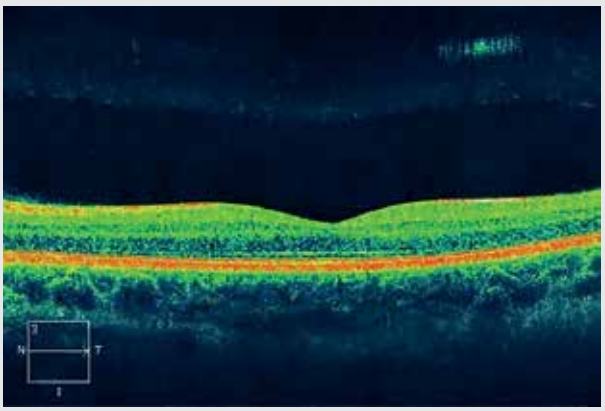


**РИС. 5.**
***Горизонтальный ОКТ-срез через фовеолярную область правого глаза больного А.***

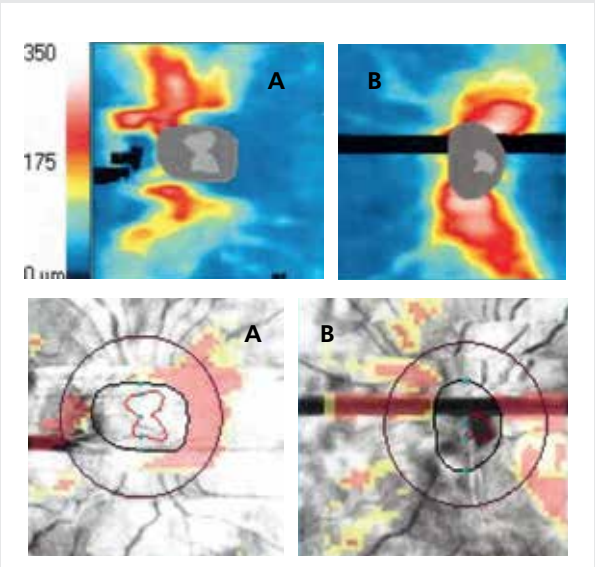



**РИС. 6.**
***Область диска зрительного нерва правого (А) и левого (В) глаза больной О.***
*Верхний ряд снимков – цветовое картирование сетчатки по толщине слоя нервных волокон (шкала приведена слева, в мкм); нижний ряд – плоские ОКТ-сканы сетчатки с указанием участков истончения слоя нервных волокон: желтый – пограничные значения для данного сектора; красный – ниже нормы. Небольшое истончение слоя нервных волокон темпоральных и в большей степени назальных секторов с обеих сторон.*

При исследования ЗВП (29.09.2016) выявлено снижение проводимости по зрительным нервам с двух сторон, преимущественно до хиазмы, больше справа (таблица 5).

По данным общего и семейного анамнеза, физикального, инструментального исследований у больной О. была заподозрена наследственная оптическая невропатия Лебера. При генетическом исследовании обнаружена мутация m.3460 G>A в гене ND1 в гомоплазмическом состоянии. Больным рекомендован курсовой прием идебенона по 30 мг 3 раза в день.

Катамнез прослежен на протяжении одного года у больной О. и четырех лет у больного А., последний осмотр пациентов проводился в мае 2017 года. Ни прогрессирования зрительных нарушений, ни улучшения остроты зрения, а также появления новой неврологической симптоматики не отмечено в обоих случаях.

**Обсуждение и выводы**

Особенностями данного клинического наблюдения является возникновение заболевания у родных брата и сестры, несмотря на низкую пенетрантность патологического гена у женщин. В данной семье отчетливо определяется материнский тип наследования, у родной сестры матери имеется атрофия зрительных нервов. По данным литературы, наследственный анамнез прослеживается в 60% случаев НОНЛ [1].

Первые симптомы у девушки появились в более позднем возрасте (25 лет) по сравнению с братом (17 лет). В дебюте снижение зрения у сестры было односторонним в отличие от двусторонних проявлений у юноши. В обоих случаях амблиопия была безболезненной. Темп прогрессирования НОНЛ был различным: снижение остроты зрения с последующей его стабилизацией развивалось на протяжении двух месяцев, в то время как у брата падение зрения было более острым, достигло максимума в течение одной недели. Отмечена большая степень утраты зрения у брата (vis OD – 0.01, vis OS – 0.02) по сравнению с сестрой (vis OD – 0.02, vis OS – 0.04). Реакция зрачка на свет была сохранена у обоих, что является характерной чертой наследственных оптических невропатий за счет сохранности меланопсин-содержащих ганглиозных клеток сетчатки [2].

Отличительной чертой клинической картины пациентки О. является наличие экстраокулярных проявлений заболевания – сердечной аритмии (феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта) и пирамидной недостаточности вследствие митохондиальной дисфункции в энергозависимых органах, таких как сердце и головной мозг.

**ТАБЛИЦА 4.**

***Результаты исследования диска зрительного нерва больной О. методом оптической когерентной томографии ONH и RNFL Thickness analysis***

| Характеристика диска зрительного нерва | OD | OS | норма |
|---|---|---|---|
| Средняя толщина RNFL, μм | 105 | 104 | 75–107 |
| Симметрия RNFL, % | 70 | | 76–95 |
| **Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон** | | | |
| височный квадрант | 99 | 61 | 45,1–82,2 |
| верхний квадрант | 165 | 135 | 88,9–136,7 |
| назальный квадрант | 36 | 42 | 50,0–86,2 |
| нижний квадрант | 119 | 180 | 89,4–138,3 |

***Примечание:*** *зеленым цветом выделены значения, входящие в референсный интервал, желтым и красным – умеренно и значительно отличающиеся от нормы, соответственно.*

**ТАБЛИЦА 3.**

***Результаты исследования зрительных вызванных потенциалов пациента А. (выделены показатели, отличающиеся от нормы)***

| | Исследование правого глаза | | | | | | | Исследование левого глаза | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Латентность | | | Амплитуда | | | | Латентность | | | Амплитуда | | |
| Пик | O1-Cz | O2-Cz | O1-Cz O2-Cz | Компоненты | O1-Cz | O2-Cz | Пик | O1-Cz | O2-Cz | O1-Cz O2-Cz | Компоненты | O1-Cz | O2-Cz |
| P50 | 90.0 | 92.0 | 0.60 | | | | P50 | 91.0 | 90.0 | 1.15 | | | |
| N75 | 115 | 110 | 1.10 | N75-P100 | 0.7 | 1.0 | N75 | 110 | 115 | 1.60 | N75-P100 | 0.8 | 1.3 |
| P100 | 140 | 130 | 3.19 | | | | P100 | 125 | 127 | 0.55 | | | |
| N145 | 155 | 170 | 2.66 | P100-N145 | 2.8 | 1.2 | N145 | 154 | 160 | 1.12 | P100-N145 | 2.9 | 0.1 |
| P200 | 200 | 201 | 1.12 | | | | P200 | 200 | 200 | 0.57 | | | |

**ТАБЛИЦА 5.**

***Результаты исследования зрительных вызванных потенциалов пациентки О. (выделены показатели, значительно отличающиеся от нормы)***

| | Исследование правого глаза | | | | | | | Исследование левого глаза | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Латентность | | | Амплитуда | | | | Латентность | | | Амплитуда | | |
| Пик | O1-Cz | O2-Cz | O1-Cz O2-Cz | Компоненты | O1-Cz | O2-Cz | Пик | O1-Cz | O2-Cz | O1-Cz O2-Cz | Компоненты | O1-Cz | O2-Cz |
| P50 | 84.7 | 84.1 | 0.53 | | | | P50 | 69.9 | 68.8 | 1.06 | | | |
| N75 | 101 | 102 | 1.06 | N75-P100 | 0.8 | 1.2 | N75 | 90.0 | 88.4 | 1.59 | N75-P100 | 2.4 | 1.6 |
| P100 | 121 | 124 | 3.17 | | | | P100 | 115 | 116 | 0.53 | | | |
| N145 | 154 | 157 | 2.65 | P100-N145 | 3.7 | 1.6 | N145 | 152 | 153 | 1.06 | P100-N145 | 3.8 | 0.0 |
| P200 | 200 | 201 | 1.06 | | | | P200 | 200 | 200 | 0.53 | | | |

Важно подчеркнуть, что по результатам ОКТ, проведенной больному А. на хронической стадии заболевания, отсутствовали изменения толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и средней толщины сетчатки области макулы, характерные для этой стадии. Имелось лишь истончение слоя ганглиозных клеток в нижнем и нижневнутреннем секторах желтого пятна. У сестры в острую стадию заболевания определялось выраженное истончение перипапиллярного слоя нервных волокон в темпоральном и назальном секторах, хотя данные изменения характерны для хронической стадии заболевания. Таким образом, данные ОКТ в приведенном клиническом наблюдении не соответствовали тяжести клинической картины.

Электрофизиологическое исследование (ЗВП) в обоих случая выявило снижение проводимости по зрительным нервам на участке до зрительного перекреста. При этом выраженность изменений параметров ЗВП четко коррелировала со степенью снижения зрения. У пациентки О. выявлена межокулярная асимметрия, что соответствовало разнице в остроте зрения правого и левого глаза при офтальмологическом осмотре. Таким образом, данные электрофизиологического обследования были более чувствительны, чем результаты оптической когерентной томографии. Результаты ЗВП не являлись специфичными для НОНЛ, могут наблюдаться и при оптических невропатиях другого генеза.

Ведущая роль в постановке диагноза отводится молекулярно-генетическому тестированию с выявлением мутации m.3460G>A. Таким образом, в каждом случае прогрессирующего безболезненного подострого снижения зрения в молодом возрасте необходимо проводить поиск характерных для болезни Лебера мутаций.

В обоих случаях отмечалась неэффективность пульс-терапии глюкокортикостероидными препаратами, что свидетельствовало против воспалительного демиелинизирующего характера заболевания. Назначение глюкокортикостероидов при НОНЛ нецелесообразно.

Перспективными направлениями терапии НОНЛ являются генно-инженерные технологии с использованием вирусных векторов для переноса «нормального гена», пересадка стволовых клеток сетчатки, а также введение недостающего субстрата (заместительная терапия компонентами I комплекса дыхательной цепи. Использование нейропротекторов, в том числе идебенона, EPI-743, «митохондриальных коктейлей» (L-карнитин, цитохром С и др.) имеет невысокую эффективность [1, 2]. Недостаточная изученность, высокая стоимость и отсутствие широкой распространенности генно-инженерных методов лечения оправдывают применение нейрометаболических средств, необходимость соблюдения мер вторичной профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** Yu-Wai-Man P. et al. Mitochondrial optic neuropathies – Disease mechanisms and therapeutic strategies. Prog Retin Eye Res. 2011. № 30 (2-2). P. 81-114.

**2.** Yu-Wai-Man P., Chinnery P.F. Leber's Hereditary Optic Neuropathy. GeneReviews® [Internet] Initial Posting: October 26, 2000; Last Update: June 23, 2016.

**3.** Копишинская С.В., Светозарский С.Н., Густов А.В. Наследственная оптическая невропатия Лебера. Современные технологии в медицине. Н.Н.: Издательство «НижГМА», 2014. № 6 (2). С. 148-152.

*Kopishinskaja S.V., Svetozarskij S.N., Gustov A.V. Nasledstvennaja opticheskaja nevropatija Lebera. Sovremennye tehnologii v medicine. N.N.: Izdatel'stvo «NizhGMA», 2014. № 6 (2). S. 148-152.*

**4.** Kirkman M.A. et al. Gene–environment interactions in Leber's hereditary optic neuropathy.Brain. 2009. № 132. P. 2317-2326.

**5.** Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. Brain. 2004. № 127. P. 2153-2172.

**6.** Аветисов С.Э. и др. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. Вестник офтальмологии. 2014. № 130 (1). С. 4-11.

*Avetisov S.Je. i dr. Strukturnye izmenenija setchatki i zritel'nogo nerva u pacientov s nasledstvennoj opticheskoj nejropatiej Lebera. Vestnik oftal'mologii. 2014. № 130 (1). S. 4-11.*

**7.** Шелуденко В.М. и др. Возможности современных методов электрофизиологического анализа при заболеваниях зрительного анализатора. Вестник офтальмологии. 2013. № 129 (5). С. 43-52.

*Sheludenko V.M. i dr. Vozmozhnosti sovremennyh metodov jelektrofiziologicheskogo analiza pri zabolevanijah zritel'nogo analizatora. Vestnik oftal'mologii. 2013. № 129 (5). S. 43-52.*

**8.** Шеремет Н.Л. Диагностика оптических нейропатий различного генеза. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. 2015. № 19. 297 с.

*Sheremet N.L. Diagnostika opticheskih nejropatij razlichnogo geneza. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. M. 2015. № 19. 297 s.*

**9.** Holmøy T. et al. Severe inflammatory disease activity 14 months after cessation of Natalizumab in a patient with Leber's optic neuropathy and multiple sclerosis – a case report. BMC Neurology. 2016. № 16. 197 p.

**10.** Kova cs G. et al. Neuropathology of white matter disease in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2005. № 128. P. 35-41.

## VI. ДЕТСКАЯ И ПОДРОСТКОВАЯ НЕВРОЛОГИЯ

УДК: 636.1.088:615.825:159.9
Код специальности ВАК: 03.03.00; 14.01.11; 14.03.11

# ЛЕЧЕБНАЯ ВЕРХОВАЯ ЕЗДА – ОБНАДЕЖИВАЮЩИЙ СПОСОБ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

**Г.Л. Бекая[1], И.Д. Квачадзе[2], М.В. Пруидзе[3], Д.М. Цверава[4], Н.Г. Хвития[2],**
[1]Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, г. Тбилиси, Грузия,
[2]Тбилисский государственный медицинский университет,
[3]Центр Китайской медицины, г. Тбилиси, Грузия,
[4]Научно-практический центр «Райдмед», г. Тбилиси, Грузия

***Пруидзе Манана Важаевна*** *– e-mail: mananatchaia@yahoo.com*

Дата поступления
16.05.2017

Имея многолетний опыт успешного применения лечебной верховой езды (иппотерапии) при разных неврологических и других заболеваниях, мы провели пилотное исследование с использованием иппотерапии у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Исследование было проведено на базе научно-практического центра «Райдмед». Из 62 мальчиков, специально подобранных из многочисленных желающих, полный курс терапии был проведен у 52. После 6–8 месяцев исследования у 38 (73%) мальчиков явно улучшились многие симптомы СДВГ. В частности, отмечалось улучшение общей моторной координации и ускорение рефлекторных двигательных реакций. По опросу родителей, педагогов и товарищей, они стали более контактными, дружелюбными и дисциплинированными. У них снизилась тревога и импульсивность. Они стали более уверенными в себе. Немаловажно, что у этих детей проявились уважение и любовь к животным.

**Ключевые слова:** лечебная верховая езда, иппотерапия, синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Having many years of experience of successful usage of therapeutic riding (hippotherapy) at different neurological and other diseases, a pilot investigation was carried out with the usage of hippotherapy on children with attention deficit and hyperactivity syndrome (ADHS). The investigation was conducted at the base of Scientific-practical center «Ridermed». Out of the 62 boys, specially selected from the numerous volunteers, the full course of treatment was held on 52 boys. After 6–8 months of the observations in 38 (73%) boys many of the symptoms of ADHS were clearly improved. In particular, the improvement of general motor coordination and acceleration of reflex motor reactions were revealed. According to a questioning of their parents, teachers and friends they became more communicable, friendly and disciplined. The anxiety and impulsiveness decreased in these children. They have become more self-confident. It is also important that these children showed respect and love for animals.

**Key words:** therapeutic riding, hippotherapy, attention deficit and hyperactivity syndrome.

### Введение

В настоящее время наиболее важное значение имеет своевременное выявление поведенческих и психических расстройств ребенка, их превенция, диагностика и управление. В этом смысле интересен синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В СДВГ наблюдаются неврологические, поведенческие и когнитивные нарушения. Этот синдром представляет серьезную проблему для членов семьи, школы и общества. Симптомы этого недуга не затухают в ранней юности и его дальнейшие результаты могут проявиться в низком профессиональном статусе, неудачных социальных взаимоотношениях, в активном употреблении психотропных веществ и возросшем риске возникновения психических нарушений [1–4].

Проблема диагностики, и особенно лечения, пациентов с диагнозом СДВГ выдвигается на первый план в связи с тем, что за последние десятилетия значительно повысилось количество пациентов, страдающих этим синдромом [5–7].

Несмотря на интенсивное лечение, главным образом, фармакологическими препаратами, положительные результаты довольно скудны. Нефармакологические методы, и особенно физические, практически не применяются [8].

Более 40 лет на кафедре ЛФК и спортивной медицины Института усовершенствования врачей (в связи с упразднением Тбилисского государственного института усовершенствования врачей в 2003 году была упразднена и кафедра) мы успешно применяли лечебный метод верховой езды как метод коррекции и реабилитации при ряде неврологических, ортопедических, травматологических и других заболеваний [9–13].

### Цель работы

Исходя из вышесказанного, мы поставили целью использовать лечебную верховую езду – иппотерапию – для коррекции СДВГ. Следовательно, несмотря на ряд сложностей, нами впервые проведено пилотное исследование с использованием специально разработанной методикой иппотерапии у детей с СДВГ и, как нам кажется, небезуспешно.

Учитывая многолетний опыт, мы поставили себе целью использовать райттерапию (иппотерапию) в лечении СДВГ.

### Материал и методы

Исследование проведено в Научно-практическом центре «Райдмед», оснащенном современными диагностическими и лечебными приборами, укомплектованном высокопрофессиональными иппотерапевтами и на специально построенном ипподроме для проведения иппотерапии.

Из многочисленных пациентов для исследования были отобраны 62 мальчика с СДВГ, преимущественно с выраженной гиперкинезией.

Для проведения иппотерапии были отобраны такие дети, у которых не отмечалось никаких отклонений соматического характера.

Медицинское и нейропсихологическое обследования.

Диагноз СДВГ ставился в неврологическом отделении Института неврологии и нейрохирургии МЗ Грузии и основывался на клиническом анамнезе и стандартных нейропсихологических исследованиях.

Диагностика осуществлялась по двум системам:

**1.** По критериям диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям (DSM-IV), применяемого в США, Канаде и ряде других стран.

**2.** По критериям Международной классификации болезней ВОЗ (ICD-10, МКБ-10) [14, 15].

Поскольку СДВГ представляет собой совокупность неврологических, поведенческих и когнитивных нарушений, такое сочетание тестовых методик представлялось оптимальным, так как опросник ICD-10 выявляет, в основном, нарушения в сфере функции внимания, тогда как опросник ICD-10 позволяет оценить степень выраженности гиперкинетических расстройств.

Кроме того, в ряде случаев использовался так называемый тест «ингибиции ответа» («response inhibition»), эффект которого характерен для СДВГ. Этот тест позволяет количественно оценить степень готовности к моторной реакции и отражает функциональные характеристики комплекса процессов, участвующих в формировании селективного внимания. Функциональная проба («ингибиция ответа») позволяет также в определенной степени оценить функцию «исполнительного внимания» («executive attention»), которая определяет способность человека к торможению неадекватных реакций на «ненужные» или «мешающие» раздражители окружающей среды.

Результаты проведенного комплексного тестирования показали, что у всех отобранных для курса иппотерапии детей доминировали симптомы моторной гиперактивности (т. е. гиперкинетические расстройства).

Из 62 мальчиков в процессе иппотерапии 10 отказались от дальнейших занятий по разным причинам, основными из которых были: страх, непереносимость запаха лошади, головокружение и/или тошнота после первых занятий.

Оставшиеся 52 мальчика были подразделены на две группы по возрасту: 10–12 и 13–14 лет. Как показали исследования, особой разницы в показателях по группам не было выявлено.

Методика проведения иппотерапии.

Разработанный нами курс иппотерапии, наряду с комплексом специальных требований, основывается на ряде положений, используемых в парадигме когнитивной и поведенческой терапии («cognitive and behavior therapy»). Необходимо отметить, что для проведения курса лечебной верховой езды были специально подобраны обученные, спокойные и уравновешанные лошади.

В соответствии с этими положениями, курс иппотерапии начинался с проведения сеансов психоэмоциональной сенситизации детей, так называемая стадия адаптации, цель которой состояла в подготовке последующего непосредственного физического контакта с лошадью. Сначала ребенку показывали, как здоровые дети занимаются верховой ездой, затем переходили к непосредственному знакомству и контакту с лошадью, включавшему поглаживание и ласкание животного.

После 3–8-дневного этапа сенситизации переходили к собственно терапевтическому этапу, включавшему две последовательные ступени. Цель первой ступени состояла в выработке обязательных навыков взаимодействия с лошадью: с какой стороны следует подойти, как добиться доверия лошади, обеспечение безопасности и т. д. Вторая ступень заключалась в вольтижировании (передвижение лошади назад, вперед, по кругу и выполнении некоторых других конно-спортивных приемов).

Занятия проводились три раза в неделю по два академических часа (45+45 мин), после чего для ухаживания за лошадью предоставлялось 20 минут, общая продолжительность курса иппотерапии составила 6–8 месяцев.

Первые две недели все процедуры проделывались при непосредственном участии и наблюдении специально обученного инструктора. По мере того, как ребенок приобретал уверенность в обращении с лошадью, ему предоставлялась большая самостоятельность в действиях, однако всегда под наблюдением иппотерапевта.

Следует отметить, что длительность каждого из описанных этапов иппотерапии была жестко фиксированной и определялась в каждом случае строго индивидуально – в зависимости от психофизиологических особенностей ребенка.

**Результаты и их обсуждение**

В ситуациях, когда встает задача оценки эффективности использования новых технологий при лечении заболеваний, связанных не столько с органическими поражениями организма, сколько с дисфункцией регуляторных психоэмоциональных систем и механизмов, всегда возникает проблема выбора критериев оценки получаемых результатов. Несомненно, что выведение объективных количественных показателей способствует конкретизации представляемых результатов. Однако, в разбираемой нами ситуации на первый план обычно выдвигается целый ряд качественных показателей, корректное измерение которых зачастую оказывается невозможным из-за отсутствия достаточно надежных и адекватных методов измерения и оценочных шкал. СДВГ, по своей сути, представляет собой дисфункцию регулирующих систем ЦНС, характерной клинической особенностью, которой является четкое преобладание функциональных расстройств над органическими. Дети с синдромом дефицита внимания имеют нормальный или высокий интеллект, однако, как правило, плохо учатся в школе. Помимо трудностей обучения, синдром дефицита внимания проявляется двигательной гиперреактивностью, дефектами концентрации внимания, отвлекаемостью, импульсивностью поведения, проблемами во взаимоотношениях с окружающими, различными видами невротических реакций.

Очевидно, что ни один из перечисленных симптомов СДВГ не поддается адекватной и корректной количественной оценке. Как отмечалось во вступлении, настоящая работа рассматривается нами в качестве пилотного исследования. Поэтому, при разборе полученных результатов мы сознательно не ставили перед собой задачи определения приоритета в значимости объективных и субъективных показателей.

Как указано в методике, в качестве объективных критериев нами использовались батареи стандартных тестов DSM-IV и ICD-10, а также тест «ингибиции ответа». У 38 (73%) мальчиков, успешно овладевших навыком езды, отмечалось улучшение показателей нейропсихологических тестов. Наряду с этим у них отмечались улучшение показателей устойчивости в позе Ромберга и повышение мышечной силы (динамометрия). В качестве объективных показателей улучшения функционального состояния этих детей можно рассматривать также улучшение общей моторной координации, ускорение рефлекторных двигательных реакций, улучшение пространственного зрительного восприятия и координации в функциональной системе «глаз-рука», выявлявшиеся при неврологическом обследовании [16].

Что касается качественных изменений в статусе этих детей, проявлявшихся в комплексе субъективных показателей, то, прежде всего, следует указать на то, что все они стали более контактными, дружелюбными во взаимоотношениях с окружающими, у них существенно снизились элементы тревожности, импульсивности и агрессивности в поведении, они стали более уверенными в себе и в своих возможностях. Наши наблюдения, а также опросы, проводившиеся среди родителей, педагогов и товарищей, позволяют утверждать, что у этих детей развились навыки самодисциплины и эмоционального самоконтроля, они научились проявлять терпение в некоторых стрессовых ситуациях, у них расширились границы сферы личных интересов и интереса к событиям в окружающей среде. Немаловажным, с нашей точки зрения, является и то, что у всех этих детей развилось чувство уважения и любви к животным.

Наконец, следует отметить, что у всех детей наблюдалась определенная корреляция между улучшением показателей общего физического развития и снижением интенсивности симптомов СДВГ [17].

**Заключение**

В целом, полученные нами результаты позволяют заключить, что предлагаемая методика иппотерапии может быть рекомендована в качестве дополнительного, выборочного метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., Hynes M.E. Educational and Occupational outcome of Hyperactive Boys Grown up. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1997. № 36. P. 1222-1227.

**2.** Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., La Padula M. Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys Grown up. American Journal of Psychiatry. 1998. № 155. P. 493-498.

**3.** Безруких М.М., Мачинская Р.Н., Сугробова Г.А. Дифференцированное влияние функциональной зрелости коры и регуляторных структур мозга на показатели познавательной деятельности у детей 7-8 лет. Физиология человека. 1999. Т. 25. № 5. С. 14-21.

*Bezrukikh M.M., Machinskaya R.N., Sugrobova G.A. Differentsirovannoe vlianie funktsionalnoi zrelosti kory i reguliatornykh struktur mozga na pokazateli poznavatelnoi deiatelnosti u detei 7-8 let. Fiziologia cheloveka. 1999. T. 25. № 5. S. 14-21.*

**4.** Агрис А.Р., Ахутина Т.В. Регуляция активности у детей с трудностями обучения по данным нейропсихологического обследования. Национальный психологический журнал. 2014. № 4 (16). С. 96-102.

*Agris A.P., Akhutina T.B. Reguliatsia aktivnosti u detei s trudnostiami obuchenia po dannym neiropsikhologicheskogo obsledovania. Natsionalnii psikhologicheskii zhurnal. 2014. № 4 (16). S. 96-102.*

**5.** Olfson M., Gameroff M., Marcus S., Sensen P. Am. J. Psychaitry. 2003. 160. P. 171-177.

**6.** Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в диагностике и лечении. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медикобиологические науки. 2014. № 1. С. 31-39.

*Zavadenko N.N. Sindrom defitsita vnimania i giperaktivnosti: novoe v diagnostike i lechenii. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federalnogo universiteta. Seria: medikobiologichesklie nauki. 2014. № 1. S. 31-39.*

**7.** Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение. Казань. 2009. С. 82.

*Morozova E.A., Ratner F.L. Sindrom defitsita vnimania s giperaktivnostiu: istoki, klinika, lechenie. Kazan. 2009. S. 82.*

**8.** O'Brien J.W., Dowell L.R., Mostofsky S.H., Denckla M.B., Mahone E.M. Neuropsychological Profile of Executive Function in Girls with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Archives of Clinical Neuropsychology. 2007. № 25 (7). P. 656-670.

**9.** Ионатамишвили Н.Н., Цверава Д.М., Лория М.Ш., Авалиани Л.Н., Шешаберидзе Е.П. Образование новых моторных связей у детей с церебральным параличом с помощью лечебной верховой езды: мат-лы Междунар. конф. «Медицинская реабилитация и райттерапия«. Тбилиси. Грузия. 2006. 20-24 июня. Изв. АН Грузии, сер. биол. А. 2006. Т. 32 (прил.). С. 135-139.

*Ionatamishvili N.N., Tsverava D.M., Loria M.Sh., Avaliani L.N., Sheshaberidze E.G. Obrazovanie novykh motornykh sviazei u detei c tserebralnym paralichom s pomoshchiu lechebnoi verkhovoi ezdy: мat-ly mezhdunar. konf. «Meditsinskaya reabilitatsia i raitterapia». Tbilisi. Gruzia. 2006. 20-24 iunia. Izv. AN Gruzii. Ser. biol. A. 2006. T. 32 (prilozh.). S. 135-139.*

**10.** Ионатамишвили Н.Н. Лечебная верховая езда и ее роль в реабилитации детей с церебральным параличом. Вестник спортивной медицины России. 1997. № 2 (15). С. 81-82.

*Ionatamishvili N.N. Lechebnaia verkhovaia ezda i iyo rol v reabilitatsii detei c tserebralnym paralichom. Vestnik sportivnoi meditsiny Rossii. 1997. № 2 (15). S. 81-82.*

**11.** Рухадзе М.М. Лечебная верховая езда (иппотерапия) как метод физической реабилитации спортсменов с остеохондрозом позвоночника. Вестник спортивной медицины России. 1999. № 1 (22). С. 23.

*Rukhadze M.M. Lechebnaia verkhovaia ezda (ipoterapia) kak metod fizicheskoi reabilitatsii sportsmenov c osteokhondrozom pozvonochnika. Vestnik sportivnoi meditsiny Rossii. 1999. № 1 (22). S. 23.*

**12.** Рухадзе М.М. Эффективность физической реабилитации больных остеохондрозом позвоночника. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1999. № 4. С. 46-48.

*Rukhadze M.M. Effektivnost fizicheskoi reabilitatsii bolnykh osteokhondrozom pozvonochnika. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkultury. 1999. № 4. S. 46-48.*

**13.** Цверава Д.М. Верховая езда в профилактике и лечении сколиоза у детей и подростков. Допр. курорт. и ЛФК. М. 1987. № 3. С. 52-53.

*Tsverava D.M. Verkhovaia ezda v profilaktike i lechenii skolioza u detei i podrostkov. Vopr. kurort. i LFK. M. 1987. № 3. S. 52-53.*

**14.** МКБ-10. Международная классификация болезней МКБ-10, перевод на русский язык, сайт ВОЗ.

*MKB-10. Mezhdunarodnaia klassifikatsia boleznei MKB-10, perevod na russkii iazyk, site WHO.*

**15.** American Psychiatric Association. 2000.

**16.** Server D.E., Rapport M.D., Kofler M.J., Raiker J.B., Friedman L.M. Hyperactivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Impairing Deficit or Compensatory Behavior? Journal of Abnormal Child Psychology. 2015. № 43 (7). P. 1219-1232.

**17.** Paddock C. ADHD: Large Imaging Study Confirms Difference in Several Brain Regions. Medical News Today. 2017. http://www.medicalnewstoday. com/articles/315884. php

УДК: 616.839:616.12-008-053.2:616.89-008.434.5

Код специальности ВАК: 14.01.11

# АКТИВНОСТЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (ОБЗОР)

**А.Н. Белова, В.В. Борзиков, А.Н. Кузнецов, О.В. Комкова,**
ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», г. Н. Новгород

***Белова Анна Наумовна*** *– e-mail: anbelova@mail.ru*

Дата поступления
04.07.2017

Изучение вегетативной регуляции жизнедеятельности у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) позволяет выявить биологические основы развития характерных социальных и эмоциональных проявлений аутизма, выделять различные эндофенотипы и разработать принципиально новые пути терапии аутистических расстройств. Неинвазивным, безболезненным и широко доступным способом изучения вегетативной сферы является исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР). Приведен обзор публикаций, касающихся роли метода ВСР в изучении РАС. Дается краткая характеристика метода ВСР. Рассмотрены научные предпосылки к изучению ВСР при РАС. Приведены результаты различных исследований ВСР у детей с аутизмом в состоянии покоя и при стрессорных нагрузках, кратко изложены современные гипотезы о природе вегетативной дисрегуляции при аутизме. Отмечается, что в дальнейшем необходима разработка стандартных протоколов исследования ВСР у детей с аутизмом.

**Ключевые слова:** аутизм, расстройства аутистического спектра, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма.

The study of the autonomic functions in autistic chilnder could help to reveal the biological basis for typical social and emotional hallmarks of autism spectrum disorders (ASD), to estimate different autistic endophenotypes and to develop new treatment approaches. Measurement of heart rate variability (HRV) is non-intrusive, pain-free and easy way to assess the activity of the autonomic nervous system. This review covers works has been devoted to application the HRV for studying of ASD. A brief description of the HRV method is given. The scientific prerequisites for the study of HRV in ASD are discussed. The results of various studies of HRV in children with autism during baseline conditions and during stressor tasks are presented. Hypotheses about the nature of autonomic dysregulation in autism are outlined. It is noted that further development of standard protocols for the study of HRV in children with autism is necessary.

**Key words:** autism, autism spectrum disorder, heart rate variability, autonomic nervous system.

Вегетативная нервная система (ВНС) отвечает за поддержание гомеостаза, адаптационных способностей и физиологической реактивности, что обеспечивается сбалансированной работой ее двух основных отделов – парасимпатического и симпатического [1, 2, 3]. Нарушение баланса между этими двумя отделами делает организм уязвимым к патологическим воздействиям [4, 5]. В настоящее время полагают, что дисфункция ВНС у детей имеет отношение к развитию у них когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений; подтверждена также роль ВНС в развитии у ребенка социальных навыков [2, 6, 7, 8, 9, 10]. Это послужило основанием для появления гипотезы о важной роли вегетативной дисфункции в патогенезе аутистических расстройств [7, 8, 9, 10].

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это гетерогенная группа нарушений психического развития, характеризующихся расстройством способности к социальному взаимодействию, ограничением интересов и стереотипным поведением; признаки РАС начинают проявляться в раннем детском возрасте и далее персистируют [11, 12].

Одним из ключевых проявлений РАС являются нарушения эмоциональной реактивности [13, 14]. С учетом теснейшей связи эмоциональной сферы и состояния ВНС, реализуемой через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, логично было предположить, что вегетативный дисбаланс может служить одним из звеньев патологического процесса при РАС, приводящего в итоге к социальной дезадаптации, и что вегетативные показатели при РАС могут служить индексом уязвимости к стрессовым воздействиям [15, 16, 17].

Существует несколько методов объективизации состояния ВНС, среди которых наиболее приемлемым в отношении детей с РАС является измерение вариабельности сердечного ритма (heart rate variability, англ.) [2, 18].

**Исследование вариабельности сердечного ритма как метод оценки вегетативной регуляции**

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) – это колебания продолжительности интервалов между ударами сердца; полагают, что физиологической основой ВСР является флюктуация активности вазоконстрикторных и вазодиляторных центров в головном мозге [19, 20]. ВСР служит отражением нейрогуморальной регуляции работы сердца и в определенной степени характеризует баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов ВНС; определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [21]. Регистрацию, статистическую обработку, описание и анализ ВСР проводят в соответствии со стандартами, разработанными рабочей группой Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [19]. На протяжении заданного периода времени осуществляется непрерывная регистрация электрокардиограммы, определяются NN-интервалы (интервалы между нормальными, т. е.

обусловленными деполяризацией синусового узла комплексами QRS) и затем с помощью различных математических методов производится оценка ВСР. Обычно вычисляют временные и спектральные показатели ВСР.

Среди временных показателей, согласно стандартам, основными являются SDNN, SDANN, RMSSD и HRV triangular index. SDNN (стандартное отклонение интервалов NN) и HRV triangular index (отношение общего числа NN-интервалов к числу интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью), которые отражают суммарную ВСР, оценивая влияние всех циклических компонентов, в целом ответственных за вариабельность ритма в период записи. SDANN (стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 мин непрерывной записи) оценивает длинноволновой компонент ВСР, тогда как RMSSD (квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных NN-интервалов) характеризует коротковолновую составляющую вариабельности ритма сердца [19]. Поскольку временные показатели ВСР зависят от длительности кардиоинтервалографии (КИГ), неправомерно сравнивать между собой показатели, полученные при записях различной продолжительности. Поэтому стандарты предполагают временные интервалы регистрации КИГ, равные 5 минутам и 24 часам, при этом длительная КИГ позволяет получить более точные показатели, поскольку менее подвержена влиянию случайных факторов [19].

Спектральный анализ ВРС представляет собой анализ зависимости мощности колебаний от частоты колебаний, позволяя вычленить колебания ритма сердца различной периодичности. При анализе короткой записи (как правило, пятиминутной) в спектре выделяют три компонента: HF (high fruequency, англ.) – высокочастотный (у взрослых 0,15–0,4 Гц, у детей 0,24–1,04 Гц), LF (low fruequency, англ) – низкочастотный (у взрослых 0,04–0,15 Гц, у детей 0,04–0,24 Гц) и VLF (very low fruequency, англ) – очень низкочастотный (<0,04 Гц) [20]. Показатели HF и LF измеряются в мсек$^2$, могут также вычисляться их нормализованные значения. Рекомендуют также вычислять TP (total power, англ) – общую мощность спектра, и LF/HF – отношение мощностей низких частот к мощности высоких частот [19]. Доказано, что HF-компонент отражает вагусный контроль сердечного ритма [22, 23]. Мнения по поводу LF-компонента не так однозначны: некоторые исследователи считают, что LF является маркером симпатической модуляции сердечного ритма [24, 25], тогда как другие полагают, что данный компонент имеет смешанное происхождение и связан как с вагусным, так и с симпатическим контролем ритма сердца [26, 27]. Значение компонента VLF до сих пор остается неясным. Показатель TP, как и сопряженный с ним временной показатель SDNN, отражает суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, а отношение LF/HF, как предполагают, может свидетельствовать о балансе симпатических и парасимпатических влияний либо отражать симпатическую модуляцию ритма [19].

Нередко авторы исследований аутизма ориентируются и на другие показатели КИГ – например, такой, как дыхательная синусовая аритмия (respiratory sinus arrhythmia, или RSA, англ.) [28]. Замедление частоты сердечного ритма (ЧСС) на выдохе обусловлено вагусным влиянием, тогда как ускорение на вдохе – прекращением этого влияния; поэтому существует мнение, что показатель RSA особо информативно отражает парасимпатический вагальный контроль [29]. Существуют различные методы расчета RSA [30], например, вычисление натурального логарифма TP в диапазоне 0,15–0,4 Гц у взрослых лиц и в диапазоне 0,24–1,04 Гц у детей [28]. Увеличение тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС) приводит к повышению показателей ВСР, тогда как чрезмерная активация симпатического звена, наоборот, к их снижению [31, 32, 33, 34]. Как полагают, значения RSA при предъявлении стрессорных стимулов могут отражать адаптивность физиологической реакции в ответ на раздражение.

**Предпосылки к изучению ВСР при расстройствах аутистического спектра**

Уменьшение ВСР, наблюдаемое при снижении вагусных влияний на сердечную мышцу и при преобладании симпатических воздействий, ассоциировано с электрической нестабильностью сердечной мышцы и с неблагоприятным прогнозом течения заболеваний сердца, например инфаркта миокарда [24, 25, 31]. Однако низкая ВСР не только сигнализирует об угрозе со стороны сердечно-сосудистой системы, но и является биомаркером стресса [34, 35, 36]. Целый ряд исследований продемонстрировал снижение ВСР при тревоге, депрессии и психозах [37, 38, 39], что позволило рассматривать возможность использования ВСР в качестве нейробиологического маркера психиатрических заболеваний [20, 40]. Связь психических расстройств и снижения ВСР рассматривают с позиций модели нейровисцеральной интеграции и роли тормозных кортико-субкортикальных нейрональных путей в регуляции эмоциональных реакций человека на внешние раздражители: снижение ВСР указывает на нарушение торможения мальадаптивного кардиального ответа на стресс, тогда как увеличение ВСР обеспечивает адаптивное поведение и когнитивную гибкость в ответ на предполагаемую угрозу [41]. Известно, что РАС ассоциированы с повышенным уровнем тревоги, поэтому интерес к изучению ВСР при РАС представляется вполне обоснованным.

Все больше работ свидетельствует о том, что при аутизме структурно или функционально страдают те образования центральной нервной системы, которые играют ключевую роль в модуляции вегетативных реакций: миндалина [43, 44, 45], передняя часть поясной извилины (цингулярной коры) [46] и островок [47, 48].

В последние годы все большее внимание привлекает «поливагальная теория», разработанная профессором психиатрии университета Иллинойса (Чикаго, США) S. Porges и предполагающая физиологическую связь между вегетативной регуляцией и социальным поведением человека [29, 49, 50, 51]. Согласно этой теории, социализация является формой адаптивного поведения, помогающего выживанию человека, а медиатором поведенческих реакций являются физиологические реакции, обеспечиваемые блуждающим нервом (n. vagus). С филогенетических позиций автор различает более древние вагусные пути, ответственные за висцеральную регуляцию, и более молодые, миелинизированные, представленные ветвями черепного

отдела n. vagus и имеющие связи с лицевым нервом, который, в свою очередь, иннервирует мимическую мускулатуру и мышцу, напрягающую барабанную перепонку. Согласно этой теории, быстропроводящие миелинизированные волокна блуждающего нерва обеспечивают быстрые адаптивные реакции мобилизации и защиты без вовлечения симпато-адреналового звена [29, 50]. С позиций этой теории, по мнению автора, возможно объяснить поведенческие и психологические особенности лиц с такими вариантами социальной дисфункции, как РАС [7, 8, 52]. Регуляция эмоциональных и поведенческих реакций при РАС путем воздействия на ВНС представляется перспективным направлением терапии этих нарушений [28].

Таким образом, исследования особенностей вегетативной регуляции при РАС представляются весьма актуальными, поскольку дают возможность глубже понять нейрофизиологические механизмы аутистических расстройств и определить возможные пути их коррекции [1].

**Результаты исследования ВСР у детей с аутизмом**

Методики исследования ВСР у детей с аутизмом, используемая аппаратура и анализируемые показатели широко варьируют [2]; как правило, используют минимально отвлекающие внимание детей телеметрические устройства (например, фиксируемый на грудной клетке пояс с датчиком) [9, 36].

Большая часть работ сфокусирована на изучении парасимпатического звена ВНС, с учетом потенциальной роли ПНС в регулировании эмоциональных и поведенческих функций и того факта, что нарушение сердечно-сосудистой регуляции обусловлено преимущественно парасимпатическими влияниями [52, 53]. Помимо исходных характеристик КИГ, обычно изучают динамику вегетативных показателей в ответ на те или иные стрессорные стимулы.

Подавляющее большинство исследований, посвященных изучению ВСР при аутизме, обнаруживает те или иные нарушения вегетативной регуляции, выраженные в различной степени: повышение исходной ЧСС [52, 54, 55, 56], снижение исходной активности ПНС [52, 55, 56, 57], ослабление хронотропной реакции в ответ на предъявление психосоциальных стимулов [58, 59, 60].

**Показатели парасимпатического тонуса у детей с аутизмом в состоянии покоя**

Снижение вагального тонуса в состоянии покоя у детей с аутизмом в сравнении со здоровыми сверстниками отмечено во многих исследованиях [56, 57, 61, 62]. Например, I. Bujnakova и коллеги, обследовав 15 детей в возрасте от 7 до 15 лет с использованием метода КИГ, обнаружили у них при сравнении со здоровыми сверстниками значительное сокращение интервалов RR в покое и снижение спектральной плотности мощности HF компонента [1]. Авторы полагают, что полученные результаты отражают гипоактивность парасимпатического отдела ВНС у обследованных детей с аутизмом.

X. Ming и соавт., проведя обследование 15 детей с аутизмом и 17 здоровых детей, выявили при РАС как клинические проявления вегетативной дисфункции (например, нарушения сна, желудочно-кишечные проблемы), так и сниженный тонус вагальной активности по данным КИГ [55].

Однако опубликованы и противоположные данные, свидетельствующие о том, что базовый уровень парасимпатического тонуса, определенного путем КИГ, не различается в группах здоровых детей и детей с РАС школьного [63, 64, 65] и дошкольного возрастов [66]. Bink с соавт. не обнаружили отличий исходного вагального тонуса у детей с аутизмом в сравнении с детьми с синдромом гиперактивности и дефицита внимания [67]. M. Hollocks и коллеги [68] не обнаружили различий в исходном парасимпатическом тонусе у детей с аутизмом, сопровождающимся тревогой (n=32), у детей с аутизмом без тревожных расстройств (n=20) и у нормально развивавшихся детей. Еще в одном исследовании, включившем большое число наблюдений (152 ребёнка с аутизмом, 36 детей с другими неврологическими нарушениями и 116 здоровых детей аналогичного возраста), также не было выявлено статистически значимых различий базовой ВСР между указанными группами, хотя у детей с аутизмом наблюдалась тенденция к снижению вариабельности сердечного ритма [69].

**Парасимпатическая активность у детей с аутизмом при стрессорных воздействиях**

Существует предположение, что изменение вагального тонуса при выполнении стрессорных заданий может более точно отражать особенности парасимпатической регуляции и являться более точным индикатором физиологически-опосредованного социального поведения, чем его значение в состоянии покоя [4, 52]. Так, в исследовании S. DiPalma и коллег [9] показатели ВСР регистрировались во время выполнения детьми с аутизмом специальных социокогнитивных заданий, для выполнения которых предоставлялись планшеты; анализировались такие показатели, как ЧСС, RMSSD и RSA. Выявлены корреляции между снижением RMSSD и RSA и степенью участия ребенка в выполнении задания [9]. Снижение вагального тонуса обнаруживалось исследователями и при выполнении специальных когнитивных заданий, требовавших сосредоточения внимания; однако, как правило, это явление наблюдалось у тех же самых детей, у которых снижение тонуса вагуса имелось и в состоянии покоя [61, 62]. И наоборот, различий по уровню вагальной активности у детей с аутизмом и у здоровых детей при стрессорных нагрузках не было выявлено в тех же исследованиях, где такие различия отсутствовали и в состоянии покоя [67]. Таким образом, возможно, это свидетельствует не о специфической для когнитивных нагрузок парасимпатической дисрегуляции, а о наличии у ряда детей с аутизмом хронически сниженного парасимпатического тонуса [4]. При этом некоторыми исследователями не обнаружено супрессии парасимпатического тонуса при выполнении детьми с РАС стрессорных когнитивных заданий, в отличие от здоровых детей, что могло, по мнению авторов, указывать на мальадаптивный парасимпатический ответ на нагрузку, не дающий возможность организму воспользоваться своими ресурсами для выполнения когнитивных заданий [4, 67].

Изучалось также изменение тонуса вагуса при предъявлении детям с РАС социально-нагрузочных тестов. Так, обследовав 19 детей с аутизмом, A. VanHecke и коллеги обнаружили значимое снижение вагального тонуса в ответ на предъявление незнакомого социального стимула (видеофильм, где незнакомый человек читал рассказ) и отсутствие аналогичной реакции в том случае, если рассказ

читал близкий ребенку человек; в то же время изменения ВСР у здоровых детей отсутствовали в обоих случаях [62]. Не исключается, что смещение баланса ВНС в сторону симпатического тонуса отражает у ребенка с расстройствами аутистического спектра использование дополнительных физиологических ресурсов, компенсирующих исходно недостаточный уровень внимания [4].

В то же время в ряде исследований атипичной вагальной активности при предъявлении социальных стимулов не было выявлено [64, 68, 70]. В целом, вероятно, необходимо с осторожностью относиться к интерпретации адаптивности парасимпатических реакций на социально окрашенное стимулирование, поскольку значимость социальных стимулов для детей с аутизмом может быть совершенно иной, чем для нормально развивающихся детей [4].

Кроме того, характер парасимпатической реакции зависит от индивидуальных особенностей ребенка с аутизмом и от особенностей стрессорного задания. Например, A. Kushki и коллеги обследовали 40 детей с РАС в возрасте от 8 до 18 лет на предмет оценки у них вегетативной регуляции, использовав в виде индекса вагальных влияний такой показатель, как RSA. В качестве группы сравнения по аналогичному протоколу были обследованы 34 здоровых ребенка. Детям предъявляли пять различных заданий, в частности, задание на выявление так называемой «социальной тревожности» (за две минуты требовалось подготовить 3-минутное выступление перед публикой на любую тему, по выбору ребенка) и задание на выявление так называемой «социальной когниции» (ребенку предъявляли набор из 28 фотографий верхней половины лица человека и по выражению глаз на фотографии просили выбрать то слово из четырех предъявленных, которое наиболее точно выражало бы то, о чем думал или что чувствовал человек на фотографии). У детей с РАС, в отличие от здоровых детей, было выявлено значительное повышение исходной ЧСС, существенное снижение вегетативной реактивности («притупленный ответ») в ответ на задания, сопряженные с «социальной тревожностью» и повышение реактивности RSA при выполнении задания на «социальную когницию» [4] [Kushki 2014]. Авторы обращают внимание на селективную гипер- либо ареактивность при выполнении задания различного содержания.

В ряде работ у детей с РАС обнаружены также значимые корреляции между показателями ВСР и клиническими/социальными проявлениями аутизма. Например, снижение показателя RSA в состоянии покоя, согласно результатам нескольких исследований, ассоциировалось с более низкими социальными навыками и поведенческими нарушениями [57, 62], задержкой речевого развития [71, 72], когнитивным отставанием [71]. Продемонстрировано, что снижение вагусной активности при РАС, оцениваемой по показателю PSA в состоянии покоя, было сопряжено с более выраженными социальными, эмоциональными, речевыми затруднениями [52, 56, 57, 72]; и наоборот, дети с аутизмом, имевшие более высокую RSA, отличались более высоким уровнем когнитивных функций и социализации [72]. Показано также, что атипичная вагальная активность во время выполнения стрессорных заданий также коррелировала с социальными исходами. Дети с аутизмом, демонстрировавшие более высокий тонус вагуса при выполнении заданий, отличались лучшей способностью к коммуникации [64, 70].

В целом, несмотря на неоднородность результатов, основная часть исследований доказывает, что у детей с РАС имеется снижение базового парасимпатического тонуса, повышение активности симпатического отдела либо нарушение баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС, неадекватная реакция на стрессовые стимулы [1].

Однако практически во всех исследованиях можно обнаружить ограничения, не позволяющие говорить об однозначности результатов и проводить обобщения. К числу таких ограничений относятся [4]: малые объемы выборок и недостаточная мощность статистических тестов, используемых для обработки результатов; большие вариации возраста обследуемых детей (известно, что активность вагуса в норме увеличивается по мере взросления ребенка); различия в степени выраженности аутистических расстройств; проведение исследований в лабораторных условиях, что само по себе является для ребенка мощным стрессорным фактором и значительно влияет на вегетативные показатели; сопутствующая медикаментозная терапия некоторых обследуемых; гендерный эффект (в большинстве исследований преобладают мальчики).

**Природа вегетативной дисрегуляции при аутизме**

Несмотря на то, что вегетативная дисрегуляция рассматривается в последнее время как один из признаков РАС, ее природа остается во многом неизвестной [4, 10]. Не исключено, что выявляемые при анализе ВСР изменения отражают высокий уровень тревоги, характерный для детей с аутизмом [10]. Однако нельзя исключить, что и вегетативная дисрегуляция, и тревога, и характерные проявления аутизма имеют единые патогенетические механизмы и что в основе всех названных явлений лежит дисфункция тех структур и связей центральной нервной системы, которые в норме обеспечивают взаимосвязь физиологических и поведенческих реакций, адаптивное использование психофизиологических ресурсов в целях регуляции социального функционирования [4]. Для объяснения биопсихосоциальных связей предложено несколько моделей – модель Центральной Вегетативной Сети (Central Autonomic Networ kmodel) [73], модель Нейровисцеральной интеграции (Neurovisceral Integration model) [41], а также уже упоминавшаяся выше поливагальная модель [49]. При этом некоторые авторы полагают, что вагальный контроль сердечного ритма может служить показателем гибкости нейровисцеральной интеграции, а нарушенный вагальный тонус – маркером системного дисбаланса, который, в свою очередь, приводит к снижению адаптивного ответа на воздействия окружающей среды [74].

Интересно, что такие характерные для аутизма проявления, как двигательные стереотипии и самоповреждающее поведение, уже давно рассматривались некоторыми исследователями с позиций восстановления нарушенного физиологического состояния: абберратные движения и действия, возможно, могут способствовать восполнению дефицита внешних стимулов либо, наоборот, блокировать излишние внешние стимулы [75]. Исследования ЧСС и вагусного тонуса, проведенные в последние десятилетия, частично подтверждают эту гипотезу [65, 76, 77].

Выяснение взаимосвязи между ВСР и клиническими проявлениями некоторых форм психиатрической патологии (тревога, депрессия, посттравматические стрессовые расстройства, наркозависимость) позволило к настоящему времени разработать принципиально новый подход к терапии этих состояний, основанный на применении регуляции ВСР путем обратной биологической связи; этот метод признан безопасным и достаточно эффективным [78, 79, 80, 81, 82]. Вероятно, аналогичный подход может оказаться эффективным и при терапии РАС.

**Заключение**

Изучение вегетативной регуляции жизнедеятельности у детей с РАС является важным направлением научных исследований, поскольку позволяет выявить биологические основы развития характерных социальных и эмоциональных проявлений аутизма, выделить различные эндофенотипы и разработать принципиально новые пути терапии аутистических расстройств [4, 9]. Оптимальным способом изучения вегетативной сферы, в силу своей неинвазивности и информативности, является исследование вариабельности сердечного ритма. Данные научных изысканий демонстрируют наличие хронического вегетативного дисбаланса у детей с РАС как в состоянии покоя, так и при стрессорных нагрузках, подтверждая связь между нейробиологической дисрегуляцией и характерным фенотипом аутистических расстройств. Однако в силу разнородности опубликованных результатов сделать конкретные выводы об особенностях взаимосвязи вегетативной дисфункции и ключевых проявлений аутизма у детей с РАС в настоящее время не представляется возможным. Для получения достоверных и воспроизводимых результатов необходима разработка стандартных протоколов исследования ВСР у детей с аутизмом, достаточные по размеру выборки, продленные по времени наблюдения, а также сопоставление результатов исследования ВСР с показателями других регуляторных систем организма (эндокринной, иммунной) [4]. Выяснение нейробиологических механизмов развития РАС и использование ВСР в качестве биомаркера различных эндофенотипов аутизма в перспективе дает возможность разрабатывать принципиально новые пути лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Bujnakova I., Ondrejka I., Mestanik M. et al. Autism Spectrum Disorder Is Associated With Autonomic Underarousal. Physiol. Res. 2016. Vol. 65 (5). P. 673-682.

**2.** Benevides T.W., Lane S.J. A review of cardiac autonomic measures: considerations for examination of physiological response in children with autism spectrum disorder. J. Autism Dev. Disord. 2015. Vol. 45 (2). P. 560-575.

**3.** Robertson D., Biaggioni I., Burnstock G. et al. Primer on the autonomic nervous system. 3rd Edition. Elsevier Academic Press. 2012.

**4.** Klusek J., Roberts J.E., Losh M. Cardiac Autonomic Regulation in Autism and Fragile X Syndrome: A Review. Psychological Bulletin. 2014. Vol. 141 (1). P. 141-175.

**5.** Thayer J.F., Lane R.D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. Biological Psychology. 2007. Vol. 74. P. 224-242.

**6.** Rash J.A., Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. Attention Deficit and Hyperactivity Disorders. 2012. Vol. 4. P. 167-177.

**7.** Marshall P.J., Fox N.A. The development of social engagement: Neurobiological perspectives. New York: Oxford University Press. 2006.

**8.** Porges S.W. The vagus: A mediator of behavioral and visceral features associated with autism. The Neurobiology of Autism. Baltimore, MD: John Hopkins University Press. 2004. P. 65-78.

**9.** Di Palma S., Tonacci A., Narzisi A. et al. Monitoring of autonomic response to sociocognitive tasks during treatment in children with Autism Spectrum Disorders by wearable technologies: A feasibility study. Comput. Biol. Med. 2016. Vol. 85. P. 143-152.

**10.** Panju S., Brian J., Dupuis A. et al. Atypical sympathetic arousal in children with autism spectrum disorder and its association with anxiety symptomatology. Mol. Autism. 2015. Vol. 6. P. 64.

**11.** Симашкова Н.В., Макушкин Е. В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015.

*Simashkova N.V., Makushin E.V. Rasstrojstva autisticheskogo spectra: diagnostika, lechenie, nabludenie. Klinicheskie rekomendacii (protocol lechenija). 2015.*

**12.** American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition [DSM-5]. Arlington: American Psychiatric Association. 2013.

**13.** Hobson R.P. Autism and emotion. In: Handbook of autism and pervasive developmental disorders, fourth edition. 2014.

**14.** Nuske H.J., Vivanti G., Dissanayake C. Are emotion impairments unique to, universal, or specific in autism spectrum disorder? A comprehensive review. Cogn. Emot. 2013. Vol. 27 (6). P. 1042-1061.

**15.** Weisman O., Zagoory-Sharon O., Feldman R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 72. P. 982-989.

**16.** Taylor J.L., Corbett B.A. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. Psychoneuroendocrinology. Vol. 49. P. 207-228.

**17.** Tordjman S., Davlantis K.S., Georgieff N. et al. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutic perspectives. Front. Pediatr. Vol. 23 (3). P. 1.

**18.** Cheshire W.P. Highlights in clinical autonomic neuroscience: new insights into autonomic dysfunction in autism. Auton. Neurosci. 2012. Vol. 171 (1). P. 4-7.

**19.** Task Force of The European Society of Cardiology and The North AmericanSociety of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal. 1996. Vol. 17. P. 354-381.

**20.** Quintana D.S., Alvares G.A., Heathers J.A.J. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. Transl. Psychiatry. 2016. Vol. 6.

**21.** Dreifus L.S., Agarwal J.B., Botvinick E.H. et al.. Heart rate variability for risk stratificationof life-threatening arrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22. P. 948–950.

**22.** Pomeranz M., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am. J. Physiol. 1985. Vol. 248. P. 151-153.

**23.** Pagani M., Lombardi F,. Guzzetti S. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ. Res. 1986. Vol. 59. P. 178-193.

**24.** Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991. Vol. 84. P. 1482-1492.

**25.** Kamath M.V., Fallen E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Crit. Revs. Biomed. Eng. 1993. Vol. 21. P. 245-311.

**26.** Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. P. 1139-1148.

**27.** Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation:a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. Science 1981. Vol. 213. P. 220-222.

**28.** Kushki A., Brian J., Dupuis A., Anagnostou E. Functional autonomic nervous system profile in children with autism spectrum disorder. Mol. Autism. 2014. Vol. 5. P. 39.

**29.** Porges S.W. The polyvagal perspective. Biological Psychology. 2007. Vol. 74. P. 116-143.

**30.** Lewis G.F., Furman S.A., McCool M.F., Porges S.W. Statistical strategies to quantify respiratory sinus arrhythmia: Are commonly used metrics equivalent? Biological Psychiatry. 2012. Vol. 89. P. 349-364.

**31.** Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability – What they really mean and what we really measure. Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72. P. 821-822.

**32.** Park G., Thayer J.F. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulate stop-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. Front. Psychol. 2014. Vol. 5. 278 p.

**33.** Scott B.G., Weems C.F. Resting vagal tone and vagal response to stress: associations with anxiety, aggression, and perceived anxiety control among youths. Psychophysiology. Vol. 51. P. 718-727.

**34.** Hufnagel C., Chambres P., Bertrand P.R., Dutheil F. The Need for Objective Measures of Stress in Autism. Frontiers in Psychology. 2017. Vol. 8. 64 p.

**35.** Dutheil F., Chambres P., Hufnagel C. et al. 'Do Well B.': Design Of WELL Being monitoring systems. A study protocol for the application in autism. BMJ Open. 2015. Vol. 5 (2).

**36.** Boudet G., Walther G., Courteix D. et al. Paradoxical dissociation between heart rate and heart rate variability following different modalities of exercise in individuals with metabolic syndrome:The RESOLVE study. Eur. J. Prevent. Cardiol. 2017. Vol. 24. P. 281-296.

**37.** Chalmers J., Quintana D.S., Abbott M.J., Kemp A.H. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. Front. Psychiatry 2014. Vol. 5. 80 p.

**38.** Kemp A.H., Quintana D.S., Gray M.A. et al. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 1067-1074.

**39.** Alvares G.A., Quintana D.S., Hickie I.B., Guastella A.J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications:a systematic review and meta-analysis. J. Psychiatry Neurosci. 2016. Vol. 41. P. 89-104.

**40.** Cuthbert B.N., Insel T.R.. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RdoC. BMC Med. 2013. Vol. 11. 126 p.

**41.** Thayer J.F., Lane R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. J. Affect. Disord. 2000. Vol. 61. P. 201-216.

**42.** Van Steensel F.J., Bugels S.M., Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. Clin. Child. Fam. Psychol. Rev. 2011. Vol. 14 (3). P. 302-317.

**43.** Schumann C.M., Hamstra J., Goodlin-Jones B.L. et al. The amygdala isenlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. J. Neurosci. 2004. Vol. 24 (28). P. 6392-6401.

**44.** Murphy C.M., Deeley Q., Daly E. et al. Anatomy and aging of theamygdala and hippocampus in autism spectrum disorder: an in vivo magnetic resonance imaging study of Asperger syndrome. Autism Res. 2012. Vol. 5 (1). P. 3-12.

**45.** Nordahl C.W., Scholz R., Yang X. et al. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. Arch. Gen. Psychiatry. 2012. Vol. 69 (1). P. 53-61.

**46.** Anagnostou E., Taylor M.J. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. Mol. Autism. 2011. Vol. 2 (1). 4 p.

**47.** Uddin L.Q., Menon V. The anterior insula in autism: under-connected and under-examined. Neurosci. Biobehav. Rev. 2009. Vol. 33 (8). P. 1198-1203.

**48.** Ebisch S.J., Gallese V., Willems R.M. et al. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. Human Brain Mapp. 2011. Vol. 32 (7). P. 1013-1028.

**49.** Porges S.W. The polyvagal theory: Phylogenetic substrates of a social nervous system. International Journal of Psychophysiology. 2001. Vol. 42. P. 123-146.

**50.** Porges S.W. The polyvagal theory: Phylogenetic contributions to social behavior. Physiology & Behavior. 2003. Vol. 79. P. 503-513.

**51.** Porges S.W., Furman S.A. The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: A polyvagal perspective. Infant and Child Development. 2011. Vol. 20. P. 106-118.

**52.** Porges S.W., Macellaio M., Stanfill S.D. et al. Respiratory sinus arrhythmia and auditory processing in autism: Modifiable deficits of an integrated social engagement system. Int. J. Psychophysiol. 2013. Vol. 88 (3). P. 261-270.

**53.** Ming X., Patel R., Kang V. et al. Respiratory and autonomic dysfunction in children with autism spectrum disorders. Brain Dev. 2016. Vol. 38. P. 225-232.

**54.** Kushki A., Drumm E., Mobarak M.P. et al. Investigating the autonomic nervous system response to anxiety in children with autism spectrum disorders. PLoS one. 2013. Vol. 8 (4). 59730 p.

**55.** Ming X., Julu P.O.O., Brimacombe M. et al. Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. Brain Dev. 2005. Vol. 27 (7). P. 509-516.

**56.** Bal E., Harden E., Lamb D. et al. Emotion recognition in children with autism spectrum disorders Relations to eye gaze and autonomic state. J. Autism Dev. Disord. 2010. Vol. 40 (3). P. 358-370.

**57.** Neuhaus E., Bernier R., Beauchaine T.P. Brief report: social skills, internalizing and externalizing symptoms, and respiratory sinusarrhythmia in autism. J. Autism Dev. Disord. 2014. Vol. 44 (3). P. 730-737.

**58.** Jansen L., Gispen-De Wied C.C., Van Der Gaag R.J., Van Engeland H: Differentiation between autism andmultiple complexdevelopmental disorder in response to psychosocial stress. Neuropsychopharmacology. 2003. Vol. 28 (3). P. 582-590.

**59.** Jansen L.M.C., Gispen-de Wied C.C., Wiegant V.M. et al. Autonomic and neuroendocrine responses to psychosocial stressor in adults with autistic spectrum disorder. J. Autism Dev. Disord. 2006. Vol. 36 (7). P. 891-899.

**60.** Smeekens I., Didden R., Verhoeven E.W.M. Exploring the relationship of autonomic and endocrine activity with social functioning in adults with autism spectrum disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2013. Vol. 45 (20). P. 495-505.

**61.** Guy L., Souders M., Bradstreet L. et al. Brief report: Emotion regulation and respiratory sinus arrhythmia in autism spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2014. Vol. 44 (10). P. 2614-2620.

**62.** Van Hecke A.V., Lebow J., Elgiz B. et al. Electroencephalogram and heart rate regulation to familiar and unfamiliar people in children with autism spectrum disorders. Child Development. 2009. Vol. 80. P. 1118-1133.

**63.** Althaus M., Mulder L.J.M., Mulder G. et al. Cardiac adaptivity to attention-demanding tasks in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). Biological Psychiatry. 1999. Vol. 46. P. 799-809.

**64.** Klusek J., Martin G.E., Losh M. Physiological arousal in autism and fragile X syndrome: Group comparisons and links with pragmatic language. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities. 2013. Vol. 118. P. 475-495.

**65.** Levine T.P., Sheinkopf S.J., Pescosolido M. et al. Physiologic arousal to social stress in children with autism spectrum disorders: A pilot study. Research in Autism Spectrum Disorders. 2012. Vol. 6. P. 177-183.

**66.** Sheinkopf S.J., Neal-Beevers A.R., Levine T.P. et al. Parasympathetic response profiles related to social functioning in young children with autistic disorder. Autism Research and Treatment. 2013. Vol. 2013. P. 1-7.

**67.** Bink M., Popma A., Bongers I. et al. Cardiac reactivity and stimulant use in adolescents with autism spectrum disorders with comorbid ADHD Versus ADHD. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2015. Vol. 45 (2). P. 481-494.

**68.** Hollocks M.J., Howlin P., Papadopoulos A.S. et al. Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety. Psychoneuroendocrinology. 2014. Vol. 46. P. 32-45.

**69.** Daluwatte C., Miles J.H., Christ S.E. et al. Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2013. Vol. 43. P. 1910-1925.

**70.** Watson L., Roberts J., Baranek G. et al. Behavioral and physiological responses to child-directed speech of children with autism spectrum disorders

or typical development. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2012. Vol. 42. P. 1616-1629.

**71.** Patriquin M.A., Scarpa A., Friedman B.H., Porges S.W. Respiratory sinus arrhythmia: amarker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. Dev. Psychobiol. 2013. Vol. 55 (2). P. 101-112.

**72.** Patriquin M.A., Lorenzi J., Scarpa A. Relationship between respiratory sinus arrhythmia, heart period, and caregiver-reported languageand cognitive delays in children with autism spectrum disorders. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2013. Vol. 38 (3). P. 203-207.

**73.** Benarroch E.E. The Central Autonomic Network: Functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo. Clinic Proceedings. 1993. Vol. 68. P. 988-1001.

**74.** Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2012. Vol. 36. P. 747-756.

**75.** Edelson S.M. Implications of sensory stimulation in self-destructive behavior. American Journal of Mental Deficiency. 1984. Vol. 89. P. 140-145.

**76.** Willemsen-Swinkels S.H., Buitelaar J.K., Dekker M., van Engeland H. Subtyping stereotypic behavior in children: The association between stereotypic behavior, mood, and heart rate. Journal Autism and Developmental Disorders. 1998. Vol. 28 (6). P. 547-557.

**77.** Hoch J., Symons F., Sng S.. Sequential analysis of autonomic arousal and self-injurious behavior. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities. 2013. Vol. 118. P. 435-446.

**78.** Karavidas M.K., Lehrer P.M., Vaschillo E. et al. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2007. Vol. 32. P. 19-30.

**79.** Wells R., Outhred T., Heathers J.A. et al. Matter over mind: a randomised-controlled trial of single-session biofeedback training on performance anxiety and heart rate variability in musicians. PLoS One. 2012. Vol. 7 (10).

**80.** Tan G., Dao T.K., Farmer L. et al. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2011. Vol. 36. P. 27-35.

**81.** Eddie D., Kim C., Lehrer P. et al. A pilot study of brief heart rate variability biofeedback to reduce craving in young adult men receiving inpatient treatment for substance use disorders. Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2014. Vol. 39 (3-4). P. 181-192.

**82.** Beckham A.J., Greene T.B., Meltzer-Brody S. A pilot study of heart rate variabilitybiofeedback therapy in the treatment of perinatal depression on a specializedperinatal psychiatry inpatient unit. ArchWomensMentHealth. 2013. Vol. 16. P. 59-65.

УДК: 616.832-002-053.5-074

Код специальности ВАК: 14.01.11

# КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

**Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, З.С. Таукенова, А.И. Нестеров, А.А. Корнилова, П.Е. Соков,**
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

***Корнилова Людмила Евгеньевна*** *– e-mail: Lekornilova@mail.ru*

Дата поступления
14.06.2017

Были обследованы 102 призывника на военную службу с энцефалопатиями. Группу сравнения составили здоровые мужчины аналогичного возраста (n=52). Болевой синдром оценивался при помощи визуально-аналоговой шкалы. Когнитивные функции оценивались при помощи теста «Батарея лобной дисфункции». Психологический профиль пациентов исследовался при помощи Стандартизированного многофакторного метода исследования личности. Выявлено, что наибольшие отклонения когнитивных функций и нейропсихологического статуса выявляются у призывников, перенесших внутричерепную травму в подростковом возрасте.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, нейропсихологический статус, посттравматическая энцефалопатия, юноши призывного возраста.

102 army conscripts with post-traumatic encephalopathy were examined. Control group included 52 healthy individuals of similar age and gender. The pain syndrome was assessed with the usage of visual analogue scale. Cognitive profile was analyzed with Frontal Assessment Batter. Psychological profile of patients was examined with Standardized Multifactorial method of Studying Personality (SMSP). It was found that the biggest disorders in psychological status were revealed in army conscripts who endured intracranial trauma in adolescence.

**Key words:** cognitive disorders, post-traumatic encephalopathy, army conscripts, neuropsychological status.

Одной из наиболее важных задач государства является обороноспособность страны, которая тесно взаимосвязана со здоровьем детей и подростков как потенциальных защитников Родины. Ухудшение физического здоровья детей и подростков в настоящее время носит постоянный характер, поэтому, по мнению многих авторов, угроза национальной безопасности становится все более реальной [1, 2, 3].

Энцефалопатии лиц молодого возраста являются важной проблемой, актуальность которой определяется медицинскими и социальными факторами, прежде всего, высокой частотой данной патологии [2]. До 50% молодых людей имеют в анамнезе разнообразные внутричерепные травмы. Около 30% имеют резидуальные церебральные проявления [4], которые клинически проявляются когнитивными, нейропсихологическими, вегетативными, двигательными и другими синдромами, для обозначения которых используется термин «энцефалопатия». Диагностика резидуальных посттравматических состояний у подростков является важным и ответственным моментом, так как необходима для своевременного проведения адекватного лечения и реабилитации, что приведет к повышению показателя годности к военной службе и снижению количества призывников непригодных и ограниченно пригодных к военной службе.

**Цель исследования:** изучить клинико-неврологические и нейропсихологические особенности юношей призывного возраста с перинатальным резидуально-органическим поражением головного мозга, посттравматической энцефалопатией и смешанной (перинатальной и посттравматической) энцефалопатией.

**Материал и методы**

Обследованы 154 призывника в возрасте от 18 до 27 лет, средний возраст составил 19,4±2,1 года. Тридцать юношей имели в анамнезе перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга легкой и средней степени тяжести, 36 человек – сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени, 36 человек имели в анамнезе как перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга легкой и средней степени тяжести, так и сотрясение или ушиб головного мозга легкой степени. 52 призывника, годных к службе в вооруженных силах (категория А), составили группу сравнения.

Всем призывникам были проведены детальный сбор анамнеза, клинический, алгический, нейропсихологический методы исследования. Диагноз энцефалопатии подтверждался путем магнитно-резонансной томографии. Клинический метод включал в себя исследование неврологического и соматического статуса. Количественная и качественная оценка болевого синдрома производилась с применением 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Когнитивные функции оценивались при помощи «батареи лобных тестов». Психологический профиль исследовался при помощи Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) [5, 6].

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SpSS 16.0. Для исследования данных с нормальным распределением были использованы тесты: t-критерий (Стьюдента), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для исследования данных с распределением, отличным от нормального, были использованы следующие тесты: U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Хи-квадрат. Для поправки на множественные сравнения применена процедура Холма.

**Результаты исследования**

При осмотре юноши основных групп предъявляли жалобы на постоянные головные боли, боли в шее, усиливающиеся при статических нагрузках. Чаще всего головная боль характеризовалась такими словами, как «давящая», «сжимающая», «боль-страдание». Отмечалось, что боль обессиливает, вызывает чувство тревоги, угнетает, реже характеризовалась, как «тянущая», «ноющая». Более чем у одной трети призывников она оценивалась как умеренная и у половины пациентов как сильная.

В неврологическом статусе наиболее часто встречались, легкая недостаточность иннервации краниальной мускулатуры, вегетативные расстройства, неустойчивость в п. Ромберга и пирамидная недостаточность в виде асимметрии сухожильных рефлексов и наличия патологических знаков.

Интенсивность головной боли по ВАШ в группе призывников с резидуальной энцефалопатией составляла 4,6±0,5 балла, не отличалась от интенсивности головной боли при смешанной энцефалопатии, которая составляла 5,3±0,3 балла (p=0,1) и была достоверно ниже интенсивности головной боли призывников с посттравматической энцефалопатией (p=0,05), которая составляла 7,1±0,3 балла.

Данные шкал «батарея лобной дисфункции», таблиц Шульте, опросника MMPI представлены в таблице.

Значения показателей функции лобных долей, отвечающих за программирование и контроль деятельности, у призывников с энцефалопатиями были ниже, чем значения этих показателей у здоровых лиц (p=0,05), также у них отмечался более низкий уровень концентрации внимания (p=0,05). Призывники с энцефалопатиями были

**ТАБЛИЦА.**

***Распространенность соматической патологии среди подростков, обучавшихся в различных учебных заведениях***

| Название шкалы | Здоровые, n=52, M±SD | Резидуальная энцефалопатия, n=30, M±SD | Посттравматическая энцефалопатия, n=36, M±SD | Смешанная энцефалопатия, n=36, M±SD |
|---|---|---|---|---|
| Батарея лобной дисфункции, балл | 18,0±0,0* | 16,9±0,9 | 16,9±1,3 | 16,2±1,2 |
| Время таблиц Шульте, секунды | 27,6±0,7* | 33,0±2,1 | 32,6±2,2 | 33,0±1,7 |
| Реактивная тревожность, балл | 24,1±12,1 | 27,3±10,5 | 28,9±10,5 | 25,3±10,0 |
| Личностная тревожность, балл | 34,8±9,4* | 42,1±9,3 | 42,3±8,5 | 39,2±10,2 |
| Шкала Лжи | 40,1±11,7* | 54,3±12,4 | 57,1±10,5** | 49,3±12,3*** |
| Шкала Достоверности | 48,5±14,4* | 54,1±11,3 | 63,8±16,5** | 51,9±17,8 |
| Шкала Коррекции | 53,7±11,7* | 52,4±10,7 | 56,4±7,9** | 49,1±11,9*** |
| Шкала Ипохондричности | 54,6±10,7* | 57,3±11,8 | 64,1±14,8** | 56,2±9,3 |
| Шкала Депрессивности | 44,2±11,0* | 52,0±17,4 | 56,1±15,9** | 49,1±15,3*** |
| Шкала Истеричности | 41,3±10,1* | 44,5±12,2 | 54,2±12,9** | 43,3±10,8 |
| Шкала Психопатичности | 36,0±8,7* | 42,3±11,5 | 48,1±15,5** | 38,3±11,4 |
| Шкала Параноияльности | 32,3±12,7* | 38,8±16,6 | 51,4±14,9** | 40,1±20,1 |
| Шкала Психастеничности | 57,5±10,1 | 59,7±10,2 | 62,6±11,3 | 56,8±10,2 |
| Шкала Шизоидности | 52,7±9,2* | 58,9±12,3 | 65,0±13,1** | 55,3±12,2 |

***Примечание:*** **p=0,05 в сравнении групп призывников с энцефалопатиями и здорового контроля, **p=0,05 в сравнении между типами энцефалопатий.*

более пассивны, труднее адаптировались к смене обстановки, были более неустойчивы в социальных конфликтах, более тревожны, чаще впадали в отчаянье, были склонны к неврологическим реакциям конверсионного типа и «уходу» в болезнь, более склонны к социальной дезадаптации, конфликтности, агрессивности, имели более высокий уровень личностной тревожности. При этом, наибольшие личностные изменения были выявлены у призывников с посттравматической энцефалопатией (p=0,05).

**Обсуждение**

Юноши призывного возраста, имеющие в анамнезе перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, последствия внутричерепной травмы легкой степени или их сочетание, несмотря на отсутствие очаговой неврологической симптоматики, имеют объективные клинические нарушения функции нервной системы в виде легких или умеренных когнитивных и нейропсихологических расстройств.

Наличие и степень выраженности когнитивных и нейропсихологических расстройств в неврологическом статусе призывника необходимо учитывать при проведении военно-врачебной экспертизы в период его подготовки к военной службе. Снижение интегративной функции лобных долей, нарушение программирования и контроля произвольной деятельности, снижение концентрации внимания и быстрая утомляемость, сочетающаяся с психоэмоциональной неустойчивостью, социальной дезадаптацией, могут привести к тому, что в войска будут направлены лица, имеющие нарушения функции нервной системы, что вызовет декомпенсацию их состояния в период военной службы.

Призывники с посттравматической энцефалопатией имеют наиболее выраженные когнитивные и нейропсихологические изменения и представляют собой потенциальный контингент для досрочной демобилизации по состоянию здоровья, а также совершения опасных деяний или суицидов в период военной службы.

Призывники с резидуальной и смешанной (резидуальной и посттравматической) энцефалопатией имеют когнитивный и психологический профиль, близкий к профилям здоровых лиц. Этот факт, по-видимому, связан с наличием государственной системы мультидисциплинарной ранней реабилитации детей, имеющих перинатальное поражение центральной нервной системы [7]. Активные длительные восстановительные мероприятия у ребенка, перенесшего перинатальное повреждение центральной нервной системы, наблюдение различными специалистами – педиатрами, логопедами, дефектологами, социальными педагогами, нейропсихологами и др., приводит не только к восстановлению утраченных функций и развитию новых навыков у ребенка [8], но и, в случае последующей травматизации в подростковом возрасте, к нивелированию патологического воздействия внутричерепной травмы на когнитивные и нейропсихологические нарушения. Создание системы ранней мультидисциплинарной реабилитации детей и подростков, перенесших внутричерепные травмы, позволит значительно улучшить их когнитивные и нейропсихологические показатели в период их подготовки к военной службе, улучшить прогноз для восстановления функции нервной системы, это снизит показатель непригодности (категории В и Д) к военной службе.

**ЛИТЕРАТУРА**


**1.** Ядчук В.Н., Клепиков А.Н., Работкин О.С., Пашковский Р.Д., Чернова Т.А. Медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе. Военно-медицинский журнал. 2003. № 6. С. 20-24.

*Jadchuk V.N., Klepikov A.N., Rabotkin O.S., Pashkovskij R.D., Chernova T.A. Medicinskoe obespechenie podgotovki grazhdan k voennoj sluzhbe. Voenno-medicinskij zhurnal. 2003. № 6. S. 20-24.*

**2.** Сохранение и укрепление здоровья школьников через формирование мотивации здорового образа жизни: информационно-методический сборник / под ред. Ю.В. Гоголева, М.Ф. Луканиной. Ярославль: Изд. ЯГТУ, 2005. 285 с.

*Sohranenie i ukreplenie zdorov'ja shkol'nikov cherez formirovanie motivacii zdorovogo obraza zhizni: informacionno-metodicheskij sbornik / pod red. Ju.V. Gogoleva, M.F. Lukaninoj. Jaroslavl': Izd. JaGTU, 2005. 285 s.*

**3.** Согияйнен, А.А. Здоровье молодёжи призывного возраста Российской Федерации в зеркале медико-социальных проблем подготовки к военной службе: мат-лы междунар. научно-практич. конф. «Дети, молодёжь и окружающая среда: здоровье, образование, экология». Алтай. 2012. С. 241-243.

*Sogijajnen, A.A. Zdorov'e molodjozhi prizyvnogo vozrasta Rossijskoj Federacii v zerkale mediko-social'nyh problem podgotovki k voennoj sluzhbe: mat-li mezhdunar. nauchno-praktich. konf. «Deti, molodjozh' i okruzhajushhaja sreda: zdorov'e, obrazovanie, jekologija». Altaj. 2012. S. 241-243.*

**4.** Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая нейротравматология и нейроортопедия: руководство. М.: ИД «Камерон», 2004.

*Sokov L.P., Sokov E.L., Sokov S.L. Klinicheskaya nejrotravmatologiya i nejroortopediya: rukovodstvo. M.: ID «Kameron», 2004.*

**5.** Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. Н.Н.: Издательство НижГМА, 2004.

*Grigor'eva V.N. Psikhosomaticheskie aspekty nejroreabilitatsii. Khronicheskie boli. N.N.: Izdatel'stvo NizhGMA, 2004.*

**6.** Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Соков Р.С. Особенности личностного профиля пациентов с хроническим болевым синдромом в спине и нижних конечностях. Медицинский альманах (Неврология). 2014. № 3 (33). С. 71-73.

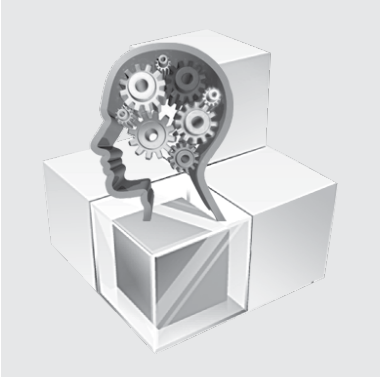
*Sokov E.L., Kornilova L.E., Sokov R.S. Osobennosti lichnostnogo profilja pacientov s hronicheskim bolevym sindromom v spine i nizhnih konechnostjah. Medicinskij al'manah (Nevrologija). 2014. № 3 (33). S. 71-73.*

**7.** Баранов А.А., Лапин Ю.Е. Принципы государственной политики по охране здоровья детей: мат-лы VIII конгресса педиатров России. М. 2003. С. 27.

*Baranov A.A., Lapin Ju.E. Principy gosudarstvennoj politiki po ohrane zdorov'ja detej: mat-ly VIII kongressa pediatrov Rossii. M. 2003. S. 27.*

**8.** Батышева Т.Т., Быкова, О.В., Виноградов, А.В. Детский церебральный паралич – современные представления (обзор литературы). Жизнь с ДЦП. Проблемы и решения. 2009. № 1. С. 35-36.

*Batysheva, T.T., Bykova, O.V., Vinogradov, A.V. Detskij cerebral'nyj paralich – sovremennye predstavlenija (obzor literatury). Zhizn' s DCP. Problemy i reshenija. 2009. № 1. S. 35-36.*



# ПСИХИАТРИЯ

УДК: 612.89-008.19-053.5

Код специальности ВАК: 14.01.06

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ СОМАТИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ

**Ю.Е. Катерная,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Катерная Юлия Евгеньевна*** *– e-mail: katernaya.yulia@gmail.com*

Дата поступления
30.06.2017

Данное исследование было проведено с целью изучения особенностей психического здоровья подростков, имеющих соматическую патологию. В исследовании приняли участие 1137 подростков в возрасте 10–18 лет, никогда ранее не обращавшихся за психиатрической и/или наркологической помощью. Соматическая патология была выявлена у 48,2% респондентов в общей выборке. Подростки с соматической патологией имели более высокий уровень непсихотических психических расстройств в сравнении со сверстниками. Факторами риска развития тревожных и депрессивных нарушений у респондентов данной группы являлись тяжелые соматические заболевания, требовавшие постоянного приема лекарственных препаратов или непосредственно угрожавшие жизни, а также неблагоприятные социальные условия.

**Ключевые слова:** подростки, психические нарушения, соматические нарушения, депрессия.

The present study was conducted to study the characteristics of mental health of adolescents with somatic pathology. 1137 teenagers, who never were earlier not asking for the mental health and/or narcological services, have participated in a research. Results have shown that somatic pathology has been revealed at 48,2% of respondents in the general selection. Adolescents with somatic pathology had a higher level of non-psychotic mental disorders in comparison with their peers. Risk factors for the development of anxiety and depressive disorders in respondents in this group were severe somatic illness requiring constant medication or immediately life-threatening, as well as adverse social conditions.

**Key words:** adolescents, mental disorders, somatic disorders, depression.

### Введение

Изучение современных литературных источников позволяет сделать вывод о высокой частоте коморбидности соматической и психической патологии в подростковом возрасте. По мнению некоторых авторов, до 50% жалоб, предъявляемых школьниками при обращении к педиатру, носят характер психосоматических и затрудняют диагностику и лечение основного соматического заболевания [1, 2, 3].

Результаты актуальных исследований показывают, что тяжелая, длительно текущая соматическая патология сопровождается развитием тревожных и депрессивных расстройств. До одной третьей всех подростков, имевших различных формы аллергических состояний, имеют симптомы тревожных нарушений [4, 5]. Высокий уровень этих расстройств наблюдается при более тяжелых видах соматической патологии, например, онкологических заболеваниях, гипертонической болезни [6, 7, 8].

Некоторые авторы подчеркивают, что хронические соматические заболевания могут являться непосредственной причиной для развития невротических расстройств во всех возрастных группах, в том числе в подростковом возрасте [9, 10, 11].

Высказывается мнение, что одним из факторов, оказывающих влияние на распространенность психических нарушений среди школьников, имеющих соматическую патологию, являются условия вынужденного ограничения в некоторых видах деятельности и социальных контактах в течение длительного времени вследствие проводимого лечения, госпитализаций и продолжительного приема лекарственных препаратов. Кроме того, условия гиперопеки, постоянного контроля, многочисленные ограничения и запреты, с точки зрения части авторов, могут способствовать созданию неблагоприятной психологической атмосферы вокруг подростка с хроническим соматическим заболеванием, что может способствовать развитию тревожных и фобических расстройств [12, 13].

Приведенные выше данные свидетельствуют об актуальности проблемы изучения психического здоровья подростков с хроническими соматическими заболеваниями.

**Целью данного исследования** было изучение особенностей психического здоровья подростков, имевших соматическую патологию.

**Материал и методы**

Данное исследование проводилось в форме анонимного анкетирования с использованием базисной карты для клинико-эпидемиологических этно-культуральных исследований, содержащей демографические и социальные данные о респонденте, клиническую часть с перечнем психопатологических симптомов, объединенных в синдромы согласно критериям МКБ-10 и DSM-IV, а также шкале RFL-40 «Шкала причин для жизни». Респонденты заполняли анкеты самостоятельно.

Участниками проведенного исследования являлись учащиеся школ города Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 10 до 18 лет, обучавшиеся в 7–11-х классах. В обследовании принимали участие только подростки, не имевшие психиатрического диагноза и никогда ранее не обращавшиеся за психиатрической/наркологической помощью.

Учитывая, что подавляющая часть респондентов на момент проведения анкетирования не достигла совершеннолетия, их родителями заполнялось добровольное письменное информированное согласие.

Всего в исследовании участвовали 1137 подростков в возрасте от 10 до 18 лет, проходивших обучение в 7–11-х классах. Лица женского пола составили 52,3% от всей выборки, мужского – 47,7%. Преимущественно в исследовании приняли участие подростки в возрасте 15 лет и старше (63,1%). Общую выборку составили 1064 респондента, обучавшихся в школах различного профиля, из них наибольшая часть (57,3%) была представлена учащимися общеобразовательных школ, меньшая – подростками из учебных заведений с углубленным изучением предметов гуманитарного (19%) или физико-математического профиля (17,2%).

Лица, проходившие обучение в специализированных учебных центрах, составили контрольную группу (n=73). Основной контингент данных учебных заведений имел значительное количество социальных проблем, а именно – низкий материальный статус, неблагоприятную семейную обстановку, употребление алкоголя и/или наркотических препаратов. Большая часть учащихся специализированных учебных центров была мало заинтересована в получении среднего образования и вследствие этого имела низкую успеваемость.

**Результаты и их обсуждение**

Респондентам, принявшим участие в исследовании, было предложено сообщить о наличии у них соматического заболевания, необходимости регулярных госпитализаций, приема лекарственных препаратов.

Всего 68,8% (n=732) подростков в общей выборке и 60,4% (n=44) в контрольной группе (специализированные учебные центры) заполнили пункт о наличии соматической патологии. Значительная часть школьников не смогла представить название заболевания в полной форме.

Только 17,5% (n=128) участников исследования, заполнивших графу о наличии соматической патологии, смогли представить формулировку диагноза, близкую к официально принятой в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Большую часть из них составили учащиеся женского пола в возрасте 16–18 лет (75,8%). Было выявлено, что чаще всего более точно знали свой диагноз подростки, систематически принимавшие лекарственные препараты или нуждавшиеся в регулярных госпитализациях.

Среди респондентов, указавших на наличие соматической патологии, 52,5% (n=384) сообщили формулировку диагноза, не соответствующую точно критериям «МКБ-10», но позволившую идентифицировать заболевание. В этой группе преобладали подростки 14–17 лет, без существенных половых отличий.

Остальные школьники (30% от заполнивших графу о соматической патологии, n=220) указали формулировку диагноза, не позволявшую точно определить заболевание. Среди них большую часть составили лица в возрасте 15 лет и младше, без существенных возрастных различий. Следует отметить, что около половины учащихся этой группы в возрасте 10–14 лет предъявили только неспецифические жалобы («иногда болит живот», «часто болит голова», «что-то с суставами»), отметив, что не знают даже приблизительного диагноза.

Таким образом, 70% школьников, сообщивших о наличии соматической патологии, представили необходимые данные для идентификации заболевания, что составило 48,2% (n=513) от числа респондентов в общей выборке и 42,5% (n=31) в контрольной группе. Только эти случаи в дальнейшем были подвергнуты статистическому анализу. Среди подростков этой группы 26,5% имели одно заболевание, 52,4% респондентов – два, 21,1% – три и более. Изучение половозрастного состава показало преобладание лиц женского пола в возрасте 14 лет и старше, школьники 10–14 лет составили 12,5%.

О необходимости употребления лекарственных препаратов сообщили 68,6% (n=373) школьников, имевших соматическую патологию. Из них большая часть указала на курсовой прием (75,6% от респондентов данной группы), значительно меньшее число подростков – на постоянный (18,2%), остальные – на спорадическое или редкое применении лекарственных препаратов. Среди принимаемых лекарственных средств преобладали таблетированные формы (85%), значительно реже – ингаляционные (11,3%), остальные указали на инфузионное введение лекарственных препаратов (3,7%). О необходимости регулярных госпитализаций сообщили 4,8% подростков этой группы.

Распространенность соматических заболеваний представлена в таблице 1. Приведенные данные показывают, что подростки, обучавшиеся в общеобразовательных учебных заведениях различного профиля, имели соматическую патологию с примерно равной частотой. Респонденты из контрольной группы чаще страдали от патологии нервной системы и частых простудных заболеваний ($p \leq 0,05$).

Нами была проанализирована частота развития психических нарушений среди подростков, имевших соматическую патологию. Было выявлено, что наиболее часто школьники с хроническими соматическими заболеваниями (таблица 2) страдали от тревожных и депрессивных расстройств ($p \leq 0,05$).

В дальнейшем проводился статистический анализ с целью изучения взаимосвязи частоты развития непсихотических психических нарушений и соматической патологии.

Было выявлено, что сам факт наличия хронических соматических заболеваний (вне зависимости от конкретного диагноза) не имел выраженной связи с распространенностью психических расстройств ($r \leq 0{,}299$ при $p \leq 0{,}05$). В то же время соматическая патология в подростковом возрасте способствовала развитию психологического дискомфорта, который проявлялся в появлении отдельных психопатологических симптомов, таких как «постоянное чувство тревоги», «трудности концентрации внимания», «нарушения сна».

При изучении причин, способствующих развитию непсихотических психических расстройств, были выявлены три основные группы риска.

Первую группу составили подростки, имевшие соматическую патологию в форме, которая требовала постоянного приема лекарственных препаратов или частых госпитализаций: они чаще страдали от генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства и специфической фобии (таблица 2). Проведенный статистический анализ выявил наличие выраженной связи между этими нарушениями и тяжелым соматическим заболеванием (вне зависимости от формы конкретной патологии), требовавшим постоянного приема лекарственных препаратов или частых госпитализаций ($r \geq 0{,}299$, $p \leq 0{,}05$).

При изучении половозрастного состава респондентов данной группы было обнаружено, что среди лиц с генерализованным тревожным расстройством и паническим расстройством преобладали подростки в возрасте до 16 лет, без существенных половых различий. Специфическую фобию чаще имели девушки более старшего возраста (16–18 лет).

Вторую группу риска составили подростки с соматическими заболеваниями, проявления которых непосредственно угрожали жизни: анафилактический шок и отек Квинке, гипертонические кризы, желудочные кровотечения вследствие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и прочее. Школьники с данной патологией чаще страдали от тревожных и депрессивных расстройств (таблица 2), чем их сверстники ($p \leq 0{,}05$). Было обнаружено, что наличие угрожающих жизни состояний коррелировало с развитием депрессии, генерализованного тревожного

**ТАБЛИЦА 1.**

***Распространенность соматической патологии среди подростков, обучавшихся в различных учебных заведениях***

| Соматические заболевания | Общеобразовательные школы | Учебные заведения с углубленным изучением предметов гуманитарного цикла | Учебные заведения с углубленным изучением предметов физико-математического цикла | Контрольная группа (специализированный учебный центр) |
|---|---|---|---|---|
| Гипертоническая болезнь | 1,5% | 0% | 0% | 0,5% |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | 1,1% | 0% | 3,1% | 2,6% |
| Хронический гастрит и гастродуоденит | 14,4% | 5,6% | 9,2% | 7,7% |
| Бронхиальная астма | 2,9% | 3,2% | 3,6% | 0% |
| Сахарный диабет | 0,6% | 2,8% | 0,0% | 0,8% |
| Заболевания кожи | 2,6% | 0% | 0% | 1,5% |
| Частые простудные заболевания (чаще четырех раз за год) | 16,6% | 17,6% | 12,8% | 18,8% |
| Вегето-сосудистая дистония | 7,5% | 7,9% | 9,7% | 2,5% |
| Аллергические состояния | 16,4% | 14,8% | 16,8% | 11,5% |
| Неврологические заболевания | 9,8% | 4,2% | 9,2% | 15,1% |
| Другие соматические заболевания | 6,9% | 6,9% | 9,7% | 5,1% |

**ТАБЛИЦА 2.**

***Частота развития психических расстройств среди подростков, имевших соматическую патологию***

| Психическое расстройство | Подростки, постоянно принимавшие лекарственные препараты (первая группа риска) | Подростки с соматическими заболеваниями в форме, непосредственно угрожавшими жизни (вторая группа риска) | Сочетание первой и второй групп риска | Общая выборка |
|---|---|---|---|---|
| Депрессивный синдром | 15,2% (C=0,202, p=0,03020) | 18,5% (C=0,306, p=0,0012) | 16,5% (C=0,312, p=0,0110) | 14,07% |
| Генерализованное тревожное расстройство | 15,4% (C=0,355, p=0,02210) | 16,5% (C=0,385, P=0,0011) | 16,2% (C=0,402, p=0,0014) | 10,6% |
| Паническое расстройство | 15,2% (C=0,352, p=0,01051) | 16,2% (C=0,402, p=0,0221) | 16,5% (C=0,412, p=0,00012) | 9,4% |
| Социальная фобия | 4,2% (C=0,256, p=0,01550) | 6,5% (C=0,370, p=0,0010) | 8,2% (C=0,440, p=0,0001) | 3,3% |
| Специфическая фобия | 16,8% (C=0,390, p=0,0012) | 14,8% (C=0,402, p=0,0201) | 20,1% (C=0,432, p=0,0420) | 9,0% |
| Посттравматическое стрессовое расстройство | 8,5% (C=0,195, p0,0400) | 17,5% (C=0,305, p=0,0242) | 16,5% (C=0,350, p=0,0202) | 9,2% |

расстройства, панического расстройства, социофобии, посттравматического стрессового расстройства и специфической фобии (p≤0,05).

При изучении особенностей клинической картины диагностированных психических нарушений выявлялась тесная взаимосвязь переживаний пациентов и имевшихся у них соматических заболеваний. Так, среди подростков, отметивших наличие специфической фобии, преобладало указание на кровь, медицинские препараты и медицинские учреждения как причины, вызывающие выраженный и устойчивый страх и избегающее поведение. Навязчивые воспоминания, составляющие один из обязательных симптомов при посттравматическом стрессовом расстройстве, были связаны с пережитым угрожавшим жизни состоянием вследствие соматического заболевания (например, анафилактическим шоком при аллергии или тяжелым кровотечением вследствие язвенной болезни желудка). Приведенные данные свидетельствуют о достоверности полученных результатов, о взаимосвязи выявленной соматической патологии и тревожных расстройств.

При сочетании двух факторов риска (необходимость приема лекарственных препаратов и наличие угрожающих жизни проявлений соматической патологии) наблюдалось увеличение частоты развития тревожных нарушений у респондентов. Были выявлены значительно более высокие показатели фобических расстройств, в первую очередь – специфической фобии и, в меньшей степени, социальной фобии. Основной контингент данной группы составили подростки, которые нуждались в регулярных госпитализациях (таблица 2).

Третью группу риска составили респонденты, которые находились в неблагоприятных социальных условиях. Был выявлен ряд факторов, которые негативно сказывались на психическом состоянии подростков, имевших соматическую патологию: неблагополучная семейная обстановка, низкий материальный уровень, употребление алкоголя и/или наркотических препаратов членами семьи, отсутствие общения со сверстниками.

Таблица 3 показывает частоту развития психических расстройств среди школьников, имевших хронические соматические заболевания и находившихся в неблагоприятных социальных условиях. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что конфликтные и формальные отношения с родителями способствовали развитию тревожных нарушений среди этой группы. В этом случае наблюдалось увеличение распространенности генерализованного тревожного расстройства и, в меньше степени, социальной фобии. Кроме того, было выявлено, что в данной ситуации подростки чаще указывали (в сравнении с учащимися, не имевшими соматической патологии) на отдельные субъективные симптомы легких когнитивных расстройств, таких как утомляемость, трудности сосредоточения и усвоения новой информации, легкое нарушение памяти (p≤0,05).

При низком материальном уровне в семье, самостоятельно определяемом как «ниже среднего» или «значительно ниже среднего», наличие тяжелой соматической патологии приводило к более высокому уровню депрессивного и генерализованного тревожного расстройства у школьников с соматической патологией в сравнении с их сверстниками (таблица 3). Более высокие показатели наблюдались в том случае, если подросток воспитывался в неполной семье (матерью или бабушкой) и не имел материальной поддержки от второго родителя. Наибольшая частота генерализованного тревожного расстройства и депрессии наблюдалась среди тех респондентов, чей единственный родитель, осуществлявший воспитание и содержание подростка, имел тяжелую хроническую патологию.

Отрицательное значение для психического состояния подростка, имевшего хроническое соматическое заболевание, имело употребление родителями алкоголя и/или наркотических препаратов (таблица 3). В этом случае наблюдалось увеличение частоты развития генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства (p≤0,05).

Еще одним фактором риска для развития непсихотических психических нарушений среди респондентов с соматической патологией являлось существенное ограничение общения со сверстниками (таблица 3). Подростки, не имевшие отношений со сверстниками, или конфликтовавшие с ними, имели более высокий уровень депрессивного расстройства, социофобии, генерализованного тревожного расстройства в сравнении со сверстниками (p≤0,05).

Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что в изолированном виде хроническое соматическое заболевание не являлось определяющим фактором для развития психических нарушений.

Однако наличие более тяжелых соматических состояний, требовавших приема лекарственных препаратов или несших

**ТАБЛИЦА 3.**

***Частота развития психических расстройств среди подростков, страдавших от соматической патологии, и находившихся в неблагоприятных социальных условиях***

| Психическое расстройство | Конфликтные и формальные отношения с родителями | Низкий материальный уровень в семье | Употребление алкоголя и/или наркотиков родителями | Отсутствие общения со сверстниками | Общая выборка |
|---|---|---|---|---|---|
| Депрессивный синдром | 14,8% (C=0,195, p=0,0452) | 20,1% (C=0,368, p=0,0024) | 16,5% (C=0,285, p=0,0244) | 18,2% (C=0,415, p=0,0011) | 14,07% |
| Генерализованное тревожное расстройство | 16,4% (C=0,320, p=0,0221) | 15,8% (C=0,402, p=0,0012) | 16,8% (C=0,392, p=0,0012) | 18,2% (C=0,452, p=0,0220) | 10,60% |
| Паническое расстройство | 10,2% (C=0,195, p=0,04022) | 9,5% (C=0,202, p=0,0015) | 17,5% (C=0,255, p=0,0042) | 12,5% (C=0,195, p=0,0114) | 9,40% |
| Социальная фобия | 6,2% (C=0,315, p=0,0022) | 4,3% (C=0,195, p=0,0424) | 4,5% (C=0,202, p=0,0015) | 8,2% (C=0,395, p=0,0265) | 3,30% |
| Специфическая фобия | 10,2% (C=0,252, p=0,0012) | 9,8% (C=0,205, p=0,0482) | 10,5% (C=0,302, p=0,0025) | 9,5% (C=0,255, p=0,0112) | 9,00% |
| Посттравматическое стрессовое расстройство | 9,2% (C=0,185, p=0,0358) | 8,5% (C=0,205, p=0,0322) | 11,2% (C=0,312, p=0,0420) | 9,8% (C=0,252, p=0,0140) | 9,2% |

непосредственную угрозу для жизни, негативно влияло на психологическое состояние подростка и приводило к развитию тревожных и фобических нарушений, в первую очередь, генерализованного тревожного расстройства и специфической фобии.

Значимую роль для развития психической патологии среди школьников с соматическими заболеваниями играли неблагоприятные социально-психологические факторы как семейного, так и внесемейного окружения. При прочих равных условиях респонденты с соматическими заболеваниями, имевшие социальные проблемы, чаще страдали от тревожных и депрессивных расстройств. Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что создание благоприятной социальной атмосферы, включающей в себя, в первую очередь, доброжелательные отношения в семье и среди сверстников, окажет благотворное влияние на психологическое состояние и психическое здоровье подростка, имевшего хронические соматические заболевания, и приведет к снижению уровня непсихотических психических расстройств.

**Выводы**

Хроническую соматическую патологию имели 48,2% респондентов в общей выборке и 42,3% в контрольной группе. Только 26,5% подростков данной группы имели одно соматическое заболевание, 52,4% респондентов – два, 21,1% – три и более.

Уровень тревожных и депрессивных расстройств был выше среди респондентов с соматической патологией, чем среди их сверстников, но проведенный статистический анализ показал, что в изолированной форме соматические заболевания не являются определяющим фактором для развития психических нарушений.

Были выявлены следующие факторы риска развития психических нарушений среди подростков с хроническими соматическими заболеваниями:

**1.** Тяжелая соматическая патология, требовавшая постоянного приема лекарственных препаратов и/или регулярных госпитализаций или проявлявшаяся в виде непосредственно угрожающих жизни состояний.

**2.** Неблагоприятные социальные условия, в которых находился подросток, а именно неблагополучная семейная обстановка, низкий материальный уровень, употребление алкоголя и/или наркотических препаратов членами семьи и отсутствие общения со сверстниками.

Среди респондентов этих групп наблюдался достоверно более высокий уровень тревожных и депрессивных расстройств в сравнении со сверстниками.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматические расстройства у детей. СПб.: Речь, 2005. 400 с.

*Isaev D.N. EHmocional'nyj stress, psihosomaticheskie i somaticheskie rasstrojstva u detej. SPb.: Rech', 2005. 400 s.*

**2.** Собенников В.С., Белялов Ф.И. Соматизация и психосоматические расстройства: монография. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 230 с.

*Sobennikov V.S., Belyalov F.I. Somatizaciya i psihosomaticheskie rasstrojstva: monografiya. Irkutsk: RIO IGIUVa, 2010. 230 s.*

**3.** Spady D.W., Schopflocher D., Svenson L. et al. Medical and Psyctiatric Comorbidity and Health Care Use Among Children 6 to 17 Years Old. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005. P. 231-237.

**4.** Боговин Л.В., Отраднова А.А., Монахова В.В., Шабанова А.С. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение бронхиальной астмы. Бюл. физ. и пат. дых. 2014. № 52. С. 29-33.

*Bogovin L.V., Otradnova A.A., Monahova V.V., SHabanova A.S. Vliyanie trevozhno-depressivnyh rasstrojstv na techenie bronhial'noj astmy. Byul. fiz. i pat. dyh. 2014. № 52. S. 29-33.*

**5.** Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А., Мазурова Н.В. Сравнительная характеристика эмоциональной сферы здоровых школьников и детей с поллинозом в возрасте 11-17 лет. ВСП . 2012. № 2. С. 112-116.

*Muradova O.I., Namazova-Baranova L.S., Torshkhoeva R.M., Karkashadze G.A., Mazurova N.V. Sravnitel'naya harakteristika ehmocional'noj sfery zdorovyh shkol'nikov i detej s pollinozom v vozraste 11-17 let. VSP . 2012. № 2. S. 112-116.*

**6.** Володина О.В. Специфическая и неспецифическая тревожная симптоматика при расстройствах адаптации у пациентов с гипертонической болезнью. Социальная и клиническая психиатрия. 2011. № 3. С. 29-35.

*Volodina O.V. Specificheskaya i nespecificheskaya trevozhnaya simptomatika pri rasstrojstvah adaptacii u pacientov s gipertonicheskoj bolezn'yu. Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. 2011. № 3. S. 29-35.*

**7.** Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф. Основные симптомокомплексы и условия формирования невротических и аффективных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. СМЖ. 2009. № 4 (2). С. 11-17.

*Garganeeva N.P., Belokrylova M.F. Osnovnye simptomokompleksy i usloviya formirovaniya nevroticheskih i affektivnyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. SMZH. 2009. № 4 (2). S. 11-17.*

**8.** Сидоров П.И., Новикова И.А. Психосоматические заболевания: концепции, распространенность, качество жизни, медико-социальная помощь больным. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2010. № 1. [Электронный ресурс] - URL: http:// medpsy.ru (дата обращения: 01.05.2017).

*Sidorov P.I., Novikova I.A. Psihosomaticheskie zabolevaniya: koncepcii, rasprostranennost', kachestvo zhizni, mediko-social'naya pomoshch' bol'nym. Medicinskaya psihologiya v Rossii: ehlektron. nauch. zhurn. 2010. № 1. [EHlektronnyj resurs] - URL: http:// medpsy.ru (data obrashcheniya: 01.05.2017).*

**9.** Маринчева Л.П. Психологические факторы риска психосоматических расстройств сердечно-сосудистой системы у подростков. Вестник ВятГГУ. 2009. № 2. С.112-115.

*Marincheva L.P. Psihologicheskie faktory riska psihosomaticheskih rasstrojstv serdechno-sosudistoj sistemy u podrostkov. Vestnik VyatGGU. 2009. № 2. S. 112-115.*

**10.** Сачук О.В., Поляков В.Г. Страхи у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2015. № 3. С. 336-337.

*Sachuk O.V., Polyakov V.G. Strahi u detej s onkopatologiej. Onkopediatriya. 2015. № 3. S. 336-337.*

**11.** Friman P., Handwerc M., Swearer S. et al. Do Children With Primary Nocturnal Enuresis Have Clinically Significant Problems? Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1998. P. 573-579.

**12.** Адриянова Е.А., Аранович И.Ю., Кураева Д.А. Взаимосвязь отношения к болезни и детско-родительских отношений у подростков с бронхиальной астмой // Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2013. № 21. С. 50-52.

*Adriyanova E.A., Aranovich I.Yu., Kuraeva D.A. Vzaimosvyaz' otnosheniya k bolezni i detsko-roditel'skih otnoshenij u podrostkov s bronhial'noj astmoj // Sborniki konferencij NIC Sociosfera . 2013. № 21. S. 50-52.*

**13.** Булыгина В.Г., Белякова М.Ю., Абольян Л.В. Влияние семейной дисфункции на психофизическое развитие детей и подростков. ПФ. 2013. № 3. С. 50-55.

*Bulygina V.G., Belyakova M.Yu., Abol'yan L.V. Vliyanie semejnoj disfunkcii na psihofizicheskoe razvitie detej i podrostkov. PF. 2013. № 3. S. 50-55.*

УДК: 159.942:616.89-008.19-053.2

Код специальности ВАК: 14.01.06

# ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

**Ж.В. Альбицкая,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Альбицкая Жанна Вадимовна*** *– e-mail: zhanna051267@gmail.com*

Дата поступления
07.06.2017

В статье рассматриваются проблемы нарушений аффективной сферы у детей с различной психической патологией в основные возрастные периоды развития. Представлены клинические особенности эмоционального развития в группах детей с умственной отсталостью легкой степени, органическими психическими расстройствами и ранним детским аутизмом. Всем детям в исследовании было проведено клинико-катамнестическое обследование с помощью изучения амбулаторных карт и метода личного наблюдения. Анализ полученных данных выявил как клинические особенности эмоциональных нарушений между выделенными группами, так и возрастные особенности внутри каждой исследуемой группы. Результаты полученных данных будут полезны для проведения дифференциальной диагностики психических расстройств в детском возрасте.

**Ключевые слова:** аффективная сфера, эмоции, умственная отсталость, органические психические расстройства, ранний детский аутизм.

The article deals with problems of disorders of affective sphere of children with various mental disorders in the major periods of development. Clinical peculiarities of emotional development in groups of children with mental retardation to mild, organic mental disorders, and early infantile autism. All children in the study was a clinical follow-up examination by examining medical histories and the method of personal observation. Analysis of the data identified as clinical features of emotional disorders between the selected and the age characteristics within each study group. The results obtained will be useful for the differential diagnosis of mental disorders in childhood.

**Key words:** affective disorders, emotions, mental retardation, organic mental disorders, early infantile autism.

**Введение**

Психические расстройства у детей представляют собой актуальную в социальном и медицинском аспектах проблему. Ее клинико-социальная значимость обусловлена значительным ростом психической патологии в последние годы, в большинстве случаев приводящей к формированию стойкой социальной дезадаптации и нарушению социализации [1, 2]. Изучение расстройств аффективной сферы у детей при психической патологии имеет важное диагностическое значение для дальнейшего развития ребенка, его социализации и интеграции в общество. Как известно, аффективная сфера представляет собой целостный класс явлений, охватывающий и примитивные влечения, и сложные формы эмоциональной жизни. Она осуществляет активацию, побуждение и аффективную оценку действительности, организуя целостные формы поведения, разрешающие простые и сложные адаптационные задачи [3, 4]. Аффект, по словам Л.С. Выготского, участвует «...в процессе психического развития от самого начала до самого конца в качестве важнейшего момента», следовательно, расстройства аффективной сферы у детей не могут не повлиять на характер их дальнейшего психического развития. Особенности эмоциональной сферы детей с различными психическими расстройствами описывались в связи с изучением их общих клинико-психологических особенностей [5, 6]. Было определено, что формирование этой патологии развития происходит как в результате замедленного созревания эмоционально-волевой сферы, так и за счет последствий перинатального поражения центральной нервной системы, вторично тормозящих темп развития когнитивных процессов [4, 7, 8]. Однако, ряд вопросов, связанных с исследованием эмоциональной сферы детей при различной психической патологии в основные возрастные периоды онтогенеза, остаются еще недостаточно изученными [9, 10].

**Целью исследования** было выявление расстройств в аффективной сфере детей с различными психическими расстройствами, влияющих на адаптивное поведение и социализацию в дальнейшем.

Задачами исследования являлись изучение специфических клинических различий в нарушении аффективной сферы и возрастные особенности эмоциональных нарушений у детей с психическими расстройствами в основные периоды онтогенеза.

**Материал и методы**

Исследование проводилось среди 1441 пациента с различными психическими патологиями клинико-катамнестическим методом. 426 детей находились под личным наблюдением. В результате исследования были выделены три группы с верифицированными диагнозами: умственная отсталость (УО) легкой степени (n=327; 22,8%), органическое психическое расстройство (ОПР) (n=596; 41,3%) и ранний детский аутизм (n=518; 35,9%).

**Результаты исследования**

Эмоциональная сфера у детей из группы УО легкой степени (n=327). Характерный для периода новорожденности «крик-плач», свидетельствующий о физиологических потребностях ребенка, был не ярко выражен в 64,2%. Преобладали, главным образом, непосредственные переживания, эмоции, вытекающие из конкретной ситуации и деятельности, актуальные только в данный момент. После 1 года у 43,4% детей отмечалась постоянная и беспричинная смена настроения – веселость сменялась плачем или агрессией. 19,6% детей данной группы постоянно находились в

депрессивном состоянии, были грустными, плаксивыми, малообщительными, не получали удовольствия от различных игр и развлекательных мероприятий. Нарушения проявлялись у 72,8% детей капризным поведением, не соответствующим возрасту, в 48,9% случаев – раздражительностью, повышенной возбудимостью, а у 33,3% пациентов раннего детского возраста отмечалась постоянная плаксивость и грустное настроение (эти дети практически не улыбались, не проявляли интереса к новым игрушкам, не выражали радости при общении с близкими). В основном в раннем возрасте в этой группе преобладали элементарные эмоции – чувства удовольствия-неудовольствия. Ведущими признаками в этой группе детей были сиюминутные желания, эмоции и влечения, в результате чего их деятельность характеризовалась импульсивностью и немотивированностью поступков или их однообразием. Дошкольный период характеризовался незрелостью и примитивностью эмоций и волевых действий. У 50% детей в более младшем возрасте (7–8 лет) это выражалось в подчинении чужому влиянию, а к 9–10 годам такие дети не проявляли настойчивости и инициативы в достижении какой-либо цели. Уже в этой возрастной группе можно было выделить различные типы эмоционального реагирования, которые были разделены нами на три группы (эйфорический, дисфорический и депрессивный). При эйфорическом синдроме (n=219; 67%) отмечалось стойкое повышенное настроение с оттенками беспечности, беззаботности, безразличием к окружающему, иногда с примитивными фантазиями, касающимися ребенка и его узкого круга интересов. Дети с дисфорическим синдромом (n=47; 14,4%) постоянно находились в злобно-тоскливом настроении, обижали младших, грубили воспитателям. В 6,3% случаев на высоте эмоционального напряжения у детей отмечался истерический припадок. У семи пациентов из данной выборки отмечался стойкий синдром уходов и бродяжничества. При депрессивном синдроме (n=59; 18%) в поведении была выражена заторможенность, практически полное отсутствие интересов, стремлений к какой-либо деятельности, предпочтение находиться одним вне окружения других детей или только с преподавателем или воспитателем. В подростковый период эмоции оставались примитивными, лабильными и слабо дифференцированными. В период 11–14 лет в выборке детей с УО легкой степени дисфорический синдром (14,4%) проявлялся злобным, негативным и агрессивным поведением в отношении окружающих; дети были вспыльчивы, не сдержанны на слова и поступки, употребляли ненормативную лексику, не соблюдали субординацию. Отмечалась неадекватность поведенческой реакции в различных ситуациях, двигательное возбуждение с тенденцией к разрушительным действиям и аутоагрессии. Нередки были демонстративные угрозы, примитивные истероподобные реакции. Эйфория (67%) проявлялась постоянным повышенным беспечным и беззаботным настроением, смешливостью и непониманием происходящего вокруг. Депрессивное состояние детей с УО легкой степени (18%) выражалось в подавленном и грустном настроении, отказе от совместных мероприятий, беспричинной плаксивости и слезливости. В период пубертатного криза у 58 детей (11 девочек и 47 мальчиков) отмечалась расторможенность низших влечений, открытое проявление сексуальных инстинктов и нарастание проблемы контроля над своими побуждениями и желаниями.

В группе детей с ОПР (n=596) в аффективной сфере в возрасте до 1 года нами были отмечены такие гиперреакции, как оживление всех рефлексов в ответ на действие малейшего раздражителя, быстрый переход от сна к бодрствованию, выраженную чувствительность к социальным стимулам (ребенок с самого раннего возраста стремился к общению, но очень быстро перевозбуждался, плакал, истощался), что приводило к общему напряжению и к развитию психосоматических реакций: бессоннице, рвотам, коликам, спастическому плачу. По нашим данным, такие аффективные реакции в большинстве случаев (абс. 407; 68,3%) отмечались у детей с мышечным гипертонусом; в остальных 31,7% (абс. 189) – клиническими неврологическими проявлениями в виде гипотонии. Эмоции характеризовались слабостью всех жизненных проявлений (снижением активности, физиологического тонуса, нечувствительностью к боли и внешним раздражителям) и другими витально важными внешними и внутренними воздействиями (усталость, голод, дискомфорт). Период от 1 года до 3 лет характеризовался повышенной чувствительностью и гипервозбудимостью, склонностью к истерикам и капризам, эмоциональной лабильностью, постоянными перепадами настроения. Несмотря на это, практически у всех детей были развиты различные формы взаимодействия со взрослыми и другими детьми. У детей во время контактов с людьми при недоразвитии речи усиливались мимика и жесты, выражающие удовольствие или неудовольствие от общения и от совместных игр со взрослым и другим ребенком. Кроме того, возникали бурные реакции на разлуку со взрослым, окончания игр со сверстниками, свидетельствующие о формировании привязанностей и социализации. В дошкольном возрасте эмоциональные нарушения проявлялись чрезмерной возбудимостью, склонностью к аффективным колебаниям с агрессией, неспособностью испытывать чувство вины, понимать свои ошибки, что имело место более чем в половине случаев (398; 66,8%). Также отмечались примитивные реакции и недостаточная дифференцированность высших эмоций – проявлений сочувствия, стыда, личностных привязанностей. Элементарные эмоции были относительно сохранными. У 198 (33,2%) детей данной группы постоянно отмечалась заторможенность, вялость, плаксивость; дети не испытывали удовольствия от различных игр и развлекательных мероприятий, на занятиях были вялыми и сонливыми, постоянно жаловались на усталость. Поведение характеризовалось гиперактивностью, неконтролируемыми и импульсивными действиями, трудностями сосредоточения, привлечением внимания, а также неврозоподобными нарушениями (страхи, энурез, энкопрез, сноговорение, заикание и др.). Уже в 452 случаях (75,8%) можно было предположить формирование ранней личностной патологии (признаки психопатоподобного поведения), преимущественно по возбудимому и эмоционально неустойчивому типу. В период с 7 до 10 лет эмоции характеризовались незрелостью и примитивностью, слабостью волевых действий, лабильностью и двигательной расторможенностью в 398 (66,8%) наблюдениях, повышенной аффективной возбудимостью. У 198 (33,2%) детей на первый план в эмоциональной сфере выходила неуверенность, боязливость,

капризность, плаксивость, недержание аффекта и различные неврозоподобные сипмтомы.

В группе детей с ранним детским аутизмом (РДА) на первом году жизни в 439 наблюдениях (84,7%) дети отличались выраженной пассивностью в контактах с окружением, спокойствием («удобный ребенок» со слов родителей) и обычно ошибочно производили наиболее благополучное впечатление своей терпеливостью, редким плачем, отсутствием реакции на дискомфорт. Важной особенностью в периоде новорожденности до двух месяцев было отсутствие фиксации взгляда ребенка в ответ на взгляд матери. Более 50% родителей отмечали, что ребенок «смотрел мимо», «сквозь» застывшим неподвижным взглядом, но не придавали этому особого значения. 17,8% матерей отмечали, что внимание ребенка привлекали не глаза, а предметы (очки, серьги в ушах, цепочка на шее). Первая улыбка в 75,5% наблюдений появлялась в нормальные возрастные сроки (1–1,5 месяца), но была не конкретной реакцией на кого-то, а «отстраненной», существовала «сама по себе», не адресовалась близким. В 25,5% случаев дети практически не улыбались до 1 года. В 88,8% случаев дети никак не реагировали на присутствие матери рядом или ее уход, не проявляли «комплекса оживления», не выделяли мать из других родственников, не требовали к себе внимания со стороны родителей, то есть были индефференты к окружающим. Важной характерной особенностью развития ребенка в данной возрастной группе было его отношение к тактильному контакту. В 38,8% случаев ребенок не отвечал «позой готовности» на стремление взять его на руки, не тянулся ручками, не оживлялся и не улыбался. В 48% дети отчаянно избегали таких контактов, кричали на руках, вырывались, отталкивались руками и ногами, выгибались. Узнавание близких в 51% случаев проявлялось к 6–7 месяцам, а в 33% – к 1 году и старше. К 9 месяцам – не выполняли просьбы родителей, не реагировали на обращение к ним, равнодушно относились к объятиям и поцелуям или негативно относились к этим действиям. Общим признаком для всех детей данной группы являлось извращение всех видов чувствительности, непредсказуемость или амбивалентность ответных реакций на раздражители, зрительная избирательность или застывание на определенных предметах. В период от 1 года до 3 лет дети не выполняли просьбы «подойти к родителям», обнять, поцеловать или при этом проявляли полное равнодушие, делали это механически. Было отмечено, что, как только ребенок начинал ходить, в 77% случаев наблюдалось уменьшение контактов с родственниками. Практически 100% детей в нашем наблюдении не отзывались на свое имя и не реагировали даже на громкое и повторяющееся обращение к ним, не понимали похвалу или наказание. В дошкольном возрасте нарушения в данном возрастном периоде характеризовались чередованием периодов вялости, отрешенности, застывшей мимики, элективного мутизма с явлениями гипервозбудимости, внезапных приступов плача и двигательного возбуждения и агрессии; эмоции были невыразительными, мимика бедная, дети практически не улыбались и очень редко смеялись, не различали игровую ситуацию и действительность, относились к живым людям, особенно к младшим детям, как к неодушевленным предметам, не замечали, проходили мимо, не останавливая на них взгляд. У 377 (72,8%) детей поведение сопровождалось негативизмом: избегали общения с окружающими, родными и близкими, а при попытках привлечь их внимание появлялись тревога, агрессия, громкий плач, визги и крики. У 61% (абс. 316) детей в клинической картине преобладали тревожность, опасения и различные страхи. В эмоциональной сфере преобладали черты амбивалентности (бесчувствие и эмоциональная тупость по отношению к близким и сверхранимость и сенситивность по отношению к себе) и жестокости к другим детям, животным, причинение вреда, что доставляло им удовольствие и вызывало неадекватные эмоции. В 74% случаев отсутствие потребности в общении остается постоянным.

**Выводы**

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что расстройства аффективной сферы у детей в рамках выделения различных групп психической патологии имеют ряд специфических особенностей, которые наряду с другими клиническими патологическими симптомами могут существенно влиять на общее психическое развитие детей и ухудшение их социальной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** An Epidemiological Study of Mental Disorders During Early Childhood. Improving Children's Lives. Global Perspectives on Prevention. New Delhi. 2012. P. 49-57.

**2.** Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. Соц. и клин. психиатрия. 2014. Т. 24. № 3. С. 92-100.

*Filippova N.V., Barilnik Yu.B. Epidemiologiya autizma: sovremenniy vzglyad na problemu. Soc. i klin. psikhiatriya. 2014. T. 24. № 3. S. 96-100.*

**3.** Kuzmichev B.N., Zinkovskiy A.K. Comparative analysis of clinical and social characterictics of adolescents, with the mental retardation of mild and moderate degree. J. World Psychiatry. 2014. № 17 (3). P. 15-19.

**4.** Микиртумов Е.Б., Кощавцев А.Г., Гречаный С.В. Клиническая психиатрия раннего детского возраста. СПб.: «Питер», 2001. С. 24-26.

*Mikirtumov E.B., Koschavtsev A.G., Grechanyiy S.V. Klinicheskaya psihiatriya rannego detskogo vozrasta. SPb.: «Piter», 2001. S. 24-26.*

**5.** Piper M.C., Autony G.R. Resolution of neurological symptoms of high-risk infants during the first two years of the life. Dev. Med. Child. Neurol. 2013. Feb.

**6.** Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. С. 21-26.

*Bashina V.M. Autizm v detstve. M.: Medicina, 1999. S. 21-26.*

**7.** Козловская Г.В. Психические нарушения у детей раннего возраста (клиника, эпидемиология, вопросы абилитации): автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 1995.

*Kozlovskaya G.V. Psihicheskie narusheniya u detey rannego vozrasta (klinika, epidemiologiya, voprosyi abilitatsii): avtoref. dis. ... d. m. n. Moskva, 1995.*

**8.** Rutter M. Genetic influences and autism. In F. Volkmar et al. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. 2005. Hoboken N.J.: John Wiley & Sons. P. 425-452.

**9.** Мухамедрахимов Р.Ж, Пальмов О.И., Микшина Е.П., Зигле Л.А. Программа ранней помощи для младенцев группы риска в дошкольных учреждениях системы образования. Проблемы младенчества: нейропсихолого-педагогическая коррекция отклонений. М. 2009. С. 89-91.

*Muhamedrahimov R.Zh, Palmov O.I., Mikshina E.P., Zigle L.A. Programma ranney pomoschi dlya mladentsev gruppyi riska v doshkolnyih uchrezhdeniyah sistemyi obrazovaniya. Problemyi mladenchestva: neyropsihologo-pedagogicheskaya korrektsiya otkloneniy. M. 2009. S. 89-91.*

**10.** Saxena Sh., Jané-Llopis E., Hosman Cl. Prevention of mental and behavioural disorders: implications for policy and practice. J. World Psychiatry. 2012. № 5 (1). P. 5-10.

УДК: 615.2:616.895.8-08

Код специальности ВАК: 0

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ АУГМЕНТАЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

**Т.В. Жиляева, А.В. Сергеева, А.С. Благонравова, Л.Н. Касимова,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Жиляева Татьяна Владимировна*** *– e-mail: bizet@inbox.ru*

Дата поступления
05.06.2017

Целью настоящей работы была предварительная оценка эффективности приема фолиевой кислоты в дополнение к антипсихотической терапии у больных шизофренией с лабораторно подтвержденным нарушением обмена фолатов и без него. Материалы и методы. У 150 пациентов с шизофренией выполнена молекулярная диагностика полиморфизма гена фолатного обмена MTHFR677C>T методом ПЦР. 24 пациента с носительством дефектного аллеля T в полиморфном локусе MTHFR677C>T в течение месяца получали аугментацию антипсихотической терапии фолатами, из них пять пациентов в дальнейшем принимали фолаты и наблюдались в течение трех месяцев, один – в течение полугода. В группу контроля вошли 16 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту, психическому состоянию. Оценка эффекта осуществлялась с помощью батареи когнитивных тестов, а также путем динамической регистрации психического статуса пациентов. Результаты. При наличии дефектного аллеля T на фоне приема фолатов в дозе 0,5 мг/сут. отмечается улучшение когнитивного функционирования и негативной симптоматики. Заключение. Полученные результаты говорят о необходимости проведения клинических исследований по аугментации антипсихотической терапии фолиевой кислотой в дозе 0,5 мг/сут. в российской популяции с использованием персонифицированного подхода.

**Ключевые слова:** шизофрения, полиморфизм MTHFR677C>T, гипергомоцистеинемия, фолаты, нарушения обмена фолатов.

The purpose of this work was a preliminary assessment of the effectiveness of folic acid supplementation in addition to antipsychotic therapy in patients with schizophrenia with a laboratory-confirmed violation of folate metabolism and without it. Materials and methods: Molecular diagnostics of the polymorphism of the MTHFR677C>T folate gene was carried out in 150 patients with schizophrenia by PCR. Twenty-four patients with the carriage of a defective T-allele in the polymorphic locus MTHFR677C>T received augmentation of antipsychotic therapy with folates for a month, of which 5 patients subsequently took folate and were observed for 3 months, 1 – for six months. The control group included 16 patients, comparable in terms of sex, age, and mental state. The effect was assessed using a battery of cognitive tests, as well as by dynamically recording the mental status of patients. Results: In the presence of a defective T-allele the folate intake at a dose of 0,5 mg/day caused an improvement in cognitive functioning and negative symptoms. Conclusion: the obtained results indicate the need for conducting clinical studies on augmentation of antipsychotic therapy with folic acid at a dose of 0,5 mg/day in the Russian population using a personified approach.

**Key words:** schizophrenia, polymorphism MTHFR677C>T, hyperhomocysteinemia, folates, folate metabolism disorders.

**Актуальность**

В настоящее время, когда ожидания от атипичных антипсихотиков привели к некоторому разочарованию, касающемуся их эффективности в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении, начался поиск принципиально новых подходов к лечению этих кластеров симптомов. Однако, несмотря на многочисленные клинические испытания, этот поиск до настоящего времени не увенчался внедрением в рутинную клиническую практику безопасных и эффективных фармакологических подходов.

Некоторые исследователи считают одной из причин такого «кризиса» в развитии современной психофармакотерапии этиопатогенетическую неоднородность всей популяции больных шизофренией в целом и необходимость выделения эндофенотипов[1], которые позволят изучать отдельные субпопуляции пациентов, имеющих общие патобиохимические и нейрофизиологические нарушения [1]. Таким образом, мы приближаемся к необходимости персонализированного подхода к изучению и лечению эндогенных психических расстройств и, безусловно, должны учитывать это при планировании исследований.

Другой проблемой в развитии современной медицины, и психиатрии в частности, является то, что основным источником финансирования большинства рандомизированных клинических испытаний (далее РКИ) является фармацевтическая промышленность, поэтому имеется перекос в сторону большего изучения новых, наиболее продаваемых препаратов в ущерб тем темам, изучение которых не приносит высокого дохода производителям. Поэтому ряд дешевых, но потенциально эффективных средств изучается крайне медленно или вовсе остается за пределами внимания научного сообщества. Так, уже в 1990 году в «Lancet» появилась первая публикация Godfrey P.S. et al. [2] о том, что метилфолат в дозе 15 мг/сут. в дополнение к антипсихотикам в течение шести месяцев

[1] Эндофенотип — промежуточная особенность, лежащая на полпути между генетическими предпосылками сложного заболевания и собственно комплексом симптомов. Концепция эндофенотипа была создана с целью разделения сложных расстройств, прежде всего психических, на более простые, стабильные и точно измеряемые промежуточные проявления, имеющие доказанную генетическую связь с заболеванием.

приводит к ускорению клинического и социального выздоровления больных с шизофренией и депрессией (n=41). В дальнейшем было проведено еще несколько исследований применения фолатов при шизофрении с позитивными результатами (таблица 1). Авторы приведенных работ единогласно сообщали, что необходимы дальнейшие РКИ с целью репликации полученных данных и внедрения их в клиническую практику, особенно в странах, где есть популяции людей с гиповитаминозами [3].

Согласно J.L. Roffman et al. (2013), особое внимание необходимо уделять персонифицированному подходу: аугментация фолатами наиболее эффективна в отношении тех пациентов, кто изначально имел лабораторно подтвержденные нарушения обмена фолатов.

Однако за этим не последовало дальнейшего более тщательного изучения данной темы: РКИ проводятся крайне редко и с малым числом испытуемых. В России аналогичных исследований до настоящего времени не проводилось, несмотря на то, что имеются сообщения о большой доле (60–80%) людей с дефицитом фолатов в общей популяции [7].

В связи с этим **целью настоящего исследования** была предварительная оценка эффективности приема фолиевой кислоты в дополнение к антипсихотической терапии у больных шизофренией с лабораторно подтвержденным нарушением обмена фолатов и без него.

**Материал и методы**

У 150 пациентов с диагнозом шизофрения было изучено носительство аллелей генетического полиморфизма MTHFR677C>T методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами в режиме реального времени (на базе проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава). Для определения мутации метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR Ala222Val (C677T) – применялись наборы производства НПФ «Литех» (Москва).

Диагноз шизофрении (параноидная, кататоническая, гебефреническая, простая) был установлен лечащими врачами до начала участия пациента в исследовании, отражен в первичной медицинской документации и соответствовал критериям МКБ-10. Возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил от 18 до 65 лет. Соотношение пациентов по полу: женщин – 75, мужчин – 75. Перед участием в исследовании пациенты давали письменное добровольное информированное согласие (протокол № 2 клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом НижГМА 21.02.2014).

Двадцать четыре пациента-носителя дефектного аллеля T MTHFR677C>T (среди них пять – гомозиготные с генотипом TT, 19 – гетерозиготные с генотипом CT) согласились на дополнение к текущей антипсихотической терапии фолиевой кислоты в дозе 0,5–1 мг/сут. per os. Доза фолиевой кислоты изначально была определена как 1 мг/сут (максимальная профилактическая), однако в связи с усилением у ряда пациентов на фоне приема данной дозы психотической симптоматики доза препарата у дальнейших участников исследования была снижена до 0,5 мг/сут.

Начало аугментации производилось после редукции острых психотических симптомов спустя не менее двух недель от начала госпитализации в стационар (поведение пациента было упорядоченным, он был способен осмыслить задачи исследования и дать письменное добровольное информированное согласие на участие). Непосредственно перед назначением фолиевой кислоты пациенты проходили обследование с помощью стандартной батареи когнитивных тестов: методика «Заучивание 10 слов», тест Струпа, тест пальцевого нажатия («тэппинг»), тесты вербальной семантической и фонетической беглости, тест упорядочивания букв и чисел, методика «башня Лондона», тест Мюнстерберга и «шифровка» из теста Векслера. Батарея когнитивных тестов была выбрана из инструментов, которые, согласно данным современных исследований, наиболее надежны и часто используются для диагностики когнитивных функций при шизофрении [8].

В среднем через четыре недели непрерывного ежедневного приема фолиевой кислоты на фоне антипсихотической терапии производилось повторное тестирование когнитивных функций. Интервал между 1-м и 2-м тестированиями когнитивных функций составлял не менее трех недель, в связи с тем, что влияние фолатов на метаболизм (в частности уровень гомоцистеина) реализуется в течение 2–3 недель.

Контрольная группа пациентов (n=16, среди них пять пациентов – гетерозиготные носители дефектного аллеля T, 11 пациентов – гомозиготные по нормальному аллелю C) была набрана для исключения влияния «эффекта научения» (улучшение результатов когнитивных тестов из-за повторения обследования) и других артефактов. Они находились в тех же условиях, имели диагноз шизофрении, выставленный до начала участия в исследовании, находились в стационаре не менее двух недель с момента госпитализации и были протестированы с помощью батареи когнитивных тестов дважды с интервалом в 3–5 недель, но фолиевая кислота им не назначалась. Основная и контрольная группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения заболевания у пациентов и особенностям основной антипсихотической терапии, достоверных различий средних показателей когнитивных функций между двумя группами при первом визите не отмечалось.

**ТАБЛИЦА 1.**

***Результаты исследований по аугментации терапии шизофрении фолатами***

| Автор | Время и объем наблюдений | Препарат | Результат |
|---|---|---|---|
| Levine J. et al., 2006 [4] | 3 мес., n=42 | Фолиевая кислота, пиридоксин, цианокобаламин | Значительное улучшение состояния по сравнению с плацебо (PANSS и др. тесты) |
| Hill M. et al., 2011 [5] | 3 мес., n=28 | Фолаты, 2 мг | Значимое улучшение негативной симптоматики у носителей T-аллеля MTHFR |
| Roffman J.L. et al., 2013 [6] | 4 мес., n=94 | Фолиевая кислота, цианокобаламин | Значимое улучшение негативной симптоматики у носителей T-аллеля MTHFR |

Отдельные пациенты наблюдались в течение трех (n=4) и 6 месяцев (n=2) непрерывного приема фолатов.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся на базе программного обеспечения MSExcel методом «парный двухвыборочный t-тест для средних» и Statistica 6,0 методами непараметрической статистики.

**Результаты и их обсуждение**

В основной группе на фоне приема фолатов (n=24) отмечалось отличное от группы контроля (n=16) статистически значимое улучшение показателей кратковременной слуховой памяти («заучивание 10 слов») ($p<0,05$), фонетической вербальной беглости ($p<0,05$), проблемно-решающего поведения («башня Лондона») ($p<0,05$), зрительно-моторной координации («шифровка» из теста Векслера) ($p<0,01$) и моторной скорости («Тэппинг-тест») ($p<0,05$) (t-тест для повторных измерений, двусторонний вариант) (таблица 2).

Другие когнитивные функции на фоне приема фолатов улучшились, но статистически не значимо. В группе контроля не отмечалось достоверных улучшений когнитивных функций за исключением избирательности внимания по методике Мюнстерберга. Результаты по тесту Мюнстерберга достоверно улучшились как в опытной, так и в контрольной группах, что говорит, вероятно, об улучшении избирательности внимания в обеих группах на фоне основной антипсихотической терапии.

Пациенты, которые наблюдались длительно (более одного месяца) продемонстрировали стабильную положительную динамику в отношении негативной симптоматики шизофрении. Наиболее показателен случай пациентки Ш. с генотипом MTHFR677TT, которая принимала фолиевую кислоту в течение шести месяцев в дозе 0,5 мг/сут. До начала аугментации пациентка многократно (не менее 10 раз) госпитализировалась в психиатрический стационар с аффективно-бредовой симптоматикой, в том числе после суицидальных попыток, в течение последнего года перед участием в исследовании – дважды. За все время наблюдения в исследовании антипсихотическое лечение пациентки не менялось (получала трифлуоперазин 15 мг/сут.). На фоне приема фолиевой кислоты и лечения в стационаре психическое состояние пациентки стабилизировалось, в дальнейшем после выписки и наблюдения в течение шести месяцев оно оставалось стабильным, отмечалось отчетливое улучшение повседневного функционирования: пациентка начала пользоваться косметикой и бижутерией, читать литературу (чего не делала раньше в течение 10 лет), фон настроения оставался ровным, эпизодов экзацербации психотических симптомов не отмечалось.

В других случаях длительной (3 месяца и более) аугментации фолатами (n=5) у всех пациентов наблюдался отчетливый «антинегативный» эффект. Однако результат не может быть объяснен исключительно приемом фолатов, так как вместе с началом аугментации изменялся объем оказываемой пациенту помощи (пациент находился в стационаре после длительного пребывания дома без наблюдения психиатра и впервые за длительное время стабильно получал антипсихотики, n=2) или менялось антипсихотическое лечение (n=3).

У шести пациентов, принимавших фолаты, психическое состояние ухудшилось из-за усиления продуктивных симптомов (пять пациентов из основной группы на фоне приема 1 мг фолиевой кислоты, один из контрольной, все пациенты – гетерозиготные носители аллеля T). Различия не достоверны при имеющемся числе наблюдений ($p=0,37$, двусторонний точный критерий Фишера). Однако, учитывая тенденцию, доза фолиевой кислоты для аугментации в дальнейшем была снижена до 0,5 мг/сут., после чего экзацербация продуктивных симптомов в основной группе больше не отмечалась.

Важность персонализированного подхода при аугментации антипсихотической терапии шизофрении демонстрирует тот факт, что единственная пациентка с нормальным генотипом (MTHFR677CC), которой была назначена фолиевая кислота (1 мг), спустя пять дней начала предъявлять психотическую симптоматику, которой до этого момента не отмечалось (хроническая пациентка с выраженной дефицитарной симптоматикой находилась в круглосуточном отделении по социальным показаниям).

**Заключение**

Носительство дефектного аллеля T полиморфизма MTHFR677C>T выявлено более чем у половины обследованных больных шизофренией. При наличии дефектного аллеля T на фоне приема фолатов отмечается достоверное улучшение когнитивного функционирования, а также улучшение негативных симптомов заболевания, что требует дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых испытаниях. При длительной (до полугода) аугментации фолатами в малых дозах «антинегативный» эффект сохраняется. Риск экзацербации продуктивной симптоматики при дополнении фолатами

**ТАБЛИЦА 2.**

***Различия в динамике когнитивных функций в основной и контрольной группах***

| Показатель | Динамика результатов теста, значение p | |
|---|---|---|
| | Основная группа (n=24) | Контроль (n=16) |
| Кратковременная слуховая память («10 слов») | 6,35 → 6,93, p=0,045 | 6,27 → 6,43, p=0,60 |
| Фонетическая вербальная беглость | 10 → 11,6, p=0,011 | 10,1 → 10,6, p=0,57 |
| Проблемно-решающее поведение («башня Лондона») | 5,52 → 6,65, p=0,013 | 4,88 → 5,44, p=0,33 |
| Моторная скорость («Тэппинг-тест») | 42,2 → 45,3, p=0,040 | 41,2 → 42,9, p=0,42 |
| Зрительно-моторная координация («Шифровка») | 22,2 → 26,0, p=0,0060 | 26,7 → 29,0, p=0,11 |

антипсихотического лечения нивелируется при снижении дозы фолатов до 0,5 мг/сут., а также при строго персонализированном подходе (назначение данного типа аугментации только пациентам с лабораторно подтвержденными нарушениями обмена фолатов, в частности с носительством дефектного аллеля Т генетического полиморфизма MTHFR677C>T). Внедрение данного подхода в повседневную клиническую практику может способствовать снижению бремени шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА


**1.** Gottesman I.I., Gould T.D. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. American Journal of Psychiatry. 2003. № 160 (4). P. 636-645. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.636.

**2.** Godfrey P.S., Toone B.K., Bottiglien T. et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. The Lancet. 1990. № 336 (8712). P. 392-395. doi:10.1016/0140-6736(90)91942-4.

**3.** Brown H.E., Roffman J.L. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia. CNS drugs. 2014. № 28 (7). P. 611-622. doi:10.1007/s40263-014-0172-4.

**4.** Levine J., Stahl Z., Sela B.A., Ruderman V., Shumaico O. et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. Biol Psychiatry. 2006. Aug. 1. № 60 (3). P. 265-269. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.009.

**5.** Hill M., Shannahan K., Jasinski S., Macklin E.A., Raeke L. et al. Folate supplementation in schizophrenia: A possible role for MTHFR genotype. Schizophr Res. 2011. № 127 (1-3). P. 41-45. doi:10.1016/j.schres.2010.12.006.

**6.** Roffman J.L., Lamberti J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B 12 Supplementation in Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2013. № 70 (5). P. 481. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.900.

**7.** Студеникин В. М. Гиповитаминозы. Лечащий врач. 2002. № 5. С. 52-55.

*Studenikin V. M. Gipovitaminozy. Lechashchij vrach. 2002. № 5. S. 52-55.*

**8.** Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20. № 3. С. 13-19.

*Sarkisyan G.R., Gurovich I.YA., Kif R.S. Normativnye dannye dlya rossijskoj populyacii i standartizaciya shkaly «Kratkaya ocenka kognitivnyh funkcij u pacientov s shizofreniej» (BACS). Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. 2010. T. 20. № 3. S. 13-19.*


УДК: 616.89-008.19-053.2:616.24-002

Код специальности ВАК: 14.01.06

# ПОГРАНИЧНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

**Т.Ю. Удалова[1], Н.В. Багишева[1], А.В. Мордык[1], М.В. Моисеева[1], С.А. Руденко[2], А.Р. Ароян[1], О.Г. Иванова[1],**

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет»,
[2]КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск

***Удалова Татьяна Юрьевна*** *– e-mail: udalova_tu@mail.ru*

Дата поступления 01.08.2017

Изучен уровень депрессивных тенденций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), туберкулезом (ТБ) и при его сочетании с ХОБЛ. У 72,31% пациентов с ХОБЛ отмечается наличие депрессивных тенденций истинного генеза, причем практически половина нуждается в специально организованной психологической или медицинской помощи. Пациенты с туберкулезом в 31,51% подвержены нарушениям настроения, из них 23,3% отмечали ситуативную депрессию легкой степени, что требовало психологической коррекции. Пациенты с сочетанием ХОБЛ+ТБ в 40,73% подвержены депрессивным реакциям, что занимает промежуточное положение между ХОБЛ и ТБ. Среди них преобладают легкие депрессии ситуативного генеза (25,98%), около десяти процентов имеют субдепрессивное состояние, менее 1% имеют истинное депрессивное состояние, требующее психотерапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, сочетание туберкулеза и ХОБЛ, эмоциональный статус, депрессивные расстройства.

Examine the level of depressive tendencies in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), tuberculosis, and when it is combined with COPD. In 72,31% of patients with COPD indicated the presence of depressive tendencies or true situational genesis, and almost half of the patients in need of specially organized psychological or medical assistance. Patients with tuberculosis only 31,51% are subject to a variety of mood disorders, of which 23,3% had mild situational depression that require psychological treatment. Patients with a combination of COPD+TB 40,73% subject to depressive reactions, which occupies an intermediate position between COPD and tuberculosis. They are dominated by mild depression situational or neurotic genesis (25,98%), and less than 1% have true depression requiring psychotherapeutic intervention.

**Key words:** tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, the combination of TB and COPD, emotional status, depressive disorders.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) широко распространена в популяции, является одной из ведущих причин смертности среди взрослого населения [1, 2]. Низкое качество жизни пациентов, высокая инвалидизация и смертность обусловлены, в том числе, и низкой приверженностью к терапии [1]. Развивающаяся при ХОБЛ гипоксия способствует снижению интеллектуально-мнестического потенциала пациентов, влияние гипоксии на центральную нервную систему может проявляться психическими расстройствами, самыми частыми из которых являются

депрессии [3–6]. Выявление депрессии лечащим врачом и своевременная коррекция нарушений будут способствовать комплаентности пациента и, возможно, скажутся на продолжительности и качестве его жизни.

ХОБЛ и туберкулез (ТБ) рассматриваются как взаимоотягощающие заболевания, каждое из которых при их сочетании способствует прогрессированию другого [2, 7–9]. Изменение психики больного при выявлении у него туберкулеза закономерно [10, 11], недоучет развивающихся при туберкулезе пограничных психических расстройств и особенностей личности может привести к неэффективности его лечения и формированию хронического течения процесса [11, 12], что способствует пополнению резервуара туберкулезной инфекции. Интересно сравнение наличия и степени выраженности депрессивных тенденций у больных ХОБЛ, ТБ и с сочетанием ХОБЛ+ТБ, так как полученные в ходе такого исследования данные могут быть положены в основу ведения тяжелых категорий больных и повысить как доверие пациентов к лечащему врачу, так и приверженность к длительной, а при ХОБЛ и пожизненной терапии, повысить ее эффективность.

**Цель исследования:** провести анализ распространенности и выраженности депрессивных расстройств у пациентов обоего пола в различных возрастных группах с ТБ органов дыхания и ХОБЛ, в том числе при их сочетании.

**Материал и методы**

Исследование проводилось на базе БУЗОО «ГП № 2» (группа с ХОБЛ) и КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4» (группа ТБ и группа ТБ/ХОБЛ). В исследовании приняли участие 195 пациентов с ХОБЛ: 139 мужчин и 56 женщин, в возрасте от 28 до 87 лет, медиана (Me [P25; P75]) возраста составила 59,5 (56,00; 66,00) года. Группу сравнения составили 150 пациентов с активным ТБ: 87 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 24 до 72 лет, медиана (Me [P25; P75]) возраста составила 36,0 (26,00; 48,00) лет. Группа из 127 пациентов с сочетанием ТБ+ХОБЛ: 118 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 22 до 76 лет, медиана (Me [P25; P75]) возраста составила 44,5 (35,00; 56,00) года.

Распределение включенных в исследование людей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Исследование проводилось с помощью методики дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга (адаптация Т.И. Балашовой) [13]. Опросник разработан для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, для скрининг-диагностики при массовых исследованиях. Обязательным критерием участия в исследовании было подписание добровольного согласия.

Если уровень депрессии (УД) составил не более 50 баллов, диагностируется состояние без депрессии; лица, не имеющие в момент опыта сниженного настроения. Если УД более 50–59 баллов, диагностируется легкая депрессия ситуативного или невротического генеза; незначительное, но отчетливо выраженное снижение настроения. При УД 60–69 баллов выявляется субдепрессивное состояние, или маскированная депрессия; значительное снижение настроения. При УД более 70 баллов – истинное депрессивное состояние; глубокое снижение настроения [3, 13].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, результаты представлены в виде медиана (Me [P25; P75]), достоверность различий в группах определяли с помощью критерия $\chi^2$, для сравнения количественных данных в группах применялся критерий Крускала–Уоллиса (H). Статистическая значимость результатов выражалась в виде p=0,000, результаты считались значимыми при p<0,05.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РФФИ научного проекта 17-16-55012.

**Результаты и их обсуждение**

В группе пациентов с ХОБЛ (Me [P25; P75]) медиана равна 56,5 (53,00; 60,00) балла, что соответствует легкой депрессии ситуативного или невротического генеза, незначительному, но отчетливо выраженному снижению настроения. В группе пациентов с активным туберкулезом в целом по группе (Me [P25; P75]) медиана равна 44,5 (40,00; 56,00) балла, что соответствует состоянию без депрессии. В то же время при сочетании патологий были получены следующие показатели (Me [P25; P75]) медиана равна 46,0 (40,00;50,00) баллам, что соответствует состоянию без депрессии, нет сниженного настроения. Однако полученные результаты несколько ниже выборки стандартизации данного опросника и приближаются к верхней границе нормативных данных. Следует отметить наибольший

**ТАБЛИЦА 1.**
***Распределение участников опроса по полу и возрасту***

| Пол / Возраст | ХОБЛ | | ТБ | | ХОБЛ+ ТБ | | $\chi^2$, p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Муж. (n=139), абс.ч. (%) | Жен. (n=56), абс.ч. (%) | Муж. (n=87), абс. ч. (%) | Жен. (n=63), абс. ч. (%) | Муж. (n=118), абс. ч. (%) | Жен. (n=9), абс. ч. (%) | Муж. | Жен. |
| До 34 | 4 (2,88) | 1 (1,79) | 2 (1,29) | | 16 (13,56) | 0 | $\chi^2$ =19,380, p=0,000 | $\chi^2$ =1,132, p=0,568 |
| 35-44 | 11 (7,91) | 4 (7,14) | 8 (10,32) | 7 (12,73) | 32 (27,12) | 4 (44,44 ) | $\chi^2$ =15,877, p=0,000 | $\chi^2$ =6,289, p=0,043 |
| 45-54 | 20 (14,39) | 10 (17,86) | 17 (23,23) | 20 (30,91) | 38 (32,2) | 4 (44,44) | $\chi^2$ =7,239, p=0,027 | $\chi^2$ =2,425, p=0,298 |
| 55-64 | 54 (38,85) | 22 (39,29) | 40 (39,35) | 27 (40) | 23 (19,49) | 1 (11,11) | $\chi^2$ =7,778, p=0,020 | $\chi^2$ =1,604, p=0,448 |
| 65-74 | 28 (20,14) | 12 (21,43) | 18 (24,52) | 7 (12,73) | 8 (6,78) | 0 | $\chi^2$ =10,977, p=0,004 | $\chi^2$ =2,634, p=0,268 |
| 75-84 | 19 (13,67) | 7 (12,50) | 2 (1,29) | 2 (3,64) | | | $\chi^2$ =27,994, p=0,000 | $\chi^2$ =3,391, p=0,184 |
| 85 и более | 3 (2,16) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | $\chi^2$ =5,810, p=0,055 | - |

разброс индивидуальных показателей уровня депрессии у пациентов с ХОБЛ и меньший у пациентов с сочетанием заболеваний.

Показатели по шкале В. Зунга в группах в зависимости от пола и возраста представлены в таблице 2.

У пациентов с ХОБЛ зафиксирован повышенный уровень субдепрессивных тенденций во всех возрастных группах пациентов, за исключением самых молодых женщин в возрасте 25–44 года, с нормальным эмоциональным состоянием. Легкая депрессия ситуативного генеза отмечается у мужчин 25–74 лет, у женщин 45–54 лет. У мужчин 75–84 лет и у женщин старше 55 лет выявлено значительное снижение настроения, вплоть до маскированной депрессии. Мужчины старше 85 лет имеют истинное депрессивное состояние.

У пациентов с ТБ уровень депрессивных тенденций во всех возрастных группах входит в диапазон нормы, но приближен к ее пограничным значениям. Исключение составляют мужчины 65–74 лет, у которых эмоциональное состояние лучше. Однако у их ровесниц, больных ТБ, наблюдается легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. В среднем у мужчин с заболеванием ТБ настроение лучше, чем у женщин.

Практически во всех возрастных группах ТБ+ХОБЛ эмоциональное состояние по средним показателям входит в норму. Исключение составила группа женщин 55–64 лет, показатели которой относятся к легкой депрессии ситуативного генеза. Показатели мужчин 22–34, 45–54, 55–64 лет и женщин 35–44 лет приближаются к верхней границе нормы.

Распределение пациентов по степени выраженности депрессии в сравниваемых группах представлено в таблице 3.

Оптимальный эмоциональный фон имеют только 27,69% пациентов с ХОБЛ: 30,22% мужчин и 21,43% женщин. То есть 2/3 пациентов с ХОБЛ имеют проблемы в эмоциональном статусе. У 22,56% больных наблюдается легкая депрессия ситуативного или невротического генеза, из них 24,46% мужской выборки и 17,86% женской. У значительного числа пациентов (30,77% выборки, 25,18% мужчин и 44,64% женщин) констатируется наличие субдепрессивного состояния или маскированная депрессия. Такие люди теряют обычную работоспособность и находятся в состоянии хронической усталости. Причем данные симптомы могут быть начальной стадией углубляющейся эндогенной депрессии. Истинное депрессивное состояние отмечено у 18,97% опрошенных, из этого числа мужчины составили 20,14%, женщины несколько меньше – 16,07%. Данная категория пациентов характеризуется пониженным настроением (гипотимией), торможением интеллектуальной и моторной

**ТАБЛИЦА 2.**

***Степень выраженности депрессии в группах пациентов с ХОБЛ, ТБ и ТБ+ХОБЛ в зависимости от пола и возраста***

| Возраст | ХОБЛ, количество баллов (M±σ) | | ТБ, количество баллов (M±σ) | | ХОБЛ+ТБ, количество баллов (M±σ) | | Критерий Крускала-Уоллеса, p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Муж. (n=139), абс.ч. (%) | Жен. (n=56), абс.ч. (%) | Муж. (n=87), абс. ч. (%) | Жен. (n=63), абс. ч. (%) | Муж. (n=118), абс. ч. (%) | Жен. (n=9), абс. ч. (%) | Муж. | Жен. |
| До 34 | 53,75±15,91 | 30 | 31,25±8,84 | - | 48,13±11,49 | - | H=17,143; p=0,000 | - |
| 35-44 | 51,00±18,96 | 42,50±13,50 | 49,77±13,39 | 48,57±11,24 | 42,09±13,88 | 45,00±11,64 | H=15,446; p=0,000 | H=12,798; p=0,002 |
| 45-54 | 51,01±10,47 | 57,63±9,10 | 43,99±15,43 | 40,96±10,83 | 46,47±10,87 | 37,81±6,49 | H=17,022; p=0,000 | H=17,462; p=0,000 |
| 55-64 | 56,39±11,31 | 60,57±11,62 | 36,15±7,67 | 37,92±8,51 | 48,59±11,81 | 58,75 | H=17,154; p=0,000 | H=14,479; p=0,000 |
| 65-74 | 57,01±15,67 | 64,27±8,60 | 35,49±7,09 | 36,56±5,04 | 43,75±12,01 | - | H=15,698; p=0,000 | H=18,503; p=0,000 |
| 75-84 | 69,68±11,50 | 67,14±18,61 | 31,88±0,88 | 47,5±1,77 | ***28,75*** | - | H=17,818; p=0,000 | H=18,491; p=0,000 |
| 85 и более | 71,67±6,88 | - | - | - | - | - | - | - |
| Среднее по группе | 58,64±14,03 | 53,68±13,34 | 39,02±11,4 | 40,7±9,95 | 45,99±10,88 | 43,33±10,63 | H=17,818; p=0,000 | H=17,507; p=0,000 |

**ТАБЛИЦА 3.**

***Распределение по наличию и выраженности депрессии, n (%)***

| Наличие и выраженность депрессии | ХОБЛ, абс/% | | | ТБ, абс/% | | | ХОБЛ+ ТБ, абс/% | | | $\chi^2$, p | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Всего | Муж. | Жен. | Всего | Муж. | Жен. | Всего | Муж. | Жен. | Муж. | Жен. |
| Состояние без депрессии | 54 (27,69) | 42 (30,22) | 12 (12,43) | ***9***7 (64,67) | 57 (65,52) | 40 (63,49) | 80 (62,99) | 74 (62,71) | 6 (66,67) | $\chi^2$ =20,282, p=0,000 | $\chi^2$ =9,160, p=0,010 |
| Легкая депрессия ситуативного или невротического генеза | 44 (22,56) | 34 (24,46) | 10 (17,86) | 35 (23,33) | 21 (24,14) | 14 (22,22) | 33 (25,98) | 30 (25,42) | 3 (33,33) | $\chi^2$ =3,002, p=0,223 | $\chi^2$ =0,746, p=0,689 |
| Субдепрессивное состояние или маскированная депрессия | 60 (30,77) | 35 (25,18) | 25 (44,64) | 15 (10) | 9 (10,34) | 6 (9,52) | 13 (10,24) | 13 (11,02) | - | $\chi^2$ =9,371, p=0,009 | $\chi^2$ =13,977, p=0,000 |
| Истинное депрессивное состояние | 37 (18,97) | 28 (20,14) | 9 (16,07) | 3 (2) | - | 3 (4,76) | 1 (0,79) | 1 (0,85) | - | $\chi^2$ =33,3830, p=0,000 | $\chi^2$ =4,5160, p=0,105 |
| Всего | 195 | 139 | 56 | 150 | 87 | 63 | 127 | 118 | 9 | $\chi^2$ =6,549, p=0,038 | $\chi^2$ =26,318, p=0,000 |

деятельности. Таким образом, практически половина пациентов с ХОБЛ (49,74%) нуждаются в специальных медицинских и психологических мероприятиях по коррекции депрессивных тенденций.

У большинства пациентов с ТБ наблюдается оптимальный эмоциональный фон: 64,67% общей выборки, 65,52% от подгруппы мужчин и 63,49% женщин. Однако это означает, что порядка одной трети больных активным ТБ имеют проблемы в эмоциональном статусе. У части пациентов выявлена легкая депрессия ситуативного или невротического генеза: 23,33% от общей выборки, в том числе 24,14% мужской выборки и 22,22% женской выборки. У 10% выборки (10,34% мужчин и 9,52% женщин) констатируется наличие субдепрессивного состояния или маскированная депрессия. Истинное депрессивное состояние отмечено у 2% опрошенных – это женщины (4,76% женской выборки). Таким образом, практически третья часть больных туберкулезом (в общей сложности 35,33%) нуждаются в специальных медицинских и психологических мероприятиях по коррекции депрессивных тенденций.

Иная картина в группе ТБ+ХОБЛ: 59,76% от общего числа, 59,21% мужчин и 66,67% женщин имеют оптимальный эмоциональный фон. У четверти выборки (25,61% общего числа, 25% мужчин и 33,33% женщин) отмечается легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Субдепрессивное состояние или маскированная депрессия: 13,44% от общей численности подгруппы и 14,47% от числа мужской подгруппы, женщин с субдепрессией в данной выборке не было (возможно, из-за малой численности женщин в данной категории пациентов). Истинное депрессивное состояние выявлено у 1,22% (1,32% общей выборки) мужчин с сочетанием ТБ+ХОБЛ (женщин нет).

Таким образом, практически половина пациентов с ХОБЛ (в общей сложности 49,74%), меньшее число пациентов с сочетанием ТБ+ХОБЛ (41,34%) и треть больных активным ТБ имеют проблемы в эмоциональном статусе, нуждаются в специальных медицинских и психологических мероприятиях по коррекции депрессивных тенденций.

Подсчет коэффициента корреляции показал наличие связи между показателями депрессивных тенденций и возрастом пациентов с ХОБЛ ($r=0,38$, $p<0,001$), чем старше пациент с ХОБЛ, тем больше вероятность развития у него депрессивных тенденций. В то же время в группе с ТБ отсутствует связь между показателями депрессивных тенденций и возрастом ($r=0,1511$, $p>0,05$). В группе ТБ+ХОБЛ связь отсутствует ($r=0,0334$, $p>0,05$), то есть нельзя однозначно ожидать депрессивные реакции только от пожилых пациентов.

**Выводы**

**1.** Пациенты с диагнозом ХОБЛ относятся преимущественно к зрелому и пожилому возрасту, с ТБ – к среднему возрасту. Сочетание заболеваний занимает срединную позицию. Мужчины болеют ТБ и ХОБЛ чаще, чем женщины.

**2.** Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга в адаптации Т.И. Балашовой может быть использована для выявления пациентов, нуждающихся в мероприятиях по коррекции эмоционального статуса, в том числе и среди пациентов с ХОБЛ и ТБ лёгких.

**3.** У подавляющего большинства пациентов с ХОБЛ отмечаются значительные проблемы эмоционального плана, заключающиеся в наличии депрессивных тенденций. В группе ТБ+ХОБЛ преобладают легкие депрессии ситуативного или невротического генеза (25,98%). У трети больных ТБ имеется легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Все эти пациенты нуждается в специально организованной психологической, а некоторые и в медицинской помощи по преодолению различного уровня депрессивных тенденций.

**4.** У пациентов с ТБ и ТБ+ХОБЛ не выявлено связи между уровнем депрессивных тенденций и возрастом. Но чем старше пациенты с ХОБЛ, тем больше они нуждаются в специализированной помощи по коррекции депрессивных тенденций.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.

*Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) / per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo, 2014. 92 s.*

**2.** Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017. Т. 27. № 1. С. 13-20.

*Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevsky A.S., Leschenko I.V. i dr. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: algoritm prinyatiya klinicheskikh resheniy. Pul'monologiya. 2017. T. 27. № 1. S. 13-20.*

**3.** Багишева Н.В., Удалова Т.Ю, Мордык А.В., Кононенко А.Ю. Депрессивные тенденции при хронической обструктивной болезни легких. Врач. 2015. № 11. С. 37-39.

*Bagisheva N.V., Udalova T.Yu., Mordyk A.V., Kononenko A.Yu. Depressivnye tendentsii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Vrach. 2015. № 11. S. 37-39.*

**4.** Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Губа Ю.В. Психологические расстройства у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции. Пульмонология. 2013. № 2. С. 81-84.

*Pertseva T.A., Gashinova E.Yu., Guba Yu.V. Psikhologicheskie rasstroystva u patsientov s sindromom bronkhial'noy obstruktsii. Pul'monologiya. 2013. № 2. S. 81-84.*

**5.** Попова А.Н., Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Качество жизни и коррекция диссомнических нарушений у больных ХОБЛ пожилого возраста. Медицина и качество жизни. 2013. № 1. С. 36-37.

*Popova A.N., Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V. Kachestvo zhizni i korrektsiya dissomnicheskikh narusheniy u bol'nykh KhOBL pozhilogo vozrasta. Meditsina i kachestvo zhizni. 2013. № 1. S. 36-37.*

**6.** Овчаренко С.И. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2013. № 2. С. 74-80.

*Ovcharenko S.I. Tipologiya rasstroystv lichnosti i reagirovaniya na zabolevanie pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Pul'monologiya. 2013. № 2. S. 74-80.*

**7.** Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. Т. 9. № 4 (36). С. 329-331.

*Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberkulez i KhOBL: problemy komorbidnosti. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2014. T. 9. № 4 (36). S. 329-331.*

**8.** Багишева Н.В., Неганова Ю.А., Неганова Н.А., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л., Безукладова А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез как взаимоотягощающие заболевания. Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 21-22.

*Bagisheva N.V., Neganova Yu.A., Neganova N.A., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L., Bezukladova A.S. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i tuberkulez kak vzaimootyagoshchayushchie zabolevaniya. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015. № 6. S. 21-22.*

**9.** Бекмухамбетова Н.В., Иванова О.Г., Мордык А.В., Багишева Н.В. Некоторые особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания и сопутствующей соматической патологии. Омский научный вестник. 2014. № 2 (134). С. 8-10.

*Bekmukhambetova NV, Ivanova OG, Mordyk AV, Bagisheva NV Nekotorye osobennosti klinicheskogo techeniya tuberkuleza organov dykhaniya i soputstvuyushchey somaticheskoy patologii. Omskiy nauchnyy vestnik. 2014. № 2 (134). S. 8-10.*

**10.** Брюханова Н.С., Мордык А.В. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88. № 4. С. 71-72.

*Bruchanova N.S., Mordyk A.V. Diagnostika i korrektsiya pogranichnykh psikhicheskikh rasstroystv u bol'nykh vpervye vyyavlennym infil'trativnym tuberkulezom legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011. T. 88. № 4. S. 71-72.*

**11.** Мордык А.В., Ситникова С.В., Удалова Т.Ю. Психологическое сопровождение процесса лечения у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2014. № 9. С. 39-40.

*Mordyk AV, Sitnikova SV, Udalova T.Yu. Psikhologicheskoe soprovozhdenie protsessa lecheniya u bol'nykh s sochetaniem tuberkuleza i VICh-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. № 9. C. 39-40.*

**12.** Мордык А.В., Брюханова Н.С., Антропова В.В., Пузырева Л.В. Роль личности пациента в процессе выявления и лечения туберкулеза органов дыхания. Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 4. С. 148-151.

*Mordyk A.V., Bryukhanova N.S., Antropova V.V., Puzyreva L.V. Rol' lichnosti patsienta v protsesse vyyavleniya i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2011. № 4. S. 148-151.*

**13.** Диагностика здоровья. Психологический практикум / под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: Речь, 2007. 950 с.

*Diagnostika zdorov'ya. Psikhologicheskiy praktikum / pod red. G.S. Nikiforova. SPb.: Rech', 2007. 950 s.*

УДК: 316.61:616.33/.35-002-08:612.821

Код специальности ВАК: 14.01.06

# СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

**Л.Н. Касимова, Е.Е. Горячева,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Горячева Екатерина Евгеньевна*** *– e-mail: katerina@list.ru*

Дата поступления
08.08.2017

В данном исследовании представлены данные об уровне комплаентности среди пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Изучено влияние социально-психологических характеристик на уровень комплаентности. Среди психологических характеристик анализировались типы отношения к болезни, копинг-стратегии и акцентуации характера. Выявлены характеристики пациентов с разным уровнем комплаентности. Коррекция выявленных социально-психологических характеристик даст возможность повысить комплаентность больных с гастроэнтерологической патологией.

**Ключевые слова:** комплаентность, патология желудочно-кишечного тракта, социальные характеристики, типы отношения к болезни, акцентуации характера, копинг-стратегии.

This research presents the data about level of compliance of patients with pathology of gastroenterological tract. Was study of influence of Socio-psychological characteristics on level of compliance. Among of psychological characteristics was analyzed are types of attitude towards the disease, coping strategy and accentuations of character. Was found characteristics of patients with different levels of compliance. Correction of this characteristics will give an opportunity to improve compliance of patients with pathology of gastroenterological tract.

**Key words:** compliance, pathology of gastroenterological tract, social characteristics, types of attitude towards the disease, coping strategy, accentuations of character.

## Введение

В выборе тактики лечения пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо учитывать степень комплаентности больного, т. е. стремление следовать врачебным рекомендациям по приему лекарств, соблюдения особой диеты и иных изменений стиля жизни [1]. Повышение комплаентности – одна из важнейших задач современной медицины [2].

В настоящее время выявлено порядка 250 факторов, оказывающих влияние на комплаентность [3], что подчёркивает сложность данной проблемы. Имеются противоречивые сведения о влиянии на комплаентность таких факторов, как депрессивные [4] и когнитивные нарушения [5], шизоидный склад личности, ведущий к отчужденности и эмоциональной холодности в межличностных контактах [6], копинг-механизмы [7], бессимптомное течение заболевания, отсутствие конструктивного альянса «врач – пациент», недостаточное осознавание больным своего заболевания, отсутствие веры в эффективность терапии [8], уровень образования и дохода в семье, пол [9, 10]. Несмотря на исследования, посвящённые столь большому числу факторов, единого взгляда относительно причин низкой комплаентности у больных с патологией ЖКТ не сформировано.

**Цель исследования:** определить влияние социально-психологических характеристик на уровень приверженности к терапии у больных с патологией ЖКТ.

**Материал и методы**

В исследование включались пациенты от 18 до 70 лет, с диагнозами «синдром раздражённого кишечника» (СРК), «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ), «язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки» (ЯБЖ и ДПК).

Методом структурированного интервью, с помощью разработанной в Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Базисной карты для клинико-эпидемиологических этнокультуральных исследований [11], включающей в себя данные анамнеза, социодемографические сведения и клиническую часть с характеристикой психопатологических синдромов согласно критериям МКБ-10 и DSM-IV [12], был опрошен 151 пациент, 55 – с СРК, 57 – с ГЭРБ и 39 – с ЯБЖ и ДПК, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологических отделениях Городской клинической больницы № 13 и Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Диагноз СРК устанавливался на основании проведенных клинических и лабораторных обследований, учитывалось отсутствие органической патологии, соответствие клинической картины заболевания Римским критериям III [13]. ГЭРБ диагностировалась согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [14]. Основой для постановки диагноза ЯБЖ и ДПК являлись общепринятые критерии [15], а также результаты фиброгастродуоденоскопии.

Комплаентность оценивалась с помощью универсального валидизированного теста Мориски–Грина [16]. Среди психологических особенностей учитывались такие, как акцентуации характера (опросник Леонгарда) [17], коппинг-стратегии (методика Хейма Э.) [18], тип отношения к болезни (методика ТОБОЛ) [19].

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 6.0. Использовалось стандартное (среднеквадратическое) отклонение, двухсторонний теста Фишера, коэффициент M-LChi-square и коэффициент корреляции Gamma [20].

**Результаты исследования**

Среди обследованных мужчины составили 41,7%, женщины – 58,3%. Средний возраст испытуемых составил 41,6±2,06 года.

В соответствии с результатами теста Мориски–Грина все больные были разделены на три группы. Статистически значимо преобладала группа 3, к которой относились некомплаентные пациенты (51%), группу 2 (28,5% $p<0,001$) составили больные из группы риска, в группу 1 вошли комплаентные лица (20,5%, $p<0,0001$).

В ходе опроса выяснилось, что в 3-ей группе больных достоверно чаще обнаруживались лица в возрастной категории от 40 до 49 лет (25,6%) по сравнению с 1-й группой (6,5%; $p=0,0271$).

Достоверно чаще среди некомплаентных (58,4%) выявлялись лица, имеющие среднее или среднеспециальное образование, по сравнению с комплаентными (32,3%; $p=0,0145$) и пациентами из группы риска (34,9%; $p=0,0157$). Больные с высшим образованием достоверно преобладали среди пациентов 1-й (61,2%, $p=0,0177$) и 2-й (58,1%, $p=0,0199$) групп, чем среди больных 3-й группы.

Среди обследованных преобладали работающие лица, однако в 3-й группе работающие пациенты (83,1%; $p=0,0416$) выявлялись достоверно чаще, чем в 1-й группе (64,5%). Неработающие лица, к которым были отнесены неработающие пенсионеры, инвалиды и нетрудоустроенные на текущий момент, чаще выявлялись среди комплаентных и больных из группы риска, чем среди некомплаентных, однако статистически значимой разницы выявлено не было. Обследованные лица чаще трудились в промышленной, управленческой сферах, а также в сфере бизнеса и финансов. Достоверно чаще в управленческой сфере работали пациенты из 3-й группы (40%), чем из 1-й (14,3%, $p=0,0091$). В промышленной области статистически значимо чаще трудились пациенты из 1-й группы (33,3%), чем из 2-й ($p=0,014$) и 3-й групп ($p=0,0349$). В сфере бизнеса и финансов достоверно чаще работали лица, относящиеся ко 2-й группе (30%), по сравнению с 1-й группой (9,5%, $p=0,0392$).

Достоверно чаще больные из 1-й группы (77,4%; $p=0,0168$) воспитывались в условиях конструктивной модели детско-родительских отношений, по сравнению с пациентами из 3-й группы, среди которых преобладали лица, воспитанные в условиях неконструктивной модели детско-родительских отношений (запретов, наказаний и т. д.) (48,1%; $p=0,0168$).

Во всех трёх группах преобладали лица, состоящие в браке, имеющие детей. Отношения в собственной семье как доброжелательные охарактеризовали 77,4% ($p=0,0337$) комплаентных лиц, что достоверно больше, чем процент некомплаентных пациентов (54,5%). Конфликтные и формальные отношения внутри семьи достоверно чаще встречались среди больных 3-й группы (26%), чем среди пациентов из 1-й группы (6,5%; $p=0,0271$).

Методом корреляционного анализа были выявлены корреляционные связи слабой и умеренной силы между высокой комплаентностью и высшим образованием ($r=+0,31$; $p=0,0007$), доброжелательными отношениями в собственной семье ($r=+0,24$; $p=0,0124$), конструктивной моделью детско-родительских отношений ($r=+0,28$; $p=0,0046$). Низкий уровень комплаентности положительно коррелировал с трудовой занятостью ($r=+0,41$; $p=0,0256$).

При изучении типов отношения к болезни у больных с гастроэнтерологической патологией было выявлено, что чистые типы (когда диагностируется лишь один тип отношения к болезни) диагностировались у 53,6% пациентов, в 46,4% случаев выявлялись сочетания различных типов отношения к болезни. Гармоничный тип диагностировался лишь у 7,3% исследованных. Наиболее часто у пациентов с патологией ЖКТ обнаруживался эргопатический тип (53,6%), при котором характерно стремление во что бы то ни стало сохранить трудоспособность, одержимость работой, которое часто усиливается на фоне обострения заболевания [19]. В 10% случаев и чаще выявлялись сенситивный тип (25,2%) (повышенная ранимость, обеспокоенность отношением окружающих к заболеванию, страх стать обузой для родных), неврастенический тип (22,5%) (раздражительность с последующим раскаянием на фоне боли и неприятных ощущений, отсутствия эффекта от лечения), тревожный тип (19,9%) (стойкая тревога и мнительность, характерно выраженное стремление получить больше информации о заболевании и лечении, о результатах анализов

и диагностических исследований, методах лечения), анозогнозический тип (17,9%) (необоснованное повышенное настроение, подавление мыслей о заболевании, его последствий, легкое нарушение режима терапии), ипохондрический тип (16,6%) (преувеличение имеющегося заболевания и поиск различной патологии, настойчивые требования в тщательном проведении диагностических исследований, стремление к лечению нередко сочетается с отсутствием веры в положительный результат, опасения по поводу дополнительного вреда здоровью от терапии) [19].

С помощью корреляционного анализа были установлены корреляционные связи между высокой комплаентностью и гармоничным (p=0,0453; r=+0,41), тревожным (p=0,004; r=+0,41) и ипохондрическим (p=0,0001; r=+0,54) типами отношения к болезни. Средний уровень комплаентности коррелировал с тревожным (p=0,0003; r=+0,47) и неврастеническим (p=0,0007; r=+0,43) типами. Низкая комплаентность коррелировала с эргопатическим типом (p=0,023; r=+0,34) отношения к болезни.

При изучении влияния копинг-стратегий на комплаентность у больных с патологией ЖКТ было выявлено, что в когнитивной сфере комплаентные больные одинаково часто применяли адаптивные копинги (41,9%) (сохранение самообладания (16,1%), проблемный анализ (12,9%), установка собственной ценности (12,9%)) и неадаптивные стратегии совладания со стрессом (41,9%) (диссимуляция (16,1%), смирение (12,9%), растерянность (12,9%)), что статистически значимо чаще, чем относительно адаптивные копинги (16,1%; p<0,05), такие, как относительность (9,7%) и религиозность (6,5%). В сфере эмоций больные с высоким уровнем комплаентности статистически значимо чаще прибегали к адаптивным стратегиям (51,5%) (оптимизм (45,1%), протест (6,5%)), чем к неадаптивным (19,3%; p<0,01) (подавление эмоций (12,9%) и агрессивность (6,5%)). Относительно адаптивные эмоциональные копинги выявлялись в 29,1% случаев (пассивная кооперация (16,1%), эмоциональная разрядка (12,9%)). Среди поведенческих стратегий совладания со стрессом статистически значимо чаще комплаентные лица использовали адаптивные копинги (58,1%) (альтруизм (25,8%), обращение (25,8%) и сотрудничество (6,5%)), чем относительно адаптивные (22,5%; p<0,01) (отвлечение (22,5%)) и неадаптивные (19,3; p<0,01) (активное избегание (12,9%) и отступление (6,5%)).

Больные со средним уровнем комплаентности среди когнитивных копингов статистически значимо чаще использовали адаптивные стратегии (53,5%) (проблемный анализ (25,6%), сохранение самообладания (16,3%), установка собственной ценности (11,6%)), чем относительно адаптивные (30,2%; p<0,05) (религиозность (13,9%), придача смысла (11,6%), относительность (4,7%)) и неадаптивные копинги (16,3%;p<0,001) (диссимуляция (9,3%), смирение (7%)). В эмоциональной сфере у пациентов со средним уровнем комплаентности статистически значимо чаще диагностировались адаптивные стратегии (60,5%) (оптимизм (58,2%), протест (2,3%)), чем относительно адаптивные (13,9%; p<0,0001) (эмоциональная разрядка (13,9%)) и неадаптивные стратегии совладания со стрессом (25,6%; p<0,01) (подавление эмоций (11,6%), самообвинение (7%) и покорность (7%)). Статистически значимо чаще в поведенческой сфере пациенты прибегали к адаптивным стратегиям (53,5%) (альтруизм (32,6%), сотрудничество (13,9%), обращение (7%)), чем относительно адаптивные (30,2%; p<0,05) (отвлечение (25,6%), конструктивная активность (4,7%)) и неадаптивные (16,3%; p<0,001) (активное избегание (13,9%) и отступление (2,3%)).

Лица с низким уровнем комплаентности среди когнитивных копингов с одинаковой частотой использовали как адаптивные (38,9%) (среди которых сохранение самообладания (13%), проблемный анализ (15,6%), установка собственной ценности (10,4%)), так и относительно адаптивные (28,6%) (придача смысла (11,7%), религиозность (10,4%), относительность (6,5%)) и неадаптивные стратегии (32,5%) (диссимуляция (14,3%), растерянность (10,4%), смирение (6,5%), игнорирование (1,3%)). В эмоциональной сфере некомплаентные лица статистически значимо чаще использовали адаптивные копинги (50,6%) (оптимизм (45,5%), протест (5,2%)), чем относительно адаптивные (20,8%; p<0,001) (эмоциональная разрядка (13%), пассивная кооперация (7,8%)) и неадаптивные (28,6%; p<0,01) (подавление эмоций (14,3%), покорность (7,8%) агрессивность (3,9%), самообвинение (2,6%)). Поведенческие стратегии были представлены примерно в одинаковом соотношении как адаптивные (33,8%) (обращение (24,7%), альтруизм (6,5%), сотрудничество (2,6%)), так и относительно адаптивные (36,4%) (отвлечение (22,1%), компенсация (10,4%), конструктивная активность (3,9%)) и неадаптивные (29,9%) (активное избегание (19,5%) и отступление (10,4%)).

Средний уровень комплаентности коррелировал с альтруизмом (p=0,0071; r=+0,53) и сотрудничеством (кооперация с более опытными или авторитетными для пациента лицами) (p=0,0313; r=+0,62). Низкая комплаентность коррелировала с компенсацией (p=0,0004; r=+1,0), при которой пациенты стараются отвлечься и прибегают к употреблению алкоголя или другим средствам, чтобы расслабиться.

При изучении влияния акцентуаций характера на уровень комплаентности были установлены положительные корреляционные связи между высокой комплаентностью и педантичным типом (p=0,001; r=+0,77); средним уровнем комплаентности и эмотивностью (p=0,0071; r=+0,46); низкой комплаентностью и застревающим (p<0,0001; r=+1,0), демонстративным (p=0,0002; r=+0,78), экзальтированным (p=0,0021; r=+0,76) гипертимным (p=0,0003; r=+0,72) и циклотимным (p=0,0063; r=+0,49) типами акцентуаций характера.

**Выводы**

Проведённое исследование продемонстрировало, что социально-психологические факторы влияют на уровень комплаентности больных с патологией ЖКТ.

Таким образом:

**1.** высокая комплаентность коррелировала с наличием высшего образования, доброжелательными отношениями в семье, конструктивной моделью детско-родительских отношений, гармоничным, тревожным и ипохондрическим типами отношения к болезни и педантичным типом акцентуации личности;

**2.** средний уровень комплаентности характеризовался тревожным и неврастеническим типами отношения к болезни, такими копинг механизмами, как сотрудничество и альтруизм и эмотивной акцентуацией характера;

**3.** низкий уровень комплаентности коррелировал с трудовой занятостью, эргопатическим типом отношения к заболеванию, таким копингом, как компенсация, застревающим, демонстративным, экзальтированным, гипертимным и циклотимным типами акцентуаций характера.

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** Ривкин А.Д., Бронштейн А.С., Лишанский А.Д. Медицинский толковый словарь. М.: Медпрактика, 2005. 296 с.

*Rivkin A.D., Bronshtejn A.S., Lishanskij A.D. Medicinskij tolkovyj slovar'. M.: Medpraktika, 2005. 296 s.*

**2.** Наумова Е.А. Определяющие факторы и методы улучшения приверженности пациентов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... д. м. н. Саратов, 2007. 42 с.

*Naumova E.A. Opredeljajushhie factory I metody uluchshenija priverzhennosti pacientov k lecheniju serdechno-sosudistyh zabolevanij: avtoref. dis. ... d. m. n. Saratov, 2007. 42 s.*

**3.** Port K., Palm K., Viigimaa M. Self-reported compliance of patients receiving antihypertensive treatment: use of a telemonitoring home care system. J TelemedTelecare. 2003. № 9 (1). P. 65-66.

**4.** DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 14. P. 2101-2107.

**5.** Kammerer J., Garry G., Hartigan M. et al. Adherence in patients on dialysis: strategies for success. Nephrol. Nurs. J. 2007. Vol. 34. P. 479-486.

**6.** Тихонов С.В. Предикторы низкой приверженности лечению у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2013. № 20 (3). С. 79-81.

*Tihonov S.V. Prediktory nizkoj priverzhennosti lecheniju u pacientov s gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezn'ju: Uchjonye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova. 2013. № 20 (3). S. 79-81.*

**7.** Киреева Т.И., Быстров С.А. Психологическая Коррекция приверженности лечению пациентов с хронической хирургической патологией. Наука и современность. 2011. № 12. Т. 1. С. 191-195.

*Kireeva T.I., Bystrov S.A. Psihologicheskaja Korrekcija priverzhennosti lecheniju pacientov s hronicheskoj hirurgicheskoj patologiej. Nauka i sovremennost'. 2011. № 12. T. 1. S. 191-195.*

**8.** Servellen G. et al. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virus infected men and women. AIDS Patient Care STDS. 2002. № 16. P. 269-281.

**9.** Hill M., Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter. 2005. № 131. P. 390-392.

**10.** Pang S.K., Ip W.Y., Chang A.M. Psychosocial correlates of fluid compliance among Chinese haemodialysis patients. JAdvNurs. 2001. № 35 (5). P. 691-698.

**11.** Положий Б.С., Чуркин А.А. Этнокультуральные особенности распространенности, формирования, клиники и профилактики основных форм психических расстройств. М. 2001. 25 с.

*Polozhij B.S., Churkin A.A. Jetnokul'tural'nye osobennosti rasprostrannennosti, formirovanija, kliniki i profilaktiki osnovnyh form psihicheskih rasstrojstv. M. 2001. 25 s.*

**12.** Классификация болезней в психиатрии и наркологии: Пособие для врачей / Под ред. М.М. Милевского. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. 184 с.

*Klassifikacija boleznej v psihiatrii I narkologii: Posobie dlja vrachej / Pod red. M.M. Milevskogo. M.: Izd-vo «Triada-H», 2003. 184 s.*

**13.** Douglas A., Drossman D.A., Dumitrascu F. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. J Gastrointestin Liver Dis. 2006. № 15 (3). P. 307-312.

**14.** Vakil N. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. AmJGastroenterol. 2006. № 101. P. 1900-1920.

**15.** Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). М.: Медицина, 1987. 285 с.

*Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Jazvennaja bolezn' (sovremennye predstavlenija o patogeneze, diagnostike, lechenii). M.: Medicina, 1987. 285 s.*

**16.** Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. MedCare. 1986. № 2. P. 67-73.

**17.** Римская Р., Римский С. Практическая психология в тестах, или как научиться понимать себя и других. М.: АСТ-ПРЕСС, 2001. 376 с.

*Rimskaja R., Rimskij S. Prakticheskaja psihologija v testah, ili kak nauchit'sja ponimat' sebja i drugih. M.: AST-PRESS, 2001. 376 s.*

**18.** Набиуллина Р.Р., Тухтарова И.В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция) учебное пособие. Казань. 2003. 83 с.

*Nabiullina R.R., Tuhtarova I.V. Mehanizmy psihologicheskoj zashhity i sovladanija so stressom (opredelenie, struktura, funkcii, vidy, psihoterapevticheskaja korrekcija) uchebnoe posobie. Kazan' . 2003. 83 s.*

**19.** Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. СПб.: б.и., 2005. 33 с.

*Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova Je.B., Vuks A.Ja. Psihologicheskaja diagnostika otnoshenija k bolezni: posobie dlja vrachej. SPb.: b.i., 2005. 33 s.*

**20.** Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STAUISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

*Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STAUISTICA. M.: MediaSfera, 2006. 312 s.*

# КРЕАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПСИХИАТРИИ И ПСИХОТЕРАПИИ

**Н.Г. Незнанов, А.В. Васильева, В.А. Михайлов**
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева
(по материалам журнала «Обозрение психиатрии и медицинской психологии», № 2, 2017)

Очередной, XVIII Всемирный конгресс Всемирной ассоциации динамической психиатрии (ВАДП), аффилированного члена Всемирной психиатрической ассоциации, «Креативные процессы в психотерапии и психиатрии» прошел с 19 по 22 апреля 2017 года во Флоренции (Италия). На несколько дней столица ренессанса, на протяжении более пятисот лет являющаяся центром артистической жизни Европы, стала гостеприимным хозяином для участников конгресса. Genius loci и выбранная тема позволили создать уникальную атмосферу для дискуссий и обмена научными идеями, а также установления новых профессиональных и личных контактов.

В этот раз основными организаторами научного форума стали руководители итальянского отделения ВАДП проф. Э. Бенелли и проф.И. Батальини вместе с группой своих коллег и студентов из психотерапевтического института им. Э. Фромма. Для выступления с докладами и ключевыми лекциями, участия, обмена практическим опытом приехали психиатры, психотерапевты, клинические психологи, арт-терапевты и социальные работники из 36 стран мира. Кроме европейских стран, приехали специалисты из Ирана, Аргентины, США, Австралии, Малайзии, Китая, Индии, Израиля и многих других государств. Всего конгресс собрал 624 участника, став наиболее богатым по своей культуральной, конфессиональной и географической представленности. Для многих специалистов, которые не так давно присоединились к ВАДП, хорошие воспоминания о предыдущем конгрессе, который в 2014 г. проходил в Санкт-Петербурге и был посвящен вопросам интердисциплинарного взаимодействия в области психиатрии и психического здоровья, стали поводом приехать во Флоренцию и принять участие в очередном научном форуме ВАДП.

Тема конгресса была выбрана неслучайно: стремительно меняющийся мир, глобализация, большие объемы часто противоречивой информации предъявляют новые требования к психике как пациентов, так и специалистов, усложнение психо-социальных отношений определяет большую уязвимость психического здоровья, привычные паттерны проблемно-решающего поведения не могут обеспечить в полной мере социальную адаптацию индивида, что, с одной стороны, может отрицательно сказываться на его психическом здоровье, с другой – создает условия для поиска новых нестандартных решений, стимулирует развитие креативного потенциала и творческих способностей.

В тех ситуациях, когда привычные приспособительные схемы не работают, необходимо искать новые решения для достижения значимых целей. В понимании организаторов конгресса такое положение вещей в современном обществе влияет на патоморфоз психических расстройств, предъявляет новые требования к профессионалам для разработки лечебных программ. Сам по себе терапевтический процесс требует от специалиста активизации как собственного, так и креативного потенциала психически больного, когда необходимо задействовать здоровый ресурс личности пациента для того, чтобы вместе с ним найти выход из болезни. Там, где симптом выполнял функцию коммуникации и «патологической адаптации», должны быть созданы новые, не менее успешные способы реагирования. Психофармакотерапия, обеспечение приверженности пациента лечению часто требуют от врача креативного мышления, чтобы сформулировать вместе с больным «новый смысл» медикаментозного лечения. Активация здорового ресурса личности подразумевает использование различных форм экспрессивной психотерапии в лечебном процессе, создающих универсальную матрицу коммуникации, апеллирующих к личности больного как творца, что способствует росту самоуважения, развивает художественные навыки, способствует созданию креативного жизненного стиля.

Г. Аммон, основатель немецкой школы динамической психиатрии и ВАДП, чей столетний юбилей мы будем отмечать в 2018 г., в своих работах неоднократно подчеркивал, что «необходимо предпринимать повторные попытки по интеграции различных методов во благо пациента для того, чтобы лучше его понять и чтобы иметь возможность помочь ему лучшим образом». Открыл конгресс президент ВАДП, председатель Российского общества психиатров проф. Н.Г. Незнанов докладом, посвященным взаимоотношениям между психиатрией и обществом, где представил актуальные проблемы, связанные с недооценкой значимости психического здоровья и стигматизации не только психически больных, но и специалистов, работающих в области психического здоровья, где креативные процессы и художественные проявления являются единственной областью, где инаковость содержит позитивную коннотацию. Он осветил последствия игнорирования коморбидной психической патологии в соматической медицине, новые достижения науки, указывающие на общие звенья патогенеза сердечно-сосудистых и депрессивных заболеваний.

В своем пленарном докладе генеральный секретарь ВАДП проф. М. Аммон осветила представления о креативности как центральной личностной функции, базирующейся в бессознательном, которое в свою очередь является не просто резервуаром инстинктов и влечений, а сосредоточением креативного потенциала индивида. Одной из основных задач терапии в динамической психиатрии является использование креативного потенциала для наверстывающего развития идентичности пациента.

В работе конгресса также приняла участия президент-элект ВПА профессор Хелен Херрман, в своем приветственном слове она особо отметила заслуги ВАДП по интеграции психотерапии в систему лечения психически больных, указав, что дальнейшие усилия на этом пути будут одним из приоритетных направлений в период ее деятельности на посту президента ВАДП. Свое выступление она посвятила проблеме социальных детерминант женского психического здоровья, эта тема давно интересует профессор Херрман и она планирует также активно развивать её дальше.

Помимо участия в общей программе российские участники в этот раз сформировали свой собственный симпозиум «Сексуальная дисфункция и тревога – вызов для креативных возможностей лечения» под председательством проф., д. м. н. Ю.А. Александровского, проф., д. м. н. Н.Г. Незнанова, д. м. н. В.А. Михайлова. Были представлены доклады Ю.А. Александровского «Современные принципы диагностики и терапии тревожных расстройств»; В.А. Михайлова «Диссомния в структуре тревожных расстройств и способы ее коррекции»; А.В. Васильевой «Психодинамическое понимание взаимозависимости тревожных, сексуальных и инсомнических нарушений при тревожных расстройствах непсихотического уровня, последствия для терапии»; Н.Б. Лутовой «Проблема мотивации к лечению у больных с эндогенными расстройствами». Видный специалист в области пограничных психических расстройств Ю.А. Александровский, рассказав о современных подходах к пониманию и терапии тревожных расстройств, напомнил о том, что психическая адаптация, направленная на оптимально возможное приспособление организма к актуальным условиям среды, – это перманентно существующий процесс. Основной его задачей является преодоление препятствий как внешнего, так и внутреннего характера, удовлетворение насущных потребностей индивида. В разрабатываемой им адаптационно-компенсаторной модели важным является представление об адаптационном барьере, который, являясь функционально динамическим образованием, по существу представляет собой интегрированное выражение биологической и социально-психологической составляющей уязвимости индивидуума к психическому расстройству. При этом функциональные возможности адаптационного барьера под влиянием биологических и социальных факторов постоянно модифицируются. В связи с этим для прорыва «барьера уязвимости» необходимо, чтобы интенсивность стрессового воздействия преодолела некоторый критический запас прочности индивида, что приводит к ослаблению его функциональных возможностей. Нарушение этого барьера сопровождается переходом от клинически скрытых проявлений уязвимости к внешним, то есть клинически определяемым признакам расстройства, которые могут быть выявлены как психиатрами, так и врачами общей практики.

В.А. Михайлов представил в своем докладе результаты открытого несравнительного мультицентрового проспективного исследования применения препарата Триттико (тразодон) при лечении больных тревожно-депрессивным расстройством с нарушениями сна. В исследовании приняли участие 30 больных депрессивным расстройством с нарушениями сна, 18 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил 43,1±12,8 года. Оценка депрессивных симптомов производилась с применением «шкалы депрессии Гамильтона», госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Сон и его расстройства оценивались при помощи балльной анкеты субъективных характеристик сна, шкалы сонливости Эпворта, шкалы скрининга синдрома апноэ во сне и методом ночной полисомнографии.

На фоне лечения препаратом Триттико в дозе 150–300 мг однократно вечером в течение 42 дней отмечалось достоверное ($p<0,05$) улучшение показателей по шкалам тревоги и депрессии, снижение среднего балла по шкалам оценки качества сна и сонливости, улучшение показателей ночного сна в форме уменьшения времени засыпания, количества пробуждений, времени бодрствования после начала сна, длительности 1-й стадии сна, увеличения общего времени сна, индекса эффективности сна, продолжительности 2-й стадии сна и дельта-сна. В.А. Михайлов отметил высокую эффективность и безопасность применения препарата как по отзывам самих пациентов, так и по отчетам наблюдавших их врачей. Исследование закончили 29 из 30 человек, серьезных нежелательных явлений/реакций зарегистрировано не было. В отношении эффективности лечения препаратом Триттико и врачи, и пациенты проявили поразительное единодушие – 79% пациентов и 79% врачей оценили эффективность препарата как «отличная» и «хорошая». Результаты данного исследования позволяют еще раз обратить внимание на то, что применение снотворных препаратов при инсомнии не является облигатным. Докладчик указал на то, что в современной концепции в лечении инсомнии на первый план выходит применение нелекарственных техник и использование некоторых побочных эффектов препаратов других групп, в частности, антидепрессантов, особенно при наличии депрессивной симптоматики.

Доклад А.В. Васильевой был посвящен проблемам соотношения сексуальной дисфункции и тревожных расстройств. Описывая историю изучения проблемы, она начала с классических психоаналитических представлений о том, что развитие тревожных состояний связано с запретными сексуальными побуждениями, уделив внимание другим психодинамическим теориям, делающим акцент на особенностях воспитания и ранних отношениях, определяющих тревожные реакции, связанные с сексуальными отношениями. Особый акцент в докладе был сделан на проблемах терапии тревожных расстройств, где сексуальные нарушения выступают в качестве одной из основных причин отказа от приема психотропных препаратов. Применение препарата Тразодон в лечении тревожных расстройств, благодаря его уникальной структуре, с точки зрения докладчицы, может быть решением этой тупиковой ситуации в терапии. Поскольку, обладая выраженным противотревожным действием, тразодон в отличии от других средств не только не угнетает, но и улучшает сексуальное функционирование и, безусловно, является препаратом выбора при сочетании тревожных и сексуальных расстройств.

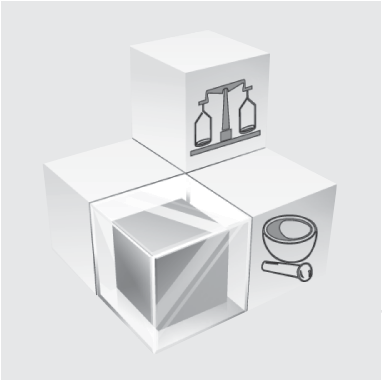
Н.Б. Лутова представила в своем докладе результаты многолетней научной работы уникального отделения интегративной терапии психически больных, в центре которой находились вопросы, связанные с мотивацией, являющейся краеугольным камнем и залогом успеха любого вида терапии и одной из самых трудных проблем в работе с психически больными.

Также на конгрессе были представлены доклады известных ученых в области нейронауки, в частности, исследователей формирования опыта привязанности и аддикций проф. К. Гроссман и Г. Гроссман, специалиста в области агрессии и функционирования зеркальных нейронов проф. Й. Бауэр. Последователь философских традиций в психиатрии К. Ясперса, профессор Гейдельбергского

университета, автор монографий, посвященных исследованию креативного процесса, а также патографическим исследованиям выдающихся творцов, таких как П. Пикассо, Гете и других, проф. Р. Хольм-Хадула также представил свой доклад. В качестве пленарных лекторов выступили руководитель психоаналитической секции ВПА проф. М. Ботболь, исследователь детско-родительских отношений советник ВПА проф. С. Тиано и многие, многие другие. В целом можно сказать о том, что конгресс стал креативным синтезом различных подходов, предоставив участникам возможность увезти домой новые знания, новые впечатления и новых друзей.

В настоящее время персонализированный подход приобретает все большую популярность в медицине в целом, в том числе и в области психического здоровья. Однако, к сожалению, имеются тенденции к ограничению его использования исключительно в биологической сфере для выделения специфических биотипов или фармакогенетических особенностей, часто игнорируя роль эпигенетических аспектов и влияния психосоциальных факторов в реализации того или иного генома. В самом же названии заложено признание именно роли личностных факторов в возникновении, течении и исходе заболевания. Результаты интердисциплинарных исследований убедительно демонстрируют взаимоперекрываемость звеньев патогенеза и тесную взаимосвязь между психическими и соматическими заболеваниями.

Самые современные методы лечения, продемонстрировавшие высокую силу доказательности в эксперименте, на практике могут оказаться гораздо менее эффективными при игнорировании психологических аспектов терапевтического процесса. Биопсихосоциальная парадигма, основы которой были заложены еще в работах В.М. Бехтерева, и холистическая концепция динамической психиатрии, в которой психические, соматические и духовные аспекты индивидуального функционирования рассматриваются как единое целое, интегрированное в группы, общество, культуру и природную среду, в которых они существуют, представляются наиболее перспективными моделями в современной медицине.



# ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.2:615.27

Код специальности ВАК: 14.04.03

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТОИМОСТИ БРЕНДА ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА

**И.М. Раздорская[1], И.А. Занина[2],**
[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»,
[2]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

***Раздорская Инна Михайловна*** *– e-mail: razdorski@yandex.ru*

Дата поступления
26.05.2017

Для применения на фармацевтическом рынке разработан адаптированный вариант методики оценки финансовой стоимости брендов рецептурных лекарственных препаратов. Основным объектом исследования выступают целевые группы врачей. Расчет стоимости брендов произведен на примере регионального сегмента рынка лекарственных препаратов с действующим веществом «амлодипин» на основании трех параметров для различных торговых марок – проникновение, планирование, доля. Установлено, что на исследуемом региональном рынке препаратом с наибольшей брендовой стоимостью является Тенокс. Результаты использования предлагаемой методики позволят оптовым и розничным фармацевтическим организациям уменьшить финансовые риски при формировании ассортимента ЛП-синонимов и их товарных запасов.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат, бренд, стоимость, амлодипин.

For application at pharmaceutical market adaptive variant of the method of evaluating financial cost of brands of recipe medicines is worked out. Basic object of the study is target groups of doctors. Calculation of the cost of brands is carried out as exemplified by the regional segment of medical market with the effective amplodipine substance based on three parameters valid for various trade marks – penetration, planning, share. It is determined that at the studied regional market of medicines the one having a higher brand value is Tenox. The results of use of the applied methods allow wholesale and retail pharmaceutical organizations to reduce financial risks in the course of forming the range of MP-synonyms and their trade stock.

**Key words:** medicine, brand, cost, amlodipine.

### Введение

Основой эффективной социально-экономической деятельности современных аптечных организаций (АО) является грамотное управление и использование нематериальных активов, в частности, клиентского (брендового) капитала. Брендизация аптечного бизнеса предполагает максимальное вовлечение потребителя в процесс оценки продукта, представляющего собой результат функционирования социального комплекса «Производитель – продукт – врач – провизор – потребитель», обеспечивающего возможности АО улавливать индивидуализированные вкусы клиентов и формировать их предпочтения.

Постоянно растущий ассортимент лекарственных средств привел к тому, что сегодняшний потребитель имеет множество вариантов выбора лекарственных препаратов (ЛП) различных торговых марок (ТМ), являющихся собственностью и активами компаний-производителей. В этих условиях важным этапом конкурентной борьбы за потребительскую лояльность становится создание положительных визуально-образных характеристик лекарственных препаратов – брендинг [1]. Таким образом, фармацевтические бренды «принадлежат» потребителям, ведь именно они определяют в своем сознании их ценность и образ. Семантический анализ позволил выделить наиболее рациональное, соответствующее требованиям аптечного рынка определение бренда как комплекса потребительских ожиданий, удовлетворенных на протяжении длительного промежутка времени посредством товара, оправдывающего доверие потребителя [2].

Важно отметить, что, в отличие от прочих групп потребителей, предпочтения потребителей фармацевтических товаров формируются не только в силу благоприятных внешних обстоятельств (внезапно возникшая «мода» на товар, сезонные условия), но в значительной, а, может быть, в большей мере определяются медицинскими и аптечными работниками, генерирующими спрос и направляющими потребительское поведение.

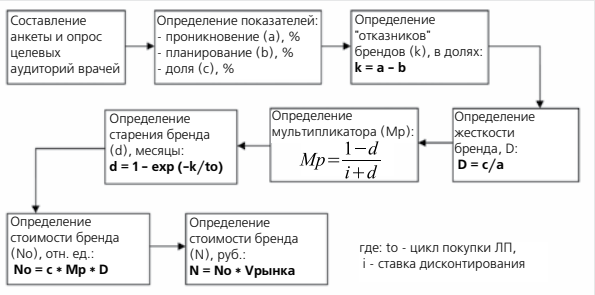



**РИС. 1.**
***Алгоритм расчета стоимости брендов Rx-препаратов на фармацевтическом рынке.***

**РИС. 2.**
***Карта стратегических позиций ЛП с МНН Амлодипин.***

**ТАБЛИЦА 1.**
***Рейтинг ЛП с МНН Амлодипин на региональном рынке г. Курска за январь 2015 г.***

| № п/п | Торговая марка ЛП | Объем реализации | | Ранг |
|---|---|---|---|---|
| | | Абс., руб. | % | |
| 1 | Амловас | – | – | – |
| 2 | Амлодак | – | – | – |
| 3 | Амлодигамма | – | – | – |
| 4 | Амлодифарм | – | – | – |
| 5 | Амлонг | – | – | – |
| 6 | Амлонорм | – | – | – |
| 7 | Амлорус | – | – | – |
| 8 | Амлотоп | 57 164,28 | 5,30 | 6 |
| 9 | Амлодипин | 398 563,06 | 36,98 | 1 |
| 10 | Калчек | 62 412,23 | 5,79 | 5 |
| 11 | Кардилопин | 1099,92 | 0,10 | 7 |
| 12 | Кармагип | – | – | – |
| 13 | Корвадил | – | – | – |
| 14 | Корди Кор | – | – | – |
| 15 | Норваск | 80 173,47 | | |
| 16 | Нормодипин | 126 941,03 | | |
| 17 | Омелар Кардио | – | – | – |
| 18 | Стамло М | – | – | – |
| 19 | Тенокс | 351 367,48 | 32,60 | 2 |
| **Сумма** | | **1 077 721,47** | **100,0** | |

При успешном развитии бренд добавляет товарам дополнительную стоимость, которая приносит компаниям ощутимую прибыль. Для получения точной оценки экономического эффекта от управления брендом необходимо производить расчет финансовой стоимости бренда [3]. При создании бренда формируется его первоначальная стоимость – это затраты на продвижение, регистрацию прав собственности и прочее. В процессе распространения товара на рынке образуется потребительская стоимость бренда, которая определяется его ценностью в сознании и восприятии потребителей. Таким образом, капитал бренда – совокупность факторов, которые определяют ценность продукции для конечных потребителей [4]. Данное утверждение требует определенной конкретизации по отношению к фармацевтическому рынку в связи с тем, что формирование представлений конечных потребителей о большинстве ЛП происходит под влиянием назначений и/или рекомендаций промежуточных потребителей – врачей и провизоров.

**Цель исследования:** исходя из вышеизложенного, актуальной представляется разработка методики оценки финансовой стоимости брендов рецептурного сегмента ЛП фармацевтического рынка.

**Материал и методы**

Основой данного исследования послужила методика, строящаяся на опросе потребителей товара [5]. Нами разработан адаптированный вариант методики для применения на фармацевтическом рынке в разрезе ЛП-синонимов с использованием метода ассоциативного проекционного тестирования (рис. 1). Данный подход нацелен на выявление ассоциаций у врачей в связи с определенным брендом и одновременно позволяет учитывать потребительские предпочтения относительно Rx-препаратов внутри международного непатентованного наименования (МНН).

В соответствии с предлагаемой методикой основным объектом исследования выступают целевые группы врачей и их предпочтения при назначении ЛП, так как именно они направляют и формируют спрос на рецептурные ЛП. Исследование амбулаторных карт и историй болезни в данном случае нерационально, поскольку врачи, согласно действующему законодательству РФ, выписывают ЛП под МНН. В то же время, они имеют возможность рекомендовать конкретные торговые марки ЛП при запросе пациентов.

Расчет стоимости брендов предлагается производить на основании трех параметров для различных ТМ Rx-препаратов внутри МНН: проникновение, планирование, доля.

**Результаты и их обсуждение**

В качестве примера нами был выбран сегмент ЛП с действующим веществом амлодипин на региональном рынке г. Курска. По данным Государственного реестра лекарственных средств сформировали ассортимент ТМ ЛП с МНН Амлодипин, представленный в таблице 1. Анализ ежемесячных аналитических отчетов Инфорум за 01.01.2015–01.02.2015 позволил установить номенклатуру реализуемых ТМ ЛП с МНН Амлодипин на региональном рынке, определить объем их реализации в оптовых ценах и присвоить ранг каждому из ЛП (таблица 1).

В соответствии с предложенным алгоритмом был проведен опрос 52 практикующих врачей (терапевтов, кардиологов) г. Курска по специально разработанной анкете с целью определения стоимости брендов ЛП исследуемой группы. В опросе

принимали участие специалисты, имеющие опыт работы по специальности более пяти лет. Первичные результаты, полученные в ходе опроса, позволили интерпретировать количественное содержание исходных показателей, необходимых для определения брендовой стоимости анализируемых ЛП (таблица 2). Так, показатель «проникновение» для определенного рецептурного ЛП с действующим веществом Амлодипин (a, %) соответствует сумме процентного количества специалистов, хотя бы раз назначавших этот ЛП, с Индексом Вышковского. Индекс Вышковского позволяет установить информационный спрос на лекарство в режиме реального времени, он определяется как отношение количества потребительских запросов к описанию определенной ТМ ЛП к общему числу запросов по всем ТМ в системе RLSNET®. Анализ результатов ответов респондентов на вопрос: «Фармакологический эффект от применения какого ЛП с действующим веществом амлодипин Вас удовлетворил настолько, что Вы в дальнейшем будете его назначать своим пациентам?», предоставляет возможность определить показатель «планирование» (b, %). Вопрос: «Какой ЛП вы назначили в крайний раз?», предполагает, что эксперт укажет тот ЛП, который больше остальных аналогов соответствует его требованиям и позволяет рассчитать показатель «доля» (c, %).

**ТАБЛИЦА 2.**
***Результаты опроса врачей г. Курска относительно ЛП с МНН Амлодипин***

| № п/п | Торговая марка ЛП | Проникновение, a | Доля, c | Планирование, b | Отказавшиеся от бренда, k |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Амловас | 11,72% | 0,00% | 0,00% | 11,72% |
| 2 | Амлодак | 21,55% | 2,60% | 3,60% | 17,95% |
| 3 | Амлодигамма | 0% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| 4 | Амлодифарм | 3,23% | 0,00% | 0,00% | 3,23% |
| 5 | Амлонг | 3,83% | 0,00% | 0,00% | 3,83% |
| 6 | Амлонорм | 1,92% | 0,00% | 0,00% | 1,92% |
| 7 | Амлорус | 18,19% | 1,30% | 12,70% | 5,49% |
| 8 | Амлотоп | 31,43% | 3,60% | 3,60% | 27,83% |
| 9 | Амлодипин* | 106,61% | 26,80% | 42,70% | 63,91% |
| 10 | Калчек | 12,30% | 2,30% | 2,30% | 10,00% |
| 11 | Кардилопин | 11,28% | 1,30% | 1,30% | 9,98% |
| 12 | Кармагип | 3,21% | 0,00% | 0,00% | 3,21% |
| 13 | Корвадил | 1,44% | 0,00% | 0,00% | 1,44% |
| 14 | Корди Кор | 24,10% | 1,30% | 0,00% | 24,10% |
| 15 | Норваск | 94,20% | 12,30% | 37,80% | 56,40% |
| 16 | Нормодипин | 0,04% | 0,00% | 0,00% | 0,04% |
| 17 | Омелар Кардио | 96,22% | 15,60% | 32,40% | 63,82% |
| 18 | Стамло М | 31,81% | 0,00% | 0,00% | 31,81% |
| 19 | Тенокс | 93,30% | 32,90% | 43,80% | 49,50% |

***Примечание:***
** Значение показателя «проникновение» для ЛП Амлодипин превышает 100%, поскольку под этим названием мы объединили все ТМ лекарственных препаратов, зарегистрированных на отечественном фармрынке, синонимичные с действующим веществом: Амлодипин Зентива, Амлодипин ЗТ, Амлодипин-Прана и проч.*

Согласно результатам проведенного анкетирования специалистов, наибольшее проникновение на региональный фармрынок имеют лекарственные препараты, у которых ТМ совпадают с МНН Амлодипин, чуть меньший охват имеют препараты торговых марок «Нормодипин» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), «Норваск» (Пфайзер ГмбХ, Германия) и «Тенокс» (КРКА, Словения).

В ходе дальнейшего исследования нами были исключены из расчетов ТМ, имеющие нулевые значения исследуемых параметров (таблица 3). Показатель «старение бренда» (d) представлен нами как временной интервал, в течение которого в памяти врача сохраняется образ бренда и его характеристики. Данный показатель особенно важен для производителей, так как он отражает частоту напоминания врачам о существовании на рынке данного бренда. Для фармацевтических организаций оптовой и розничной торговли показатель «старение бренда» также полезен при формировании ассортимента синонимичных препаратов (чем дольше врач помнит ЛП, тем меньше рисков относительно его ликвидности при включении данной позиции в ассортимент).

Значение ставки дисконтирования при расчете принимали равной 20% годовых, соответственно, для месяца i = 20/12 = 1,6. Критерий «жесткость бренда» (D) можно охарактеризовать как показатель лояльности врачей к данному бренду, то есть насколько жесткие и устойчивые позиции в памяти врача занимает тот или иной ЛП. Очевидно, что количественное значение данного критерия при максимальной успешности ЛП будет стремиться к 100%. Данный показатель оказывает прямое влияние на стоимость бренда, поскольку одним из основных условий формирования и становления бренда является степень лояльности целевых аудиторий. Для фармацевтических организаций данный критерий также полезен, так как он будет способствовать снижению рисков при формировании ассортимента ЛП – синонимов и их товарных запасов. На основании полученных данных произведен расчет финансовой стоимости брендов ЛП с МНН Амлодипин (таблица 3), согласно которому самой дорогостоящей ТМ на исследуемом региональном рынке в сегменте Rx-препаратов с МНН Амлодипин является Тенокс.

Анализируя данные таблицы 3, можно сделать вывод о том, что исследуемые ТМ имеют различные стратегические позиции, которые представлены на рисунке 2.

**Заключение**

Таким образом, нами разработана методика оценки финансовой стоимости брендов ЛП рецептурного отпуска, которая апробирована на примере анализа регионального рынка лекарственных препаратов с действующим веществом «амлодипин». Использование предлагаемой методики создает возможность перехода от нематериальных, «виртуальных» характеристик бренда к реальным финансовым показателям, что позволит производителям ЛП оценить эффективность собственных маркетинговых усилий, сравнивая количественные показатели стоимости бренда своего ЛП и брендов-конкурентов, то есть оценить стратегическое положение своего продукта на рынке. Для оптовых и розничных фармацевтических организаций результаты использования предлагаемой методики будут способствовать снижению финансовых рисков при формировании ассортимента ЛП-синонимов и их товарных запасов.

**ТАБЛИЦА 3.**
***Результаты расчета марочной стоимости ЛП с МНН амлодипин***

| № п/п | Торговая марка ЛП | Старение, d, мес. | Мультипликатор (1 - d)/(i + d) | Жесткость бренда | Стоимость бренда, отн. ед. | Стоимость бренда, руб. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Амловас | 16,47% | 4,621652 | 12,06% | 0,0144976 | 15624,395 |
| 2 | Амлорус | 5,35% | 13,61558 | 7,15% | 0,01265 | 13633,1666 |
| 3 | Амлотоп | 24,27% | 2,927281 | 11,45% | 0,0120705 | 13008,6289 |
| 4 | Амлодипин | 47,22% | 1,081199 | 25,14% | 0,0728413 | 78502,5935 |
| 5 | Калчек | 9,52% | 8,139766 | 18,70% | 0,0350076 | 37728,4551 |
| 6 | Кардилопин | 9,52% | 8,139766 | 11,52% | 0,0121952 | 13143,0472 |
| 7 | Корди Кор | 21,42% | 3,414352 | 5,39% | 0,0023943 | 2580,38463 |
| 8 | Норваск | 43,11% | 1,272569 | 13,06% | 0,0204381 | 22026,5797 |
| 9 | Нормодипин | 47,17% | 1,083453 | 16,21% | 0,0274027 | 29532,5227 |
| 10 | Тенокс | 39,04% | 1,499821 | 100,00% | 0,4934411 | 531792,094 |

Для аптечных организаций данная методика станет основой для управления знаниями провизоров по анализу причин и возможностей трансформации потребительского поведения на рынке лекарственных препаратов. Для фармацевтического рынка в целом основной точкой приложения методики, на наш взгляд, является оптимизация процессов взаимоотношений в системе «производитель – продукт – врач – провизор – потребитель».

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** Артемов А.В. и др. Брендинг в фармацевтике и парафармацевтике: российский опыт. М.: Литтерра, 2006. 160 с.

*Artemov A.V. i dr. Brending v farmacevtike i parafarmacevtike: rossiyskiy opyt. M.: Litterra, 2006. 160 s.*

**2.** Давыдов С. A Pocteriori: Brand R and D. Ремедиум. 2013. № 2. С. 42-47.

*Davydov S. A Pocteriori: Brand R and D. Remedium. 2013. № 2. S. 42-47.*

**3.** Выдрина Я.С. Особенности оценки бренда компании. Учет, анализ, аудит. 2010. № 5. С. 88-97.

*Vydrina YA.S. Osobennosti ocenki brenda kompanii. Uchet, analiz, audit. 2010. № 5. S. 88-97.*

**4.** Никулина К.Г. Методы оценки стоимости бренда. Экономика и право. 2012. № 4. С. 31-36.

*Nikulina K.G. Metody ocenki stoimosti brenda. Ekonomika i pravo. 2012. № 4. S. 31-36.*

**5.** Дымшиц М., Рязанов Ю. Стоимость бренда и оценка экономической эффективности рекламных затрат: введение динамического коэффициента. Рекламодатель: теория и практика. 2005. № 6. С. 48-54.

*Dymshic M., Ryazanov YU. Stoimost' brenda i ocenka ekonomicheskoj effektivnosti reklamnyh zatrat: vvedenie dinamicheskogo koefficienta. Reklamodatel': teoriya i praktika. 2005. № 6. S. 48-54.*

УДК: 615.2:576.85(570.5)
Код специальности ВАК: 13.03.2017

# ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ВОЛОДУШКИ КОЗЕЛЕЦЕЛИСТНОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ПРИБАЙКАЛЬЕ

**В.М. Мирович[1], С.А. Петухова[1], Л.В. Дударева[2], Н.А. Соколова[2],**
[1]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»,
[2]ФГБУН «Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН», г. Иркутск

***Мирович Вера Михайловна*** *– e-mail: mirko02@yandex.ru*

Дата поступления
26.05.2017

Проведено исследование компонентного состава эфирного масла надземных органов володушки козелецелистной (Bupleurum scorzonerifolium Willd.), произрастающей в Прибайкалье. Эфирное масло получали методом дистилляции. Компонентный состав эфирного масла исследовали хромато-масс-спектрометрическим методом. Идентифицировано 33 компонента. Основными компонентами эфирного масла являются терпинолен, лимонен, β-цис-оцимен, кариофиллен, β-гвайен, γ-гимахален, аромадендрена оксид (II), карифиллен оксид, муролан-3,9(11)-диен-10-перокси. В составе эфирного масла володушки козелецелистной Прибайкалья впервые установлено содержание кариофиллена, кариофиллен оксида, β-гвайена, аромадендрена, ледена оксида. В составе эфирного масла преобладает β-гвайен (23,04%).

**Ключевые слова:** володушка козелецелистная, Bupleurum scorzonerifolium, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрический метод, β-гвайен.

A study was made of the component composition of the essential oil of the outside organs of the Bupleurum scorzonerifolium that grows in the Baikal region. Essential oil was obtained by distillation. The component composition of the essential oil was examined by a chromatography-mass spectrometric method. 33 components are identified. The main components of the essential oil are terpinolene, limonene, β-cis-ozymene, caryophyllene, β-guaiene, γ-gimachalene, aromadendrene oxide (II), caryophillene oxide, murrolan-3,9(11)-diene-10-peroxy. In the composition of the essential oil of the Bupleurum scorzonerifolium of the Baikal region, the content of caryophyllene, caryophyllene oxide, β-guaiene, aromadendrene, ice oxide was first established. In the composition of essential oil β-guaiene predominates (23,04%).

**Key words:** Bupleurum scorzonerifolium, essential oil, chromatography-mass spectrometric method, β-guaiene.

На территории Центральной Сибири в районах Прибайкалья на остепненных лугах, по каменистым склонам речных долин, на лесных опушках встречается володушка (в.) козелецелистная – Bupleurum scorzonerifolium Willd., семейства Сельдерейных – Apiaceae. Для многих растений этого семейства характерно накопление эфирного масла. Так, в медицинской практике используются плоды аниса как отхаркивающее средство, плоды кориандра, тмина улучшают пищеварение.

Растения рода Bupleurum L. также накапливают эфирные масла, локализующиеся в эндогенных образованиях – канальцах. В литературе имеются сведения об исследовании компонентного состава эфирного масла видов рода Bupleurum, произрастающих на территории России, Монголии, Турции [1, 2, 3, 4]. Исследован состав эфирного масла в. многожильчатой (B. multinerve DC), в. сибирской (B. sibiricum Vest), в. козелецелистной (B. scorzonerifolium Willd.), в. золотистой (B. aureum Fisch.), в. круглолистной (B. rotundifolium L.). Изучался состав эфирного масла в. козелецелистной, произрастающей в Монголии, Красноярском и Забайкальском краях, Республике Бурятия. Зыковой И.Д. установлено, что качественный состав эфирного масла в. козелецелистной, собранной в одно и то же время в той же ценопопуляции в разные годы, остается постоянным [5]. Полученные данные о составе эфирного масла в. козелецелистной из разных районов произрастания (сибирских регионов, Монголии) свидетельствуют о значительном отличии состава эфирного масла. В эфирном масле в. козелецелистной, произрастающей в Красноярском крае, преобладают β-мирцен (10,8%), лимонен (11,0%), транс-β-оцимен (12,8%), гермакрен Д (12,1%); в в. козелецелистной, произрастающей в Забайкальском крае, – β-мирцен (3,45%), лимонен (6,22%), гермакрен Д (5,07%); произрастающей в Монгилии – α-пинен (6,33%), сабинен (6,56%), мирцен (8,09%), р-цимен (11,54%), лимонен (15,21%), β-транс-оцимен (10,50%). Приведенные данные свидетельствуют о значительной зависимости компонентного состава эфирного масла в. козелецелистной от климатических условий.

Кроме эфирного масла надземные органы в. козелецелистной содержат фенольные соединения – флавоноиды (кверцетин, гиперозид, изокверцитрин, рутин, изорамнетин, изорамнетин-3-глюкозид, кактицин, нарциссин), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая) [6, 7].

В народной медицине в. козелецелистная применяется при заболеваниях печени и поджелудочной железы. В. козелецелистная входит в фармакопею КНР и используется как мочегонное и противовоспалительное средство [8].

**Целью настоящей работы** явилось исследование компонентного состава эфирного масла надземных органов в. козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье.

**Материал и методы**

Для исследования сырье (надземные органы в. козелецелистной) заготавливали в период массового цветения в 2016 году в южных районах Иркутской области по каменистому склону речной долины реки Иркут. Растения срезали серпом, сушили воздушно-теневым способом. Высушенное сырье в количестве 1000 г измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Эфирное масло получали методом дистилляции по способу 1 [9]. Время перегонки составило 6 часов. Эфирное масло отделяли от водной фазы и высушивали безводным натрия сульфатом, помещали в ампулы, запаивали, хранили до анализа при температуре +5°С.

**ТАБЛИЦА.**
***Компонентный состав эфирного масла надземных органов в. козелецелистной***

| № п/п | Торговая марка ЛП | Старение d, мес. |
|---|---|---|
| | **Монотерпены** | |
| 1 | α-фелландрен | 0,05 |
| 2 | 1R-α-пинен | 0,30 |
| 3 | камфен | 0,08 |
| 4 | терпинолен | 3,56 |
| 5 | 2(10)-пинен, (1S,5S)-(-)- | 0,57 |
| 6 | 1,3,8-п-ментатриен | 2,64 |
| 7 | лимонен | 5,17 |
| 8 | β-транс-оцимен | 0,67 |
| 9 | β-цис-оцимен | 7,15 |
| 10 | γ-терпинен | 0,85 |
| 11 | 3-карен | 0,34 |
| 12 | периллен | 0,09 |
| 13 | δ 3-карен | 1,43 |
| 14 | карвеол | 0,13 |
| 15 | (+)-карвон | 0,15 |
| 16 | р-мента-1,8-диен-6-ол | 0,34 |
| **Итого:** | | **23,52** |
| | **Сесквитерпены** | |
| 17 | γ-элемен | 0,07 |
| 18 | копаен | 0,81 |
| 19 | β-элемен, (-)- | 3,16 |
| 20 | кариофиллен | 9,49 |
| 21 | сейхеллен | 5,17 |
| 22 | β-гвайен | 23,04 |
| 23 | γ-гурюнен | 2,40 |
| 24 | α-фарнезен | 0,76 |
| 25 | γ-гимахален | 2,30 |
| 26 | нафтален, 1,2,4а,5,8,8а-гексагидро-4,7-диметил-1-(1-метилэтил)-, [1S-(1α,4аβ,8аα)]- | 1,4 |
| 27 | 9-метоксикаламенен | 0,1 |
| 28 | аромадендрена оксид-(2) | 4,91 |
| 29 | ледена оксид (II) | 8,55 |
| 30 | кариофиллена оксид | 7,22 |
| 31 | изоаромадендрена эпоксид | 0,59 |
| 32 | муролан-3,9(11)-диен-10-перокси | 3,32 |
| 33 | каларен эпоксид | 0,33 |
| **Итого:** | | **73,62** |
| **Всего:** | | **97,14 %** |

Компонентный состав эфирного масла исследовали хромато-масс-спектрометрическим методом на приборе Agilent Technologies (6890N) с квадрупольным масс-спектрометром (MSD 5973) в качестве детектора. Разделение веществ проводили на кварцевой колонке HP-5MS (30 м × 0,2–5 мм). Для анализа готовили 1% метанольный раствор эфирного масла. Условия анализа: температура испарителя 280°С; начальная температура колонки 60°С (1 мин), 60...250°С (2°С/мин), 250°С (1 мин); температура источников ионов 173°С; энергия ионизирующих электронов – 70 эв; газ-носитель гелий 1 мл/мин. Данные регистрировали со скоростью 1,2 скан./сек в диапазоне 30–650 а.е.м.

Относительное содержание компонентов эфирного масла вычисляли по площадям хроматографических пиков без использования корректирующих коэффициентов, идентификацию проводили путем сравнения линейных индексов удерживания и полных масс-спектров выделенных соединений с данными библиотеки «Nist 8» и «Nist 11».

**Результаты и их обсуждение**

В процессе перегонки было получено эфирное масло желто-зеленого цвета, своеобразного запаха, с плотностью меньше 1. Выход эфирного масла составил 0,22%.

В составе эфирного масла в ходе анализа было зафиксировано 50 пиков, из них идентифицировано 33. Идентификацию соединений проводили с относительным содержанием в эфирном масле компонента равным или более 0,05%.

Качественный состав эфирного масла в. козелецелистной представлен монотерпенами (16 соединений) и сесквитерпенами (17 соединений). По нашим данным, в составе эфирного масла в. козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье, на долю монотерпеновых соединений приходится 23,52%, сесквитерпеновых соединений – 73,62% (таблица).

Основными компонентами эфирного масла являются терпинолен (3,50%), лимонен (5,17%), β-цис-оцимен (7,15%), кариофиллен (9,49%), β-гвайен (23,04%), γ-гимахален (2,30%), аромадендрена оксид (II) (8,55%), кариофиллен оксид (7,22%), муролан-3,9(11)-диен-10-перокси (3,32%).

Следует отметить компоненты эфирного масла в. козелецелистной, содержание которых не зависит от места произрастания, – лимонен, β-транс-оцимен, γ-терпинен. Для эфирного масла в. козелецелистной из Монголии, Красноярского и Забайкальского краев, Республики Бурятия характерно присутствие гермакрена D. В нашем образце сырья эфирного масла и в эфирном масле в. козелецелистной из Монголии (Селенгинский район) содержание этого компонента не установлено.

В составе эфирного масла в. козелецелистной Прибайкалья впервые установлено содержание кариофиллена, кариофиллен оксида, β-гвайена, аромадендрена, ледена оксида.

Проведенный анализ показывает, что по составу эфирного масла в. козелецелистная образует хеморасы, которые зависят от климатических условий.

Следует обратить внимание на распространение в эфирном масле в. козелецелистной гермакрена D и β-гвайена как компонентов с наибольшим процентным содержанием или отсутствием в составе эфирного масла.

**Заключение**

Таким образом, нами проведено исследование компонентного состава эфирного масла надземных органов володушки козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье. Идентифицировано 33 компонента. В составе эфирного масла преобладает β-гвайен (23,04%).

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Altantsetseg Sh., Shatar S., Javzmaa N. Comparative study of essential oil constituents of Bupleurum species from Mongolia. Mongolian Journal of Chemistry. 2012. № 13 (39). P. 28-30.

**2.** Akin M., Saraçoğlu H.T., Demirci B. et. al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from different parts of Bupleurum rotundifolium L. Records of natural products. 2012. № 6 (3). P. 316-320.

**3.** Тыхеев Ж.А. Володушка козелецелистная: компонентный состав эфирного масла и липидной фракции надземной части флоры Бурятии, Забайкальского края и Монголии. Экология России и сопредельных территорий: мат-лы XIX междунар. конф. 2014. С. 213.

*Tyheev Zh.A. Volodushka kozelecelistnaja: komponentnyj sostav jefirnogo masla i lipidnoj frakcii nadzemnoj chasti flory Burjatii, Zabajkal'skogo kraja i Mongolii. Jekologija Rossii i sopredel'nyh territorij: mat-li XIX mezhdunar. konf. 2014. S. 213.*

**4.** Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Володушка козелецелистная: компонентный состав эфирного масла надземной части. Сибирский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 97-98.

*Zykova I.D., Efremov A.A. Volodushka kozelecelistnaja: komponentnyj sostav jefirnogo masla nadzemnoj chasti. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2014. № 2. S. 97-98.*

**5.** Зыкова И.Д. Изменение состава эфирного масла володушки козелецелистной (Bupleurum scorzonerifolium L.), произрастающей в Сибирском регионе, в зависимости от метеорологических условий. Вестник КрасГАУ. 2015. № 7. С. 33-38.

*Zykova I.D. Izmenenie sostava jefirnogo masla volodushki kozelecelistnoj (Bupleurum scorzonerifolium L.), proizrastajushhej v Sibirskom regione, v zavisimosti ot meteorologicheskih uslovij. Vestnik KrasGAU. 2015. № 7. S. 33-38.*

**6.** Olennikov D.N., Partilkhaev V.V. (2013) Flavonoids and phenylpropanoids from several species of Bupleurum growing in Burytia. Chemistry of Natural Compounds. Vol. 48 (6). P. 1078-1082.

**7.** Петухова С.А., Мирович В.М. Состав биологически активных веществ володушки козелецелистной (Bupleurum scorzonerifolium Willd.) травы, произрастающей в Восточной Сибири. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. 2016. Вып. 71. С. 57-59.

*Petuhova S.A., Mirovich V.M. Sostav biologicheski aktivnyh veshhestv volodushki kozelecelistnoj (Bupleurum scorzonerifolium Willd.) travy, proizrastajushhej v Vostochnoj Sibiri. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii: sbornik nauchnyh trudov. 2016. Vyp. 71. S. 57-59.*

**8.** Pharmacopoeia of the peoples Republic of China. Guangzhou: Guangdong science and technology Press. 1992.

**9.** Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 томах [Электронный ресурс] / ред. Г.В. Авраменко, О.Г. Потанина, Е.В. Буданова. XIII изд. М. 2015. - Режим доступа: http://femb.ru/feml (дата обращения: 25.11.2016).

*Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii: v 3 tomah [Jelektronnyj resurs] / red. G.V. Avramenko, O.G. Potanina, E.V. Budanova. XIII izd. M. 2015. - Rezhim dostupa: http://femb.ru/feml.*

УДК: 615.2 :571.151(570.15)

Код специальности ВАК: 14.04.02

# ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ ХАТЬМЫ ТЮРИНГЕНСКОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

**Л.М. Федосеева, О.А. Мызникова,**
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

***Федосеева Людмила Михайловна*** *– e-mail: ludmila@agmu.ru*

Дата поступления
02.05.2017

Цель работы: изучение качественного состава фенольных соединений в вегетативных органах и цветках хатьмы тюрингенской, заготовленных на территории Алтайского края. Анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В корнях обнаружены производные кофейной, хлорогеновой кислот, умбеллиферона; в траве и стеблях – производные кофейной кислоты, соединения кумариновой природы, флавоноиды групп флавона и катехина; в листьях – производные хлорогеновой и феруловой кислот, производные кверцетина, кемпферола, флавона; в цветках – фенологликозиды, производные кемпферола и флавона. Исследования направлены на расширение сырьевой базы источников биологически активных соединений. В качестве морфологической группы сырья для дальнейшего изучения и внедрения в медицину целесообразно использование травы хатьмы тюрингенской.

**Ключевые слова:** Lavatera thuringiaca L., фенольные соединения.

The aim of the work is to study the qualitative composition of phenolic compounds in vegetative organs and flowers of the Lavatera thuringiaca L. collected in the Altai Territory. The analysis was carried out by high-performance liquid chromatography. In the roots are founded the derivatives of coffeic and chlorogenic acids, umbelliferone; in aerial part and stems – derivatives of coffeic acid, compounds of coumarin nature, flavonoids of flavone and catechin groups; in leaves – derivatives of chlorogenic and ferulic acids, derivatives of quercetin, kaempferol, flavone; In flowers – phenolic glycosides, derivatives of kaempferol and flavone. Research is aimed at expanding the resource base of sources of biologically active compounds. As a morphological group of raw materials for further study and introduction into medicine, it is advisable to use the Lavatera thuringiaca herba.

**Key words:** Lavatera thuringiaca L., phenolic compounds.

## Введение

В народной медицине растения сем. Мальвовые (Malvaceae Juss.) широко применяются как отхаркивающие, обволакивающие, противовоспалительные средства [1]. В научной медицине используются только алтей лекарственный (Althaea officinalis L.), алтей армянский (Althaea armeniaca Ten.). На территории Алтайского края алтей практически не встречается, в связи с чем возникает необходимость в расширении сырьевой базы за счёт поиска дополнительных растительных источников и комплексного их использования.

Значительный интерес для изучения представляет хатьма тюрингенская (Lavatera thuringiaca L.) сем. Мальвовые, которая произрастает повсеместно на территории Алтайского края. Данное растение содержит комплекс биологически активных соединений (БАС), включающий полисахариды, дубильные вещества, флавоноиды, кумарины и др. [2]. Для лекарственного растительного сырья (ЛРС), которое изучается впервые, следует обосновать выбор морфологической группы. Необходимо провести сравнительный анализ состава БАС, содержащихся в различных органах растения.

**Цель данной работы**: изучение качественного состава фенольных соединений, содержащихся в вегетативных органах и цветках хатьмы тюрингенской.

**Материал и методы**

Объекты исследования – корни, трава, стебли, листья, цветки хатьмы тюрингенской, произрастающей на территории Бийского района Алтайского края. Надземные органы растения заготавливали в период цветения (июль 2016 г.), подземные – после плодоношения (сентябрь 2016 г.).

Для изучения качественного состава фенольных соединений исследуемых образцов получали извлечения. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%. Соотношение «сырьё – экстрагент» – 1:10. Время экстракции – 30 мин при нагревании с обратным холодильником. Полученные извлечения исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на микроколоночном жидкостном хроматографе «МилиХром А-02» с УФ-детектором. Условия анализа: хроматографическая колонка 2,0 × 75 мм; сорбент NucleoSIL-120-5-C18 с размером частиц 5 мкм; элюент А – раствор кислоты трифторуксусной водный 0,01%, элюент Б – ацетонитрил. Скорость подачи элюента – 100 мкл/мин, объём пробы – 2 мкл, температура колонки 35°С; градиент 5–55% элюента Б за 30 мин [3]. Детектирование веществ проводили при длинах волн 220, 254, 268, 300, 324, 360 нм. Соединения идентифицировали по временам удерживания (τ) и спектральным характеристикам (λmax), сопоставляя их с аналогичными показателями стандартных образцов (СО) производства компании «Sigma-Aldrich» и литературными данными [4–6]. Проводили по пять параллельных определений.

**Результаты и их обсуждение**

В результате хроматографирования спиртовых извлечений получены следующие данные (таблица).

В спиртовом извлечении корней: пик 1 – производное хлорогеновой кислоты (τ=9,5 мин; λmax=212; 235 пл; 305 пл; 330 нм), пик 2 – производное умбеллиферона

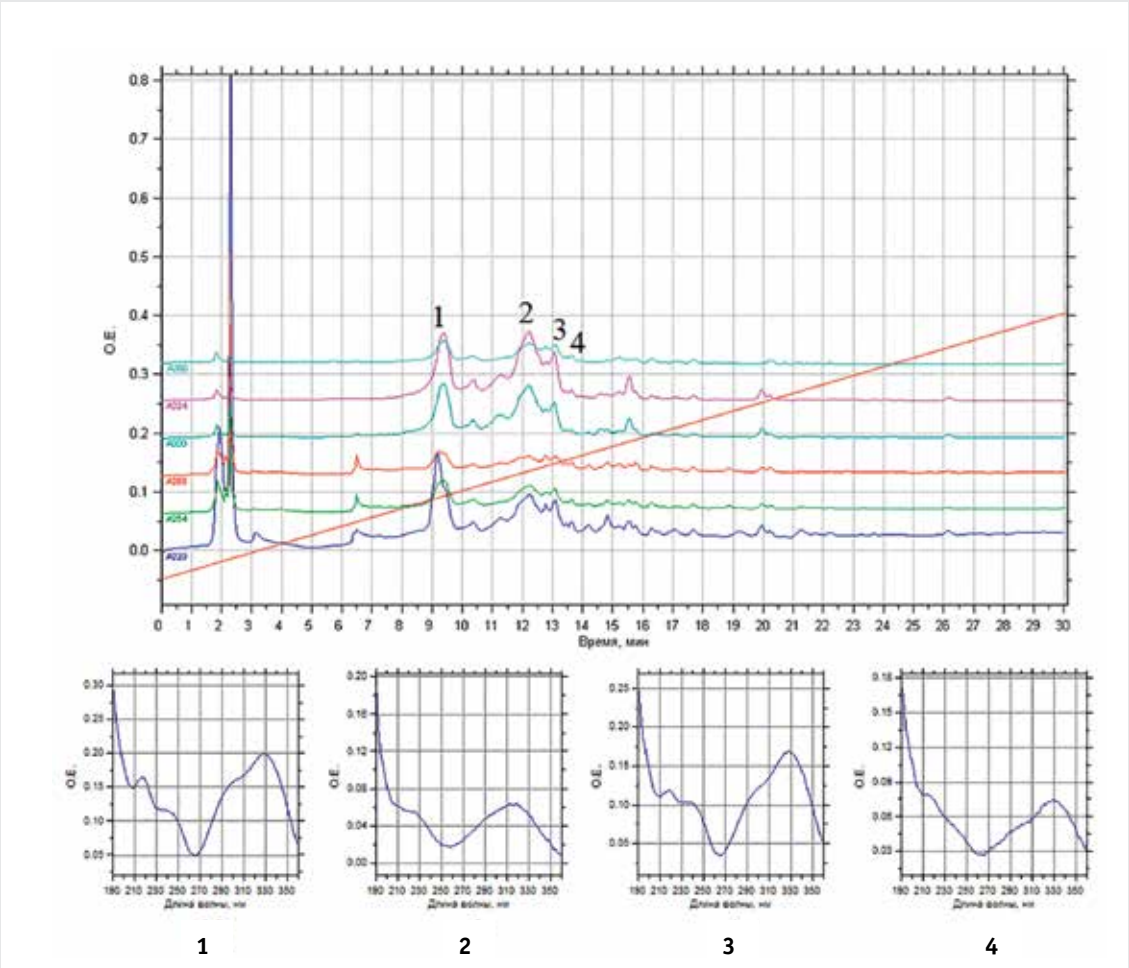



**РИС. 1.**
***Хроматограмма спиртового извлечения корней хатьмы тюрингенской и спектры поглощения соединений: 1*** – производное хлорогеновой кислоты, ***2*** – производное умбеллиферона, ***3*** – производное кофейной кислоты, ***4*** – производное умбеллиферона.

**ТАБЛИЦА.**

***Результаты исследований состава фенольных соединений вегетативных органов и цветков хатьмы тюрингенской***

| № пика | Время удерживания, мин | Максимум поглощения, нм | Соединение |
|---|---|---|---|
| **Корни** | | | |
| 1 | 9,5 | 212; 235 пл; 305 пл; 330 | Производное хлорогеновой кислоты |
| 2 | 12,2 | 220 пл; 315 | Производное умбеллиферона |
| 3 | 13,1 | 219; 235 пл; 330 | Производное кофейной кислоты |
| 4 | 13,6 | 218 пл; 330 | Производное умбеллиферона |
| **Трава** | | | |
| 1 | 9,6 | 213; 235 пл; 305 пл; 330 | Производное хлорогеновой кислоты |
| 2 | 11,5 | 202; 268; 330 | Флавоноид группы флавона |
| 3 | 12,0 | 198; 215 пл; 270; 328 | Соединения кумаринового ряда |
| 4 | 12,5 | 196; 213 пл; 275; 298 пл; 330 | |
| 5 | 13,5 | 198; 212 пл; 270; 328 | |
| 6 | 14,8 | 200; 270 | Производное катехина |
| 7 | 15,3 | 200; 270; 335 | Флавоноиды группы флавона |
| 8 | 15,7 | 200; 270; 330 | |
| 9 | 16,5 | 200; 270; 330 | |
| 10 | 16,7 | 200; 268; 335 | |
| 11 | 18,0 | 200; 275 | Производные катехина |
| 12 | 18,3 | 200; 270 | |
| 13 | 21,0 | 222 пл; 268; 315 | Флавоноиды группы флавона |
| 14 | 21,5 | 268; 310 | |
| **Стебли** | | | |
| 1 | 8,1 | 200; 320 | Производное катехина |
| 2 | 10,6 | 218; 235 пл; 305 пл; 330 | Хлорогеновая кислота |
| 3 | 12,3 | 206; 270; 327 | Флавоноид группы флавона |
| 4 | 12,6 | 205; 220 пл; 270; 328 | Соединение кумаринового ряда |
| 5 | 13,6 | 218; 235 пл; 330 | Производное кофейной кислоты |
| 6 | 15,1 | 200; 275; 325 | Производное катехина |
| 7 | 16,2 | 200; 295 пл; 330 | Соединение кумаринового ряда |
| 8 | 16,7 | 202; 275; 345 | Флавоноид группы флавона |
| **Листья** | | | |
| 1 | 9,6 | 212; 235 пл; 305 пл; 330 | Производное хлорогеновой кислоты |
| 2 | 10,7 | 204; 265; 355 | Производное кверцетина |
| 3 | 11,9 | 270; 325 | Производное кемпферола |
| 4 | 12,4 | 218; 240; 300 пл; 330 | Производные феруловой кислоты |
| 5 | 13,1 | 218; 240; 300 пл; 330 | |
| 6 | 16,2 | 204; 264; 355 | Кверцитрин |
| 7 | 19,5 | 268; 315 | Флавоноид группы флавона |
| **Цветки** | | | |
| 1 | 9,5 | 214; 235 пл; 305 пл; 330 | Производное хлорогеновой кислоты |
| 2 | 10,3 | 240; 330 | Фенологликозиды |
| 3 | 11,6 | 230; 320 | |
| 4 | 12,2 | 230; 320 | |
| 5 | 13,0 | 215; 330 | |
| 6 | 14,1 | 200 пл; 268; 318 | Производные кемпферола |
| 7 | 15,0 | 200 пл; 265; 315 | |
| 8 | 21,0 | 268; 312 | Флавоноид группы флавона |
| 9 | 21,5 | 202пл; 268; 310 | Производное кемпферола |
| **Стандартные образцы** | | | |
| 1 | 10,2 | 218; 235 пл; 305 пл; 327 | Хлорогеновая кислота |
| 2 | 12,0 | 220; 240; 305 пл; 325 | Кофейная кислота |
| 3 | 16,5 | 218; 240; 300 пл; 325 | Феруловая кислота |
| 4 | 14,8 | 200; 215; 325 | Умбеллиферон |
| 5 | 15,1 | 195; 278 | Пирокатехин |
| 6 | 16,2 | 203; 257; 350 | Кверцитрин |
| 7 | 19,3 | 250; 294; 307 пл | Флавон |
| 8 | 20,3 | 202; 255 | Кверцетин |
| 9 | 24,2 | 195; 267 | Кемпферол |

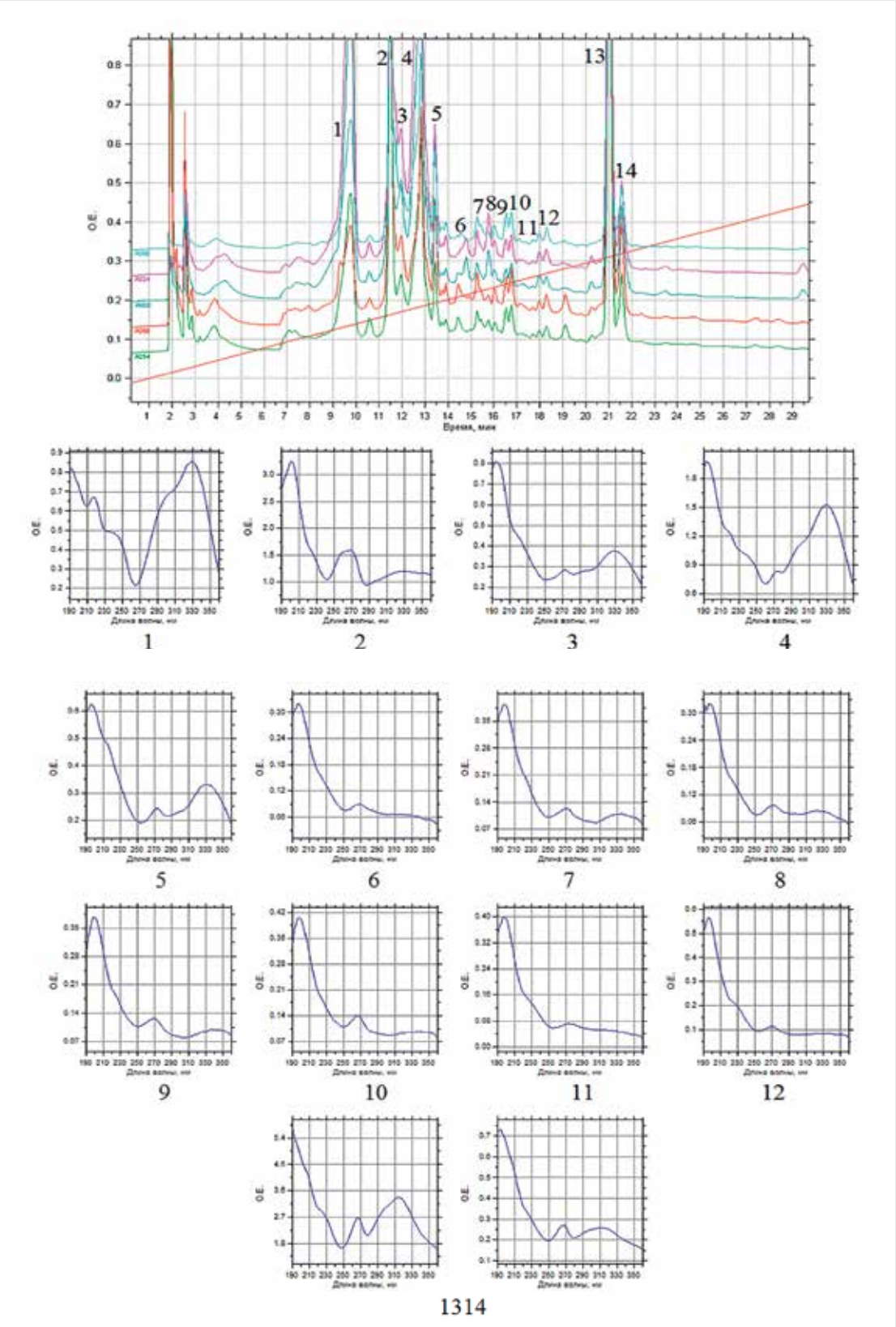



**РИС. 2.**

***Хроматограмма спиртового извлечения травы хатьмы тюрингенской и спектры поглощения соединений: 1*** – производное хлорогеновой кислоты, ***2*** – флавоноид группы флавона, ***3–5*** – соединения кумаринового ряда, ***6*** – производное катехина, ***7–10*** – флавоноиды группы флавона, ***11–12*** – производные катехина, ***13–14*** – флавоноиды группы флавона.

(τ=12,2 мин; λmax=220 пл; 315 нм), пик 3 – производное кофейной кислоты (τ=13,1 мин; λmax=219; 235 пл; 330 нм), пик 4 – производное умбеллиферона (τ=13,6 мин; λmax=218 пл; 330 нм). Наиболее выраженные пики 1 и 3 образуют оксикоричные кислоты (рис. 1).

В спиртовом извлечении травы: пик 1 – производное хлорогеновой кислоты (τ=9,6 мин; λmax=213; 235 пл; 305 пл; 330 нм), пик 2 – флавоноид группы флавона (τ=11,5 мин; λmax=202; 268; 330 нм), пики 3–5 – соединения кумаринового ряда (τ=12,0 мин; λmax=198; 215 пл; 270; 328 нм; τ=12,5 мин; λmax=196; 213 пл; 275; 298 пл; 330 нм; τ=13,5 мин; λmax=198; 212 пл; 270; 328 нм), пик 6 – производное катехина (τ=14,8 мин; λmax=200; 270 нм), пики 7–10 – флавоноиды группы флавона (τ=15,3 мин; λmax=200; 270; 335 нм; τ=15,7 мин; λmax=200; 270; 330 нм; τ=16,5 мин; λmax=200; 270; 330 нм; τ=16,7 мин; λmax=200; 268; 335 нм), пики 11–12 – производные катехина (τ=18,0 мин; λmax=200; 275 нм; τ=18,3 мин; λmax=200; 270 нм), пики 13–14 – флавоноиды группы флавона (τ=21,0 мин; λmax=222 пл; 268; 315 нм; τ=21,5 мин; λmax=268; 310 нм).

Наиболее выраженные пики 1, 2, 13, 14 образуют производное хлорогеновой кислоты, флавоноиды группы флавона (рис. 2).

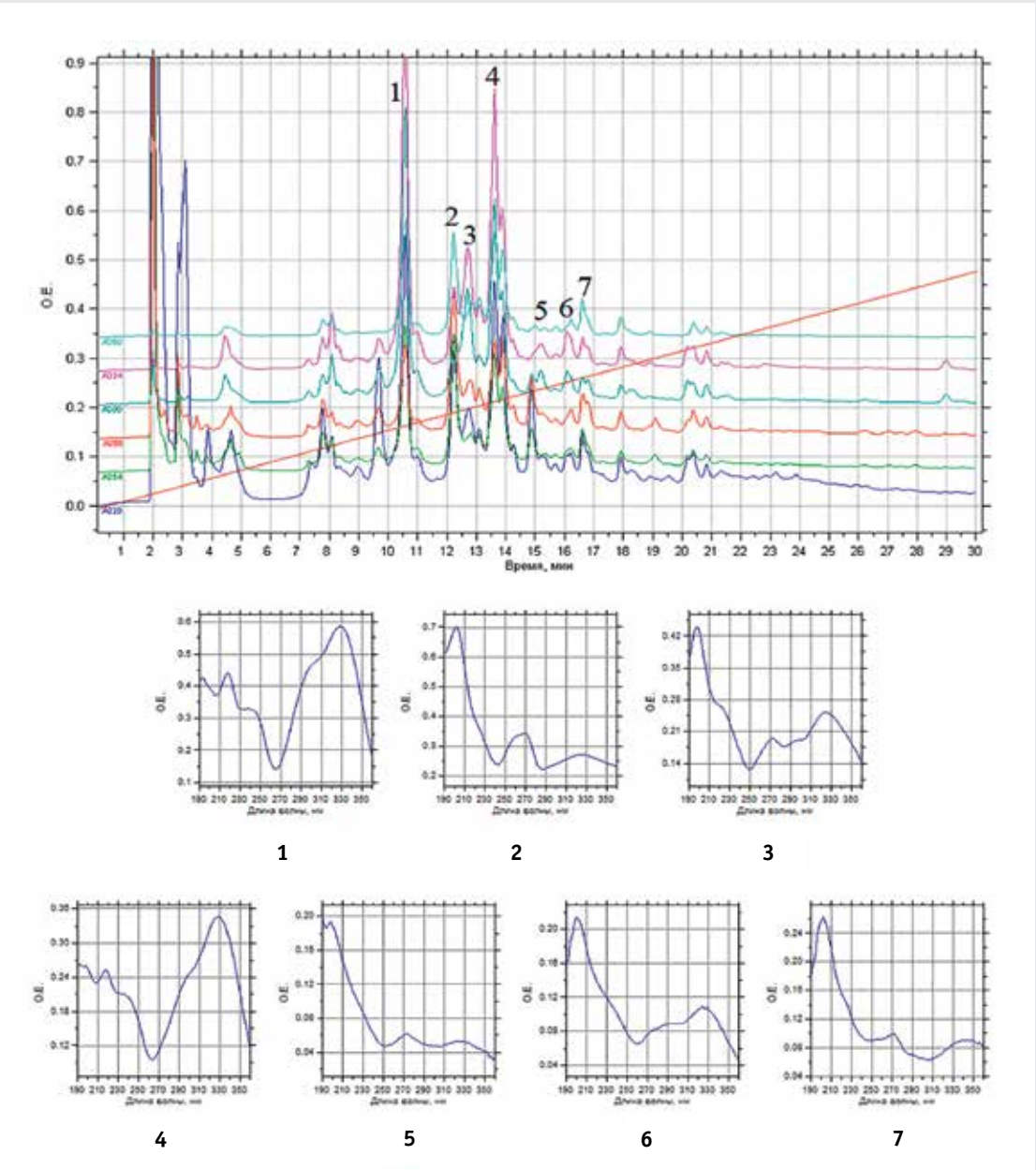



**РИС. 3.**
***Хроматограмма спиртового извлечения стебля хатьмы тюрингенской и спектры поглощения соединений: 1*** – хлорогеновая кислота, ***2*** – флавоноид группы флавона, ***3*** – соединение кумариновой природы, ***4*** – производное кофейной кислоты, ***5*** – производное катехина, ***6*** – производное умбеллиферона, ***7*** – флавоноид группы флавона.

В спиртовом извлечении стеблей: пик 1 – хлорогеновая кислота (τ=10,6 мин; λmax=218; 235 пл; 305 пл; 330 нм), пик 2 – флавоноид группы флавона (τ=12,3 мин; λmax= 206; 270; 327 нм), пик 3 – соединение кумаринового ряда (τ=12,6 мин; λmax=205; 220 пл; 270; 328 нм), пик 4 – производное кофейной кислоты (τ=13,6 мин; λmax=218; 235 пл; 330 нм), пик 5 – производное катехина (τ=15,1 мин; λmax=200; 275; 325 нм), пик 6 – соединение кумаринового ряда (τ=16,2 мин; λmax=200; 295 пл; 330 нм), пик 7 – флавоноид группы флавона (τ=16,7 мин; λmax=202; 275 пл; 345 нм). Наиболее выраженные пики 1 и 4 образуют оксикоричные кислоты (рис. 3).

Спиртовое извлечение листьев: пик 1 – производное хлорогеновой кислоты (τ=9,6 мин; λmax=212; 235 пл; 305 пл; 330 нм), пик 2 – производное кверцетина (τ=10,7 мин; λmax=204; 265 пл; 355 нм), пик 3 – производное кемпферола (τ=11,9 мин; λmax=270 пл; 325 нм), пики 4–5 – производные феруловой кислоты (τ=12,4 мин; λmax=218; 240; 300 пл; 330 нм и τ=13,1 мин; λmax=218; 240; 300 пл; 330 нм), пик 6 – кверцитрин (τ=16,2 мин; λmax=204; 264 пл; 355 нм), пик 7 – флавоноид группы флавона (τ=19,5 мин; λmax=268 пл; 315 нм). Наиболее выраженные пики 1, 2, 7 образуют хлорогеновая кислота, производные кверцетина и флавона (рис. 4).

В спиртовом извлечении цветков: пик 1 – производное хлорогеновой кислоты (τ=9,5 мин; λmax=214; 235 пл; 305 пл; 330 нм), пики 2–5 – фенологликозиды (τ=10,3 мин; λmax=240 пл; 330 нм; τ=11,6 мин; λmax=230 пл; 320 нм; τ=12,2 мин; λmax=230 пл; 320 нм; τ=13,0 мин; λmax=215 пл;

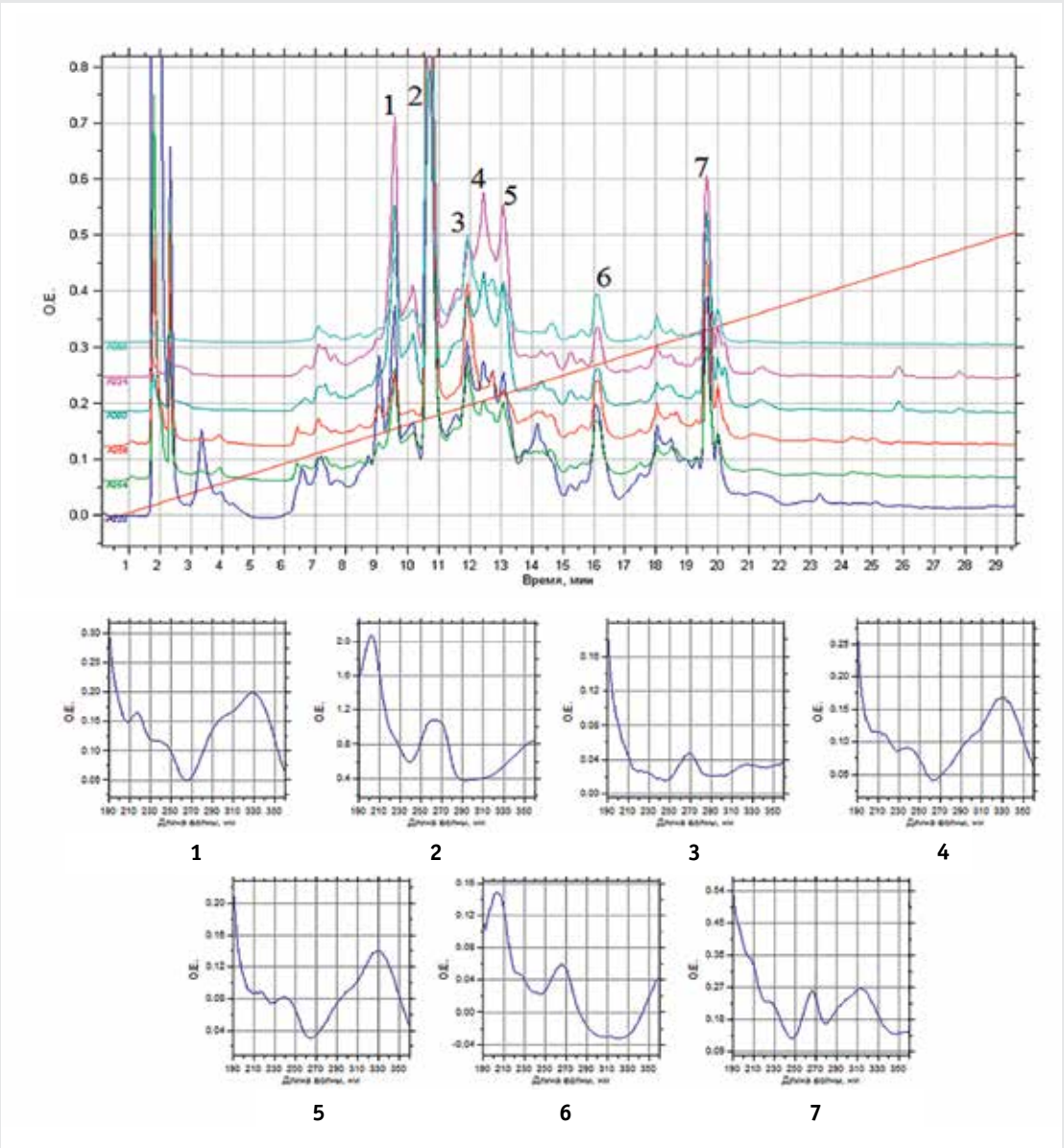



**РИС. 4.**
***Хроматограмма спиртового извлечения листьев хатьмы тюрингенской и спектры поглощения соединений: 1*** – производное хлорогеновой кислоты, ***2*** – производное кверцетина, ***3*** – производное кемпферола, ***4–5*** – производные феруловой кислоты, ***6*** – кверцитрин, ***7*** – флавоноид группы флавона.

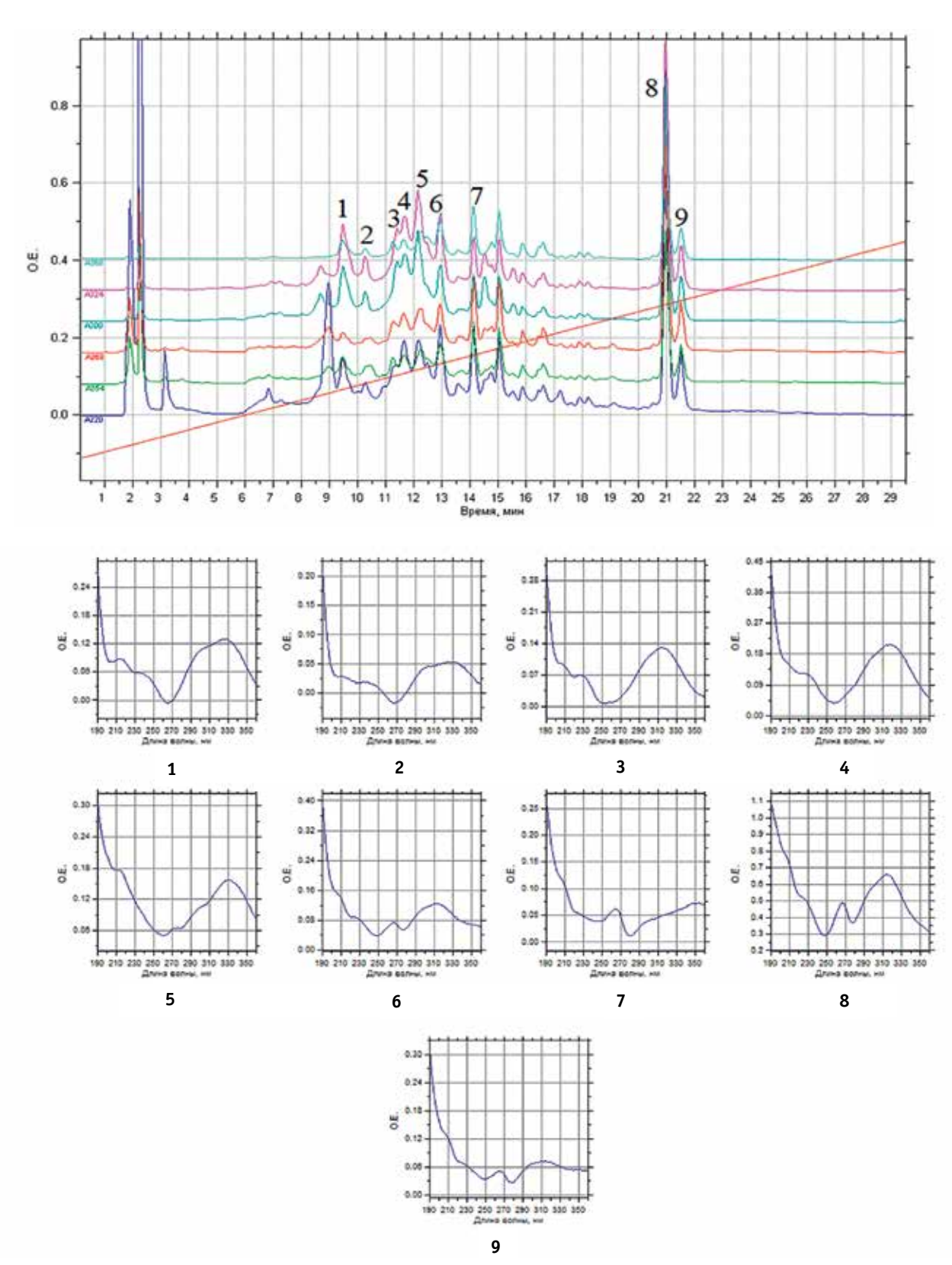



**РИС. 5.**

***Хроматограмма спиртового извлечения цветков хатьмы тюрингенской и спектры поглощения соединений:***
***1*** – производное хлорогеновой кислоты, ***2–5*** – фенологликозиды, ***6–7*** – производные кемпферола,
***8*** – флавоноид группы флавона, ***9*** – производное кемпферола.

330 нм), пики 6–7 – производные кемпферола (τ=14,1 мин; λmax=200; 268 пл; 318 нм и τ=15,0 мин; λmax=200; 265 пл; 315 нм), пик 8 – флавоноид группы флавона (τ=21,0 мин; λmax=268 пл; 312 нм), пик 9 – производное кемпферола (τ=21,5 мин; λmax=202 пл; 268; 310 нм). Наиболее выраженный пик 8 образует производное флавона (рис. 5).

Таким образом, во всех органах обнаружены оксикоричные кислоты. В траве, стеблях, листьях и цветках – флавоноиды. Флавоноиды травы и стеблей представлены производными катехина и флавона, листьев и цветков – флавоноидами групп флавонола (производные кверцетина, кемпферола) и флавона. В корнях, траве, стеблях содержатся кумарины, в цветках – фенологликозиды.

При сравнении качественного состава фенольных соединений вегетативных органов установлено, что трава содержит комплекс фенольных соединений, обнаруженных во всех частях растения, поэтому в качестве ЛРС целесообразно использовать траву.

**Выводы**

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлен состав комплекса фенольных соединений вегетативных органов и цветков хатьмы тюрингенской, заготовленной на территории Алтайского края. В корнях обнаружены производные кофейной, хлорогеновой кислот и умбеллиферона; в траве и стеблях – производные хлорогеновой кислоты, флавоноиды групп флавона и катехина, соединения кумариновой природы; в листьях – производные хлорогеновой и феруловой кислот, производные кверцетина (кверцитрин и др.), кемпферола, флавона; в цветках – фенологликозиды, производные кемпферола и флавона.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. Саратов: Приволжское книжное издательство, 1993. 544 с.

*Mahlayuk V.P. Lekarstvennye rasteniya v narodnoj meditsine. Saratov: Privolzhskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1993. 544 s.*

**2.** Федосеева Л.М., Мызникова О.А. Определение состава БАС хатьмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края. Актуальные проблемы фармакологии и фармации: ежегодн. сб. науч. и метод. раб. препод., молод. уч. и студ. фарм. фак. Барнаул. 2016. Вып. 13. С. 204-206.

*Fedoseeva L.M., Myznikova O.A. Opredelenie sostava BAS hat'my tyuringenskoj travy, proizrastayushhej na territorii Altajskogo kraya. Aktual'nye problemy farmakologii i farmacii: ezhegodn. sb. nauch. i metod. rab. prepod., molod. uch. i stud. farm. fak. Barnaul. 2016. Vyp. 13. S. 204-206.*

**3.** Кирьякова В.О. Фармакогностическое изучение некоторых видов рода Urtica, произрастающих на территории Алтайского края: автореф. дис. ... к. фарм. н. / В.О. Кирьякова. Пермь, 2013. 191 с.

*Kir'yakova V.O. Farmakognosticheskoe izuchenie nekotoryh vidov roda Urtica, proizrastayushhih na territorii Altajskogo kraya: avtoref. dis. ... k. farm. n. / V.O. Kir'yakova. Perm', 2013. 191 s.*

**4.** Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., ТолстиковГ.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007. 232 с.

*Korul'kin D.Yu.,Abilov Zh.A., Muzychkina R.A., Tolstikov G.A. Prirodnye flavanoidy. Novosibirsk: Akademicheskoe izd-vo «Geo», 2007. 232 s.*

**5.** Mabry T.J., Markham K.R., Thomas M.B. The systematic identification of Flavonoids. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag. 1970. 354 p.

**6.** Wagner H., Bauer R., Melchart D., Xiao P.-G., Staudinger A. Chromatographic Fingerprint Analysis of Herbal Medicines. Wien-New York: Springer Wien New York. 2011. 1012 p.

# ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.62-089.87-06-022

Код специальности ВАК: 14.01.23; 14.01.12

## РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

**В.Э. Гасраталиев[1], В.А. Атдуев[1,2], Д.С. Ледяев[1,2], З.В. Амоев[2], А.А. Данилов[2], О.В. Руина[2], В.А. Бельский[2], Ю.О. Любарская[1,2],**

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, г. Н. Новгород

***Гасраталиев Вадим Эльбрусович*** *– e-mail: Gasrataliev@pomc.ru*

Дата поступления 06.09.2017

Авторы изучили влияние периоперационной инфекции на частоту и тяжесть осложнений, возникающих после радикальной цистэктомии у 182 пациентов. Бактериологический мониторинг продемонстрировал высокий уровень инфицирования как предоперационной мочи (41,8%), так и брюшной полости после радикальной цистэктомии (РЦЭ) (54,4%). После РЦЭ у 98 (53,8%) больных было зафиксировано развитие различных осложнений. Наиболее частыми категориями осложнений явились желудочно-кишечные (26,9%) и инфекционные (25,8%). На частоту развития осложнений (p<0,001), на их тяжесть (p=0,002) в большей степени влияла инфицированность брюшной полости. Наиболее сильным предиктором развития пареза кишечника (p=0,004) и инфекционных осложнений (p=0,001) также оказалась инфицированность брюшной полости.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, осложнения, инфекция, антибиотикопрофилактика.

The authors studied the influence of post-surgical infection on the frequency and severity of complications occurring after radical cystectomy in the case of 182 patients. Bacteriological monitoring demonstrated a high level of infection contamination of both preoperative urine (41,8%), and the abdominal cavity after RCE (Radical Cystectomy) (54,4%). After RCE in the case of 98 (53,8%) patients development of different complications was registered. The most frequent complication categories included gastrointestinal (26,9%) and infectious (25,8%) complications. The abdominal cavity infection contamination influenced to a large extent on the frequency of the complications development (p<0,001) and on their severity (p=0,002). The infection contamination of the abdominal cavity proved to be the strongest predictor of the development of intestinal distention (p=0,004), as well as infectious complications (p=0,001).

**Key words:** bladder cancer, radical cystectomy, complications, infection, antibiotic prophylaxis.

### Введение

В последнее десятилетие произошел явный прогресс в хирургической технике радикальной цистэктомии (РЦЭ) и в периоперационном ведении больных, что проявилось в значительном уменьшении числа и тяжести осложнений, связанных с этой операцией. Однако доля осложнений все еще остается высокой и развивается примерно у 58% пациентов, являясь причиной смерти в 1,6–3,9% случаях в течение 30 дней после операции [1–10]. Анализ причин их развития и поиск эффективных путей их профилактики являются актуальными.

В структуре осложнений РЦЭ, по данным различных авторов, превалируют желудочно-кишечные и инфекционные осложнения. Парез желудка и кишечника встречается у 22,7% больных [1]. Осложнения инфекционной природы являются одной из наиболее частых и сложных категорий осложнений после РЦЭ, составляя от 20,5 до 33%, и в большинстве случаев являются причиной повторной госпитализации [11–17]. Даже после лапароскопических и робот-ассистированных цистэктомий осложнения инфекционного характера примерно в 41% случаев являются причиной повторных госпитализаций [18, 19]. Инфицирование тканей и органов брюшной полости во время РЦЭ различной флорой может явиться причиной нарушения функций органов желудочно-кишечного тракта и привести к их парезу и к динамической кишечной непроходимости [20, 21].

**Цель исследования:** изучить влияние инфекции на частоту и тяжесть осложнений, возникающих после радикальной цистэктомии.

**Материал и методы**

Настоящее исследование является перспективным и основано на анализе результатов лечения 182 пациентов, подвергнутых РЦЭ, на базе Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России в период с сентября 2014 по декабрь 2016 г. Среди пациентов было 152 (83,5%) мужчин и 30 (16,5%) женщин. Возраст больных варьировал от 31 года до 84 лет (средний возраст – 62,3 года). Большинство пациентов (62%) были пожилого и старческого возраста. Показанием для выполнения РЦЭ в 169 (92,8%) случаях был рак мочевого пузыря (РМП): 38 (20,9%) – мышечно-неинвазивный рак, 131 (72%) – мышечно-инвазивный рак (T2a – 33 (18,1%), T2b – 42 (23,1%), T3a – 11 (6%), T3b – 16 (8,8%), T4a – 29 (16%). У 9 (4,9%) больных мочевой пузырь удален по поводу других опухолей малого таза с прорастанием в мочевой пузырь. Четверо (2,2%) пациентов были прооперированы по поводу микроцистита различной этиологии. У 36 (19,8%) больных был первично-множественный рак. Местно-распространенный РМП был выявлен в 38 (20,9%) случаях, метастатическое поражение лимфатических узлов обнаружено у 39 (21,4%) пациентов.

Наружное отведение мочи применено у 43 (23,65%) больных: операция по Брикеру – 38, уретерокутанеостомия – 3, гетеротопический резервуар с «сухой» уростомой – 1. Отведение мочи в сигморектальный резервуар по Майнц-пауч II выполнено в 1 (0,55%) случае. У большинства пациентов сформирован ортотопический мочевой резервуар – 138 (75,8%) больных: по Studer – 73, Y-образный резервуар – 45, из илеоцекального угла в различных модификациях – 11, VIP – 7, по Camey II – 1, по Reddy – 1.

У 172 пациентов на момент госпитализации имелись осложнения РМП различной категории: макрогематурия – 84,6%, анемия – 21,4%, уретерогидронефроз – 22,4%. В связи с преобладанием больных старшей возрастной группы достаточно высокой оказалась ассоциированная с возрастом доля сопутствующей патологии. Наиболее частыми оказались заболевания сердечно-сосудистой системы – 69,8%, желудочно-кишечного тракта – 34%, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) – 18,1%, ожирение – 24,7%, сахарный диабет – 13,7%. Различные виды нарушения питательного статуса по индексу массы тела (ИМТ) Кетле были зафиксированы у 113 (62%) пациентов. Так как сопутствующие заболевания являются важными факторами, влияющими на развитие осложнений РЦЭ, мы проводили предоперационную коррекцию выявленной сопутствующей патологии этих пациентов совместно с профильными специалистами. Пациентов с наиболее высокими значениями по шкале ASA и индексу сопутствующих заболеваний Чарльсона к операции готовили еще на догоспитальном этапе совместно с анестезиологом и реаниматологом.

Антибиотикопрофилактика (АБП) проводилась за 30–60 минут до операции. При выборе антибиотика ориентировались на факторы риска развития инфекционных осложнений, эпидемиологические данные о резистентности микроорганизмов в стационаре, результаты бактериологических посевов мочи, анамнестические данные о предшествующей инфекции и терапии, индивидуальной переносимости пациентами препарата и наличии того или иного препарата в клинике.

В конце основного этапа операции перед ушиванием раны передней брюшной стенки дважды выполнялись посевы жидкости из брюшной полости для микробиологического анализа. Для забора материала использовали герметичный стерильный набор из пластикового зонда с ватным тампоном на конце, который в последующем помещался в пробирку с готовой к применению средой Amies с углем.

Для анализа и стратификации результатов РЦЭ использовали классификацию хирургических осложнений по системе Клавиен [22]. Все необходимые для статистического анализа данные о пациентах отражались в электронных таблицах, сформированных в офисных приложениях Microsoft Office Excel 2016 и Word 2016. Расчёты произведены в компьютерной программе для статистической обработки данных «SPSS Statistics 16».

**Результаты исследования**

При микробиологическом анализе мочи у 96 (58,2%) пациентов посевы оказались стерильными. У других 69 (41,8%) больных выявлялась различная полирезистентная микрофлора (рис. 1), наиболее частыми возбудителями инфекции мочевых путей были Enterococcus spp. – 28,9%, Escherichia coli – 27,5%, Klebsiella spp. – 20,3%. Количество микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу расширенного спектра, составило 10,1%. Pseudomonas aeruginosa в моче определена у 8,7% пациентов. Как правило,

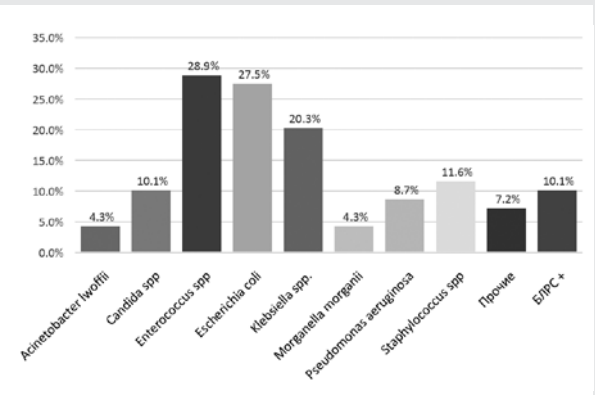



**РИС. 1.**
***Микрофлора в предоперационной моче.***

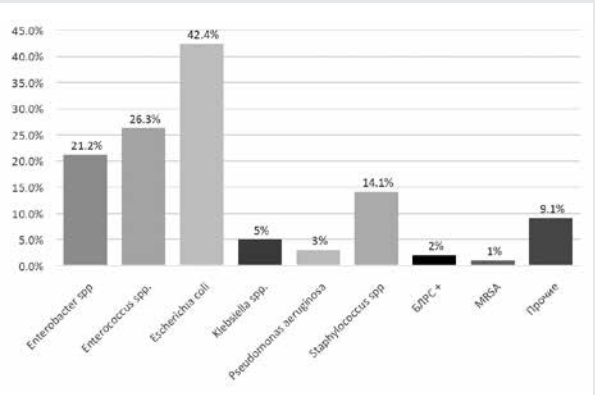



**РИС. 2.**
***Микрофлора в положительных посевах из брюшной полости.***

это были ранее оперированные пациенты, неоднократно госпитализированные в различные стационары и длительно получавшие различные антибактериальные препараты. У этой категории пациентов высеивалась мультирезистентная микрофлора, сохранявшая чувствительность только к антибиотикам резерва.

Результаты посевов жидкости из брюшной полости выявили наличие инфекции у 99 (54,4%) пациентов (рис. 2). Самыми частыми агентами в посевах из брюшной полости были Esherichia coli – 42,4%, Enterobacter spp. – 21,2%, Enterococcus spp. – 26,3%. Бета-лактамазы расширенного спектра действия продуцировали 2% бактерий. Метициллинрезистентный золотистый стафилококк выявлен в 1% случаев, Pseudomonas aeruginosa – в 3%. Промывание брюшной полости стерильной жидкостью позволило значимо снизить титр микробного обсеменения у 46 (45,1%) из 102 инфицированных пациентов (t=3,975; p<0,001). Высокий уровень инфицирования, как предоперационной мочи, так и брюшной полости, указывает на то, что РЦЭ относится к контаминированным и «грязным» операциям.

РЦЭ с различными вариантами деривации мочи часто сопровождается развитием различных по тяжести и категории осложнений. В нашем исследовании у 84 (46,2%) пациентов в 30-дневные сроки после РЦЭ осложнений зафиксировано не было. У остальных 98 (53,8%) больных было зафиксировано развитие различных нежелательных отклонений в послеоперационном периоде. Наиболее частыми категориями осложнений явились желудочно-кишечные и инфекционные (таблица 1).

У 16 (8,8%) пациентов развились осложнения 1-й степени по Клавиен, для купирования которых не потребовалось дополнительного лечения. Наибольшее число пациентов имели осложнения 2-й степени – 53 (29,1%) случая. Коррекции медикаментозной терапии оказалось достаточно для лечения осложнений у данных пациентов. Осложнения 3-й степени, потребовавшие дополнительного оперативного вмешательства, были зафиксированы у 21 (11,5%) пациента. Жизнеугрожающие осложнения 4-й степени, требующие перевода в отделение интенсивной терапии, развились у 5 (2,7%) больных. Осложнения 5-й степени по Клавиен, явившиеся причиной летальных исходов, развились у трех пациентов. Таким образом, 30-дневная послеоперационная летальность составила 1,64%. Причиной смерти в двух случаях явилась ТЭЛА и в одном случае – мезентериальный тромбоз, перитонит, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок.

Для поиска наиболее значимых предикторов развития осложнений в 30-дневные сроки после операции были проведены одно- и многофакторные регрессионные анализы (таблица 2). Установлено, что на частоту развития осложнений после РЦЭ влияют индекс массы тела (p=0,008), анемия до операции (Hb<90 г/л ) (p=0,034), степень кровопотери (>600 ml) (p=0,003) и инфицированность брюшной полости (p<0,001).

Предикторами развития пареза кишечника оказались мужской пол (p=0,019) и инфицированность брюшной полости (p=0,004). У мужчин шанс развития пареза кишечника был в 5,8 раза выше, чем у женщин. Шанс развития пареза кишечника у пациентов, имеющих положительный смыв из живота, почти в 3 раза выше по сравнению с пациентами, у которых смывы были стерильными.

Наличие интраабдоминального инфицирования, доказанное бактериологическим анализом (положительный смыв), является значимым независимым предиктором развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (p=0,001) (таблица 3). Шанс развития инфекционных осложнений у пациентов, имеющих «положительный» смыв, в 3,7 раза больше по сравнению с пациентами, у которых смывы были стерильными. Также выявлена тенденция (0,05<p>0,06), что время наркоза (p=0,059) и время операции (p=0,056) могут быть предикторами развития инфекционных осложнений.

Наличие бактериурии до операции не явилось предиктором развития инфекционных осложнений (p=0,134). Это объясняется тем, что антибиотикопрофилактика перед РЦЭ проводится согласно посевам мочи. Этиотропное воздействие на микрофлору мочи позволит добиться элиминации этих возбудителей. Дополнительным подтверждением этому

**ТАБЛИЦА 1.**
***Категории и виды осложнений после радикальной цистэктомии***

| Категория осложнений | Вид осложнений | Абс., % |
|---|---|---|
| Желудочно-кишечные | Гастростаз, длительный парез кишечника, кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, рвота, несостоятельность межкишечных анастомозов и прочие | 49 (26,9%) |
| Инфекционные | Лихорадка неясного генеза, инфекция мочевых путей, инфицированное лимфоцеле, сепсис | 47 (25,8%) |
| Кровотечения | Анемия, требующая гемотрансфузии, значительные интра- и послеоперационные кровотечения (>1 л) | 19 (10,4%) |
| Раневые | Лимфорея, бессимптомное лимфоцеле, расхождение краев раны, эвентрация | 16 (8,8%) |
| Тромбоэмболические | Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, флебиты | 4 (2,2%) |
| Электролитные | Ацидоз, дегидратация и прочие | 4 (2,2%) |
| Мочеполовые | Почечная недостаточность, подтекание мочи (из анастомозов), мочевые свищи, задержка мочеиспускания | 3 (1,6%) |
| Сердечные | Инфаркт миокарда, сердечная недостаточность | 3 (1,6%) |
| Легочные | Пневмоторакс, пневмония, легочная недостаточность | 2 (1,1%) |
| Неврологические | Цереброваскулярные осложнения, делирии/тревожное возбуждение (психоз) | 1 (0,55%) |

**ТАБЛИЦА 2.**
***Многофакторный регрессионный анализ предикторов частоты развития осложнений после РЦЭ***

| Фактор | p | Exp(B) = Odd`s Ratio=ОШ | 95% Дов. интервал для EXP(B) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | нижняя | верхняя |
| Индекс массы тела Кетле | 0,008 | 0,601 | 0,414 | 0,874 |
| Статус Т | 0,287 | 1,189 | 0,864 | 1,637 |
| Изначальный уровень Hb | 0,034 | 0,983 | 0,967 | 0,999 |
| Кровопотеря | 0,003 | 2,201 | 1,311 | 3,696 |
| Инфицированность брюшной полости | <0,001 | 3,400 | 1,742 | 6,637 |
| 85 и более | 71,67±6,88 | - | - | - |
| Среднее по группе | 58,64±14,03 | 53,68±13,34 | 39,02±11,4 | 40,7±9,95 |

**ТАБЛИЦА 3.**
***Предикторы развития инфекционных осложнений (однофакторный регрессионный анализ)***

| Фактор | p | Exp(B) = Odd`s Ratio=ОШ | 95% Дов. интервал для EXP(B) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | нижняя | верхняя |
| Бактериурия до операции | 0,134 | 1,766 | 0,839 | 3,716 |
| Длительность наркоза, мин | 0,059 | 1,007 | 1,000 | 1,014 |
| Длительность операции, мин | 0,056 | 1,007 | 1,000 | 1,015 |
| Метод деривации мочи | 0,854 | 0,938 | 0,475 | 1,852 |
| Инфицированность брюшной полости | 0,001 | 3,773 | 1,682 | 8,465 |

**ТАБЛИЦА 4.**
***Частота развития осложнений в зависимости от вида проводимой АБП (количественный анализ)***

| Группа | количество пациентов с осложнениями (%) | количество пациентов без осложнений (%) | p |
|---|---|---|---|
| 1-я группа | 49 (59,8%) | 33 (40,2%) | p=0,043 |
| 2-я группа | 36 (58,1%) | 26 (41,9%) | |
| 3-я группа | 10 (31,3%) | 22 (68,7%) | |
| 4-я группа | 3 (50%) | 3 (50%) | |

**ТАБЛИЦА 5.**
***Частота развития осложнений в группах***

| Нет значимых различий между группами | | Есть значимые различия между группами | |
|---|---|---|---|
| Группы | p | Группы | p |
| 1-я и 2-я | (p=0,839) | 1-я и 3-я | (p=0,006) |
| 1-я и 4-я | (p=0,641) | 2-я и 3-я | (p=0,014) |
| 2-я и 4-я | (p=0,76) | | |
| 3-я и 4-я | (p=0,641) | | |

является тот факт, что микробиологический пейзаж предоперационной мочи и лаважной жидкости у пациента различался.

Для выявления факторов, влияющих на тяжесть послеоперационных осложнений по Клавиен, проведен анализ методом Краскала–Уоллиса. Достоверно была определена значимая роль низкого уровня гемоглобина до операции (менее 90 г/л) (p=0,021) и интраоперационной кровопотери (более 600 мл) (p=0,019) на тяжесть развившихся осложнений после РЦЭ.

Статус интраабдоминального инфицирования определен как наиболее значимый фактор, влияющий на тяжесть развития осложнений после РЦЭ (p=0,002). Достоверно выявлено, что значение имеет и титр микробного обсеменения брюшной полости. При сравнении титра микробов, взятых интраоперационно из брюшной полости до и после санации, выявлено, что титр микробов после санации статистически значимо уменьшился (t=3,975; p<0,001).

Мы проанализировали влияние вида периоперационной антибактериальной профилактики (АБП) на частоту наступления послеоперационных осложнений и на их тяжесть. В зависимости от вида препаратов, использованных для АБП, были сформированы четыре группы. В 1-ю группу были включены 82 пациента, которые получали защищенные пенициллины (амоксициллин клавуланат или амоксициллин сульбактам), во 2-ю группу – 62 пациента, которым были назначены фторхинолоны 3-го поколения (левофлоксацин), в 3-ю группу – 33 пациента, которые получали карбапенемы. Остальные шесть пациентов получали защищенные цефалоспорины 3-го поколения (сульперазон) – 4-я группа.

Для оценки влияния вида АБП на развитие осложнений в 30-дневные сроки после РЦЭ провели сравнение групп между собой как в частоте наступления осложнений, так и в их тяжести. Для расчета равенства данных в группах использовали метод Краскела–Уоллеса. В дальнейшем при наличии статистически значимой разницы, группы попарно сравнивались с применением таблиц сопряженности с расчетом критерия согласия Пирсона $\chi^2$ и $\chi^2$ с поправкой Йетса при четырехпольных таблицах с числом наблюдений в отдельных ячейках менее 10 и с применением критерия Манна–Уитни. Несмотря на малую выборку в 4-й группе, данные методы позволили провести статистический анализ с получением достоверных данных. Однако мы считаем необходимым проведение анализа с большим числом пациентов, получающих защищенные цефалоспорины 3-го поколения, для получения более точных данных.

При сравнении всех четырех групп между собой выявлены значимые различия в частоте наступления осложнений (p=0,043) (таблица 4). В 3-й группе частота наступления осложнений почти в два раза ниже, чем в 1-й и 2-й группах, и составила 31,3%. То есть, у пациентов, получавших карбапенемы в качестве АБП, частота наступления осложнений была ниже, чем в других группах. Ввиду наличия статистически значимой разницы мы попарно сравнили эти группы (таблица 5) и выявили значимые различия в частоте развития осложнений между 1-й и 3-й группами (p=0,006) и 2-й и 3-й группами (p=0,014). Сравнение групп между собой так же выявило значимые различия в тяжести развившихся осложнений по Клавиен в зависимости от вида проводимой периоперационной АБП (p=0,009) (таблица 6).

В группе пациентов, получавших карбапенемы (Exp(B)=ОШ=0,306), шанс неразвития более тяжелой

категории осложнений в 3 раза ниже, чем в группах пациентов, получавших защищенные пенициллины (Exp(B)=ОШ=1) и фторхинолоны 3-го поколения (Exp(B)=ОШ=0,932), и в 2 раза ниже, чем в группе пациентов, получавших защищенные цефалоспорины 3-го поколения (Exp(B)=ОШ=0,673). В группах фторхинолонов 3-го поколения и защищенных цефалоспоринов 3-го поколения значимых отличий в тяжести развившихся осложнений от группы защищенных пенициллинов нет. То есть осложнения тяжелой категории в этих группах развиваются с одинаковой частотой.

Учитывая наличие статистически значимых различий в тяжести наступивших осложнений, мы попарно сравнили эти группы между собой. Нами выявлены значимые различия в тяжести наступивших осложнений между группами 1 и 3 (p=0,001) и группами 2 и 3 (p=0,004). Мы не установили значимых различий в тяжести наступивших осложнений между группами 1 и 2 (p=0,814), 1 и 4 (p=0,318), между группами 2 и 4 (p=0,452) и 3 и 4 (p=0,493).

Мы проанализировали непосредственные клинические результаты радикальной цистэктомии в группах (таблица 7). В группе карбапенемов был наиболее высокий уровень инфицированных до операции больных. Как правило, это были оперированные ранее пациенты, неоднократно госпитализированные в стационары и длительно получавшие различные антибактериальные препараты. У этой категории пациентов высеивалась мультирезистентная микрофлора, сохранявшая чувствительность только к антибиотикам резерва. Процент больных с положительными посевами из брюшной полости во всех четырех группах почти не отличался.

**ТАБЛИЦА 6.**
***Тяжесть развития осложнений в зависимости от вида проводимой АБП (качественный анализ)***

| Фактор | p | Exp(B) = Odd`s Ratio=ОШ | 95% Дов. интервал для EXP(B) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | нижняя | верхняя |
| 1-я группа | 0,021 | 1 | - | - |
| 2-я группа | 0,838 | 0,932 | 0,932 | 1,823 |
| 3-я группа | 0,008 | 0,306 | 0,128 | 0,729 |
| 4-я группа | 0,641 | 0,673 | 0,128 | 3,542 |

**ТАБЛИЦА 7.**
***Результаты радикальной цистэктомии в группах***

| Группы | Защищенные пенициллины n=82 | Фторхинолоны n=62 | Карбапенемы n=32 | Цефалоспорины n=6 |
|---|---|---|---|---|
| % больных с инфицированной мочой | 38,8% | 35,7% | 64% | 50% |
| % больных с положительными посевами из брюшной полости | 56,1% | 58% | 53,1 | 50% |
| Длительность нахождения НГЗ | 5,6 | 5,9 | 4,6 | 5,5 |
| Восстановление функции желудка и кишечника (сутки) | 6,6 | 7,4 | 5,7 | 6,2 |
| Длительный парез ЖКТ | 26 (31,7%) | 17 (27,4%) | 2 (6,2%) | 2 (33,4%) |
| Смена антибиотика | 33 (40,2%) | 20 (32,2%) | 0 | 1(16,7%) |
| Осложнения III-V ст. по Клавиен | 14 (17,1 %) | 13 (25,8 %) | 0 | 0 |
| Повторные операции | 9 (11%) | 11 (17,7%) | 0 | 0 |
| Летальность в группах | 3 (3,6%) | 0 | 0 | 0 |

Полное восстановление функции желудочно-кишечного тракта быстрее наступало у больных, получающих карбапенемы. Длительный гастростаз и парез кишечника развивались у трети пациентов из групп защищенных пенициллинов, фторхинолонов и защищенных цефалоспоринов. В группе карбапенемов парез развился значительно реже, в 5 раз ниже сравнительно с другими группами. Причем у пациентов, получавших карбапенемы, во всех случаях парез удалось купировать консервативно.

Тяжелые осложнения 3–5-й степеней по Клавиен–Диндо развились у пациентов, получавших защищенные пенициллины и фторхинолоны 3-го поколения. Также в этих группах была необходимость выполнения повторных операций. В группе пациентов, получавших карбапенемы, послеоперационный период протекал более благоприятно, без тяжелых осложнений и повторных операций. Достаточно частой в ранние сроки после операции в группах защищенных пенициллинов (40,2%), фторхинолонов 3-го поколения (32,2%) и защищенных цефалоспоринов 3-го поколения (16,7%) была необходимость смены антибиотика из-за его клинической неэффективности.

**Обсуждение**

Осложнения, связанные с РЦЭ, могут быть напрямую связаны как с сопутствующими заболеваниями пациента, так и с особенностями хирургического вмешательства и методами отведения мочи. На количество и тяжесть послеоперационных осложнений РЦЭ влияют опыт хирурга и учреждения, где выполняются эти операции [9, 23]. Так, при анализе результатов более ранней серии наших РЦЭ, выполненных в период с 2008 по 2011 г. (174 больных), в 30-дневные сроки после операции осложнения были зафиксированы у 71,8% больных, 30-дневная летальность составила 6,3% [2]. В настоящей серии РЦЭ осложнения были в 53,8% случаев, летальность составила 1,64%. По данным литературы, нежелательные явления любой степени возникают приблизительно у 58% пациентов и летальность достигает 3,9% в течение 30 дней после операции [1–11, 23–26].

В структуре осложнений РЦЭ, по данным различных авторов, превалируют желудочно-кишечные и инфекционные осложнения. Парез желудка и кишечника встречается у 22,7% больных, тонкокишечная непроходимость встречается в 8,7% случаев [1].

Осложнения инфекционной природы являются одними из наиболее частых и сложных категорий осложнений после РЦЭ, составляя от 20,5 до 33%, и в большинстве случаев являются причиной повторной госпитализации [1, 13–17]. По данным A.M. Haraz с соавт., среди 1000 проанализированных пациентов, перенесших РЦЭ, наиболее частыми причинами повторных госпитализаций были обструкции верхних мочевых путей, инфекция мочевых путей (пиелонефрит), кишечная непроходимость и метаболический ацидоз [16]. Даже после лапароскопических и робот-ассистированных цистэктомий осложнения инфекционного характера примерно в 41% случаев являются причиной повторных госпитализаций [18, 19]. Инфицирование тканей и органов в

операционной ране многообразной микрофлорой может привести к тяжелым нарушениям функций различных органов и систем, например к парезу желудка и кишечника. Это объясняется тем, что попавшие в операционное поле микроорганизмы содержат или синтезируют токсины и прочие вещества, повышающие способность бактерий к инвазии, повреждению тканей и выживанию в организме больного. Подтверждением вышесказанному является то, что в нашем материале самым сильным предиктором развития осложнений после РЦЭ, особенно тяжелой категории, оказалась интраоперационная инфицированность брюшной полости.

На частоту и тяжесть осложнений РЦЭ влияют такие факторы, как наличие до операции анемии (менее 90 г/л), дефицит массы тела и интраоперационная кровопотеря (более 600 мл). Все перечисленные факторы взаимосвязаны: у больных с местно-распространенными опухолями до операции длительное время наблюдается кровотечение (гематурия), что приводит к анемизации пациентов. РЦЭ и эвисцерация органов малого таза у этой категории пациентов сопряжены с интраоперационной кровопотерей. В итоге, недостаточность питания (дефицит массы тела) и анемия приводят к дефициту лимфоцитов, гипоальбуминемии, гиперкатаболизму, отрицательному энергетическому балансу, также утрачивается барьерная функция слизистой кишечника, замедляется моторно-эвакуаторная функция, снижается иммунная защита организма. Все это является причиной транслокации токсинов и бактерий в систему циркуляции крови, что увеличивает риск развития желудочно-кишечных и инфекционных осложнений, а в тяжелых случаях приводит к полиорганной недостаточности. Именно всеми перечисленными факторами можно объяснить выявленную нами зависимость частоты и тяжести послеоперационных осложнений от степени интраоперационного инфицирования брюшной полости.

**Заключение**

Таким образом, наше исследование показало, что РЦЭ относится к контаминированным и «грязным» операциям, и, учитывая высокую периоперационную инфицированность больных, назначение антибиотиков у них должно расцениваться не как профилактика, а как терапия, и проводиться антибактериальными препаратами широкого спектра действия с доказанной клинической эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

**1.** Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol. 2009. № 55. P. 164-176.

**2.** Атдуев В.А., Мамедов Х.М. Раневые осложнения после радикальной цистэктомии. Урология. 2011. № 5. С. 89-91.

*Atduev V.A., Mamedov Kh.M. Ranevye oslozhneniya posle radikalnoj cistektomii. Urologiya. 2011. № 5. S. 89-91.*

**3.** Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Предикторы морбидности радикальной цистэктомии и различных вариантов уродеривации: 20-летний опыт одного хирургического центра. Онкоурология. 2016. № 1. С. 42-57.

*Perepechaj V.A., Vasil'ev O.N., Spicyn I.M., Kogan M.I. Prediktory morbidnosti radikalnoj cistektomii i razlichnykh variantov uroderivacii: 20-letnij opyt odnogo khirurgicheskogo centra. Onkourologiya. 2016. № 1. S. 42-57.*

**4.** Novara G., De Marco V. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol. 2009. № 182 (3). P. 914-921.

**5.** Hautmann R.E., de Petriconi R.C. et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol. 2010. № 184 (3). P. 990-994.

**6.** Svatek R.S., Fisher M.B. et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria. J Urol. 2010. № 183 (3). P. 929-934.

**7.** Lawrentschuk N., Colombo R. et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Uro. 2010. № 57 (6). P. 983-1001.

**8.** Bostrom P.J., Kossi J., Laato M., Nurmi M. Risk factors for mortality and morbidity related to radical cystectomy. BJU Int. 2009. № 103. P. 191-196.

**9.** Waingankar N. et al. Influence of Hospital and Surgeon Volume on Short-Term Mortality After Radical Cystectomy. BJU Int. 2017. Aug. № 120 (2). P. 239-245. doi: 10.1111/bju.13804. Epub 2017 Mar 10.

**10.** Morgan T.M., Keegan K.A., Barocas D.A. et al. Predicting the Probability of 90-day Survival in Elderly Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. J Urol. 2011. Sep. № 186 (3). P. 829-834. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.089. Epub 2011 Jul. 23.

**11.** Nieuwenhuijzen J.A., de Vries R.R., Bex A. et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol. 2008. № 53. P. 834-844.

**12.** Ballestero Diego R., Rebollo Rodrigo H., Gutierrez Banos J.L. et al. Nosocomial infection and infection of the surgical site in a third level hospital: 2002-2005. ActasUrol. Esp. 2006. Vol. 30 (9).P. 905-912.

**13.** Hara N., Kitamura Y., Saito T., et al. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. Int. J. Urol. 2008. Vol. 15 (6). P. 511-515.

**14.** Takeyama K., Matsukawa M., Kunishima Y., et al. Incidence and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion. J.Infect. Chemother. 2005. Vol. 11 (4). P. 177-181.

**15.** Yamamoto S., Kunushima Y., Kanamaru S., et al. A multi-center prospective study for antibiotic prophylaxis to prevent perioperative infections in urologic surgery. Hiniokika Kiyo. 2004. Vol. 50 (10). P. 673-683.

**16.** Harraz A.M., Osman Y., El-Halwagy S. et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series.BJU International. 2015. Jan. № 115 (1). P. 94-100.

**17.** Osawa T., Ambani S., Olugbade Jr. K. et al. Potential Implications of Shortening Length of Stay Following Radical Cystectomy in a Pre-ERAS Population. Urology. 2017. Apr. № 102. P. 92-99. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.10.051.

**18.** Wittig Kristina. Critical Analysis of Hospital Readmission and Cost Burden After Robot-Assisted Radical Cystectomy. Journal of Endourology. 2016. Jan. № 30 (1). P. 83-91.

**19.** Khan M.S., Elhage O. et al. Analysis of early complications of robotic-assisted radical cystectomy using a standardized reporting system. Urology. 2011. № 77 (2). P. 357-362.

**20.** Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of Surgical Site Infection. Infection control and hospital epidemiology. 1999. Vol. 20. №. 4. P. 247-278.

**21.** Surveillance of Surgical Site Infection in England: Oct. 1997 - Sept. 2005. Health Protection Agency. 2006. 123 p.

**22.** Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann. Surg. 2004. Vol. 240. № 2. P. 205-213.

**23.** Hollenbeck B.K., Daignault S. et al. Getting under the hood of the volume-outcome relationship for radical cystectomy. J Urol. 2007. № 177 (6). P. 2095-2099.

**24.** Stimson C.J., Chang S.S. et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. J Urol. 2010. № 184 (4). P. 1296-1300.

**25.** Lowrance W.T., Rumohr J.A., Chang S.S., Clark P.E., Smith Jr.J.A., Cookson M.S. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. J Urol. 2008. № 179. P. 1313-1318.

**26.** Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. Eur Urol. 2007. № 51. P. 397-402.

УДК: 616.72-002-06-007.248-07

Код специальности ВАК: 14.01.22; 14.01.04

# ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

**М.А. Кабалык**
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток

***Кабалык Максим Александрович*** *– e-mail: maxi_maxim@mail.ru*

Дата поступления
01.08.2017

В статье изучаются закономерности морфологических изменений субхондральной кости (СХК) с использованием инструментов морфометрии и текстурного анализа с тем, чтобы научно обосновать подходы к оценке патоморфологических изменений при остеоартрите (ОА). Были обследованы 29 пациентов с гонартрозом, подвергшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава. Проведённый анализ резецированных тканей коленного сустава позволил установить, что по мере прогрессирования остеоартроза происходит утолщение костных балок и истончение костной пластинки СХК, замещение костной ткани остеоподобным матриксом. Текстурно-морфологические сопоставления показали, что наилучшими свойствами отражать гистологическую картину обладают фрактальный размер и лакунарность. Данные характеристики позволяют изучать хаотические и самоподобные текстуры и применимы в случаях изучения неевклидовых фигур. Показатель неоднородности текстуры – энтропия – значимо коррелировал с TL, и, наоборот, показатель упорядоченности изображения – второй угловой момент – показал обратную связь с TL. При ОА наблюдается увеличение упорядоченности текстуры изображений СХК по мере прогрессирования ОА.

**Ключевые слова:** остеоартроз, остеоартрит, субхондральная кость, текстурный анализ, фрактал.

In the article, the regularities of the morphological changes in the subchondral bone (CHK) are studied using the tools of morphometry and texture analysis in order to scientifically substantiate approaches to the evaluation of pathomorphological changes in osteoarthritis (OA). A total of 29 patients with OA of knee who underwent total knee arthroplasty were examined. The analysis of the resected tissues of the knee joint made it possible to establish that as the osteoarthrosis progresses, the bone beams thicken and thinten the bone plate of CHK, and replace the bone tissue with an osteo-like matrix. Texture-morphological comparisons have shown that fractal size and lacunarity have the best properties to reflect the histological picture. These characteristics allow studying chaotic and self-similar textures and are applicable in cases of studying non-Euclidean figures. The texture heterogeneity index – entropy significantly correlated with the TL, and vice versa the order of the image – the second angular momentum showed a feedback with the TL. With OA, there is an increase in the orderliness of the texture of CHK images as OA progresses.

**Key words:** osteoarthritis, osteoarthritis, subchondral bone, texture analysis, fractal.

**Введение**

Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем терапии, ревматологии, травматологии-ортопедии. Исследования последних лет позволили идентифицировать субхондральную кость (СХК) в качестве ключевой области с позиций патоморфологии и патофизиологии ОА. Получены убедительные доказательства, что наиболее ранние изменения при ОА происходят в СХК. Они характеризуются отёком костного мозга [1], появлением кист [2], изменениями трабекулярной структуры СХК [3, 4].

Существующие методы гистологической оценки тканей суставов при ОА это главным образом патологические процессы в суставном хряще. H.J. Mankin и соавт. (1971) разработана унифицированная шкала оценки патоморфологических изменений при ОА, которая включает анализ целостности хряща, базофильной линии, морфологии хондроцитов, наличие или отсутствие фиброзной ткани в костном мозге, степень воспаления синовиальной оболочки [5]. Для гистологической оценки ОА широко используется шкала OARSI, в основе которой лежит разделение суставного хряща на три зоны (поверхностная, средняя и базальная) [6]. Согласно такой градации предлагается определять деградацию хряща по уровню вовлечения той или иной зоны в патологический процесс, описывая изменения по балльной шкале.

Вместе с тем, современным исследователям нужно учитывать, что развитие ОА проявляется на тканевом уровне склерозом, уплотнением и повышением массы СХК [7]. Исследования показали, что такие изменения трабекулярной кости происходят на очень ранних стадиях ОА. Так, M. Ding и соавт. (2003), изучая очень ранний ОА, установили, что на дорентгенологических стадиях заболевания при нормальном состоянии хряща в СХК отмечается утолщение трабекул, уменьшение межтрабекулярных промежутков [3]. По мере дальнейшего прогрессирования ОА наблюдается двукратное увеличение объёма трабекулярной кости по сравнению с нормальной СХК [8].

Таким образом, существующие морфологические подходы касаются процессов, происходящих главным образом в суставном хряще, что не отвечает современному уровню знаний о первостепенной роли СХК в морфогенезе ОА. В действительности оценивание субхондрального ремоделирования представляется непростой задачей в виду сложной архитектуры, нетривиальности кости, хаотического расположения элементов. Данные обстоятельства не дают возможности описывать изменения в ней с помощью евклидовых величин. Для решения задачи морфометрического анализа исследователи используют оценивание соотношений отдельных частей субхондральной кости. Так, например, оценивают соотношение толщины трабекул к межтрабекулярным пространствам [9], объемные доли губчатой кости, поверхностную плотность костной пластинки [10, 11].

Существует практическая потребность разработки методов гистологического оценивания тканей суставов, которые бы отвечали современным знаниям об изменчивости структуры СХК при ОА, учитывали сложное устройство этого отдела суставов. Перспективным в этом направлении видится применение методов неевклидовой геометрии (анализ фрактальных сигнатур, лакунарность), текстурного анализа бинарных и небинарных изображений гистологических препаратов.

**Цель исследования:** раскрыть закономерности морфологических изменений субхондральной кости с использованием инструментов морфометрии и текстурного анализа с тем, чтобы научно обосновать подходы к оценке патоморфологических изменений при остеоартрите.

**Материал и методы**

В медицинском центре дальневосточного федерального университета было обследовано 29 пациентов с ОА коленных суставов II–IV стадий по Kellgren, подвергшихся в последующем тотальному эндопротезированию коленного сустава. Возраст больных на момент включения в исследование составил 69 [65; 71] лет. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Больные ОА II стадии имели медиану возраста 70 [69,5; 70,5] лет, III стадии – 69 [65; 71] лет, IV стадии – 64 [61; 74] года. Статистически значимых различий по возрасту в исследуемых группах не наблюдалось (Н-Краскела–Уоллиса = 1,66, p=0,4). Критерии исключения: онкологические, психические, системные заболевания соединительной ткани, болезни накопления, микрокристаллические артропатии, травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 12 месяцев до включения в исследование, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время операции по замещению коленного сустава эндопротезом производили забор биологических тканей в виде резецированного плато большеберцовой кости. Плато большеберцовой кости препарировали таким образом, что получали костно-хрящевой спил медиальной части на уровне средней трети. Полученные таким образом ткани фиксировали и декальцинировали в растворах Myelodec согласно инструкции по применению. Материал проводили по общепринятой гистологической методике через батарею спиртов возрастающей концентрации, хлороформ и заливали в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием. Окрашивали препараты гематоксилином и эозином по общепринятой методике, заключали препарат под покровное стекло. Изучение микропрепаратов производили с помощью светового микроскопа Olumpus-2000 с фотофиксацией. Основные этапы анализа проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета.

В процессе анализа гистологической картины пользовались описательными, сравнительными и морфометрическими методами. Анализ проводили два исследователя по четыре микропрепарата одного и того же случая каждый. Оценивали морфометрические характеристики: отношение толщины суставного хряща к толщине костной пластинки (СВ), соотношение размеров костной пластинки и трабекулы (ВТ), отношение размера трабекул к поперечному размеру лакун (TL). Для изучения возможностей текстурного анализа отображения субхондральной кости выбирали области размером 100x100 пикселей (по шесть в каждом поле зрения). Оценивали текстурные параметры: фрактальный размер (D), лакунарность (λ), средний показатель распределения оттенков серого (СПГ), стандартное отклонение гистограммы оттенков серого (СТГ), интенсивность максимального пика (MaxP), интенсивность минимального пика (MinP), интервал оттенков (Max-Min), интенсивность спектра Фурье (FS), второй угловой момент (ASM) по протоколу GLCM, обратный момент разностей (IDM) по протоколу GLCM, энтропия (E) по протоколу GLCM. Более подробно аналитический протокол текстурного анализа описан нами в других публикациях [Кабалык М.А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью. Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. № 4. С. 27-32. Кабалык М.А. Текстурные характеристики субхондральной кости и клинико-функциональные проявления остеоартроза коленного сустава. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2016. № 5. С. 74-78].

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в двух разных группах определяли, используя непараметрический z-критерий Манна–Уитни. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в трёх и более группах определяли, используя непараметрический h-критерий Краскела–Уоллиса. Связь между непрерывными перемен-

**ТАБЛИЦА 1.**
***Общая характеристика пациентов***

| Показатель | |
|---|---|
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 69 [65; 71] |
| Женщины, n | 22 |
| Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 13 [5; 20] |
| Рентгенологическая стадия ОА, n:<br>II<br>III<br>IV | <br>7<br>12<br>10 |

**ТАБЛИЦА 2.**
***Результаты морфометрии субхондральной кости в зависимости от стадий заболевания***

| Показатель | Стадия ОА | | |
|---|---|---|---|
| | II | III | IV |
| СВ, отн. | 3,22 [2,68; 4,04] | 3,61 [2,55; 4,50] | 1,94 [1,49; 2,37] * # |
| ВТ, отн. | 2,58 [2,33; 3,30] | 1,30 [0,91; 2,24] * | 1,40 [1,30; 1,65]* |
| TL, отн. | 0,58 [0,29; 0,84] | 0,39 [0,29; 0,50] | 0,20 [0,08; 0,28]* # |

***Примечание:***
** Различия статистически значимы по сравнению со II стадией;*
*# Различия статистически значимы по сравнению с III стадией.*

ными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при уровне p<0,05.

**Результаты исследования**

Гистологическая картина СХК представлена костной пластинкой, отделяющей костную ткань от структур костного мозга, костно-мозговыми пространствами и костными балками, отграничивающими элементы костного мозга (рис.). На второй стадии ОА морфологические изменения характеризовались уменьшением толщины костной пластинки и утолщением костных балок с сохранением элементов красного костного мозга. На третьей стадии наблюдали кистозную перестройку костной пластинки, исчезновение элементов костного мозга, значительное утолщение костных балок, обилие элементов васкулоэндотелия. Для четвёртой стадии остеоартрита была характерна резорбция костной пластинки, замещение элементов субхондральной кости грубоволокнистой соединительной тканью с обилием элементов кальцинации, распространением популяции фибробластов и васкуляризации.

С целью объективизации описательных морфологических методов была произведена морфометрия субхондральной кости. Вычисляли следующие индексы и показатели: отношение толщины суставного хряща к толщине костной пластинки (СВ), соотношение размеров костной пластинки и трабекулы (ВТ), отношение размера трабекул к поперечному размеру лакун (TL). Результаты морфометрии показаны в таблице 2.

Морфометрические изменения в СКХ характеризовались изменением соотношения размеров костной пластинки и трабекул в пользу увеличения толщины последних. Так, у больных III и IV стадиями ОА показатель ВТ был статистически ниже по отношению к группе больных, имевших II стадию заболевания (соответственно z=2,40, p=0,01; z=2,45, p=0,01). Соотношение толщин суставного хряща к субхондральной костной пластинке было статистически значимо ниже у больных IV стадией ОА по отношению к II и III стадиям (соответственно z=2,05, p=0,04; z=2,26, p=0,02). По мере прогрессирования ОА наблюдали уменьшение показателя TL, который был значимо ниже у больных IV стадией по сравнению со II и III (соответственно z=2,15, p=0,03; z=2,10, p=0,04).

Было проведено оценочное сопоставление морфометрических характеристик с результатами математического анализа гистологической текстуры субхондральной кости. Результаты морфометрических сопоставлений приведены в таблице 3.

Соотношение толщины хряща и костной пластинки не продемонстрировали достоверных корреляционных взаимоотношений с результатами текстурной морфометрии. Фрактальный размер и лакунарность показали умеренные корреляционные связи с соотношениями толщины костной пластинки и костной балки, толщин костных балок и расстояниями между ними. Стандартное отклонение гистограммы оттенков серого значимо прямо коррелировало с показателем TL. Интенсивность пика спектра Фурье имела прямую связь с показателем ВТ. GLSM-анализ текстуры микропрепарата продемонстрировал статистически значимые корреляционные связи с результатами морфометрии. Так, второй угловой момент обратно коррелировал с показателем TL. В то время как энтропия имела прямую корреляционную связь с этой математической величиной.

**Обсуждение**

Ремоделирование тканей сустава при остеоартрите происходит последовательно, затрагивая суставной хрящ и субхондральную кость. Как показали результаты морфометрии, проведённые в данном исследовании, наибольшие изменения претерпевает субхондральная кость. По мере прогрессирования остеоартроза происходит утолщение

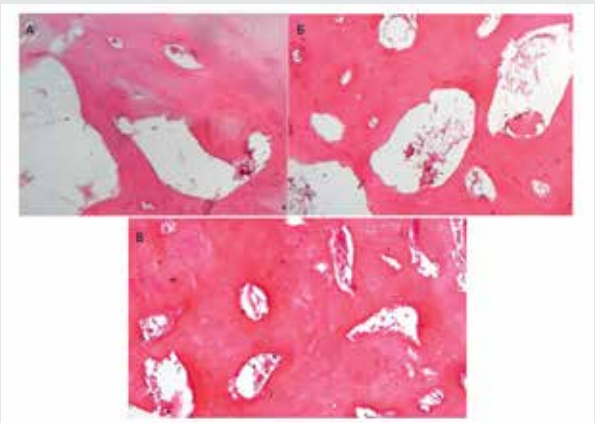



**РИС.**
***Субхондральная кость при остеоартрите (окраска гематоксилин-эозином). А*** – фрагмент микропрепарата субхондральной кости, в котором дифференцируется костная пластинка с нечёткостью границы с хрящом, наличие очагов деструкции; костные балки с элементами деструкции, костномозговые лакуны с элементами красного костного мозга (ув. х 400). ***Б*** – субхондральная кость с развитием грубоволокнистой соединительной ткани с обильной кальцинацией, замещающей костно-мозговые пространства, формирование кист с элементами деструкции, узкие полости костных лакун заполнены элементами костного мозга (ув. х 400). ***В*** – фрагмент субхондральной кости с тотальным замещением нормальной костной архитектуры кальцинированной соединительной тканью, отсутствуют костно-мозговые лакуны и балки, множество очагов деструкции с некротическими массами внутри (ув. х 400).

**ТАБЛИЦА 3.**
***Результаты корреляционного анализа морфометрии и текстурного математического анализа субхондральной кости***

| Показатель | Морфометрические показатели | | |
|---|---|---|---|
| | СВ | ВТ | TL |
| Фрактальный размер (D) | 0,05 | 0,32* | 0,39* |
| Лакунарность (λ) | 0,01 | 0,45* | 0,35* |
| Средний показатель распределения оттенков серого (СПГ) | 0,05 | 0,06 | 0,17 |
| Ст. отклонение гистограммы оттенков серого (СТГ) | 0,22 | 0,28 | 0,33* |
| Интенсивность максимального пика (MaxP) | -0,18 | 0,09 | 0,25 |
| Интенсивность минимального пика (MinP) | -0,07 | 0,02 | -0,11 |
| Интервал оттенков (Max-Min) | 0,01 | -0,11 | 0,04 |
| Интенсивность спектра Фурье (FS) | 0,27 | 0,37* | -0,15 |
| Второй угловой момент (ASM) по протоколу GLCM | -0,15 | -0,17 | -0,38* |
| Обратный момент разностей (IDM) по протоколу GLCM | 0,18 | -0,22 | -0,18 |
| Энтропия (E) по протоколу GLCM | 0,06 | -0,22 | 0,43* |

***Примечание:*** **статистически значимые корреляции при уровне p<0,05.*

костных балок и истончение костной пластинки СХК. Эти данные согласуются с результатами S.K. Boyd и соавт. (2000), которые показали на животной модели, что при развитии раннего ОА наблюдается уменьшение структурной анизотропии СХК и отношения толщины трабекул к размеру трабекулярных полостей [9]. Данное обстоятельство подчёркивает важную роль СХК в патогенезе ОА с учётом ключевой трофической роли последней [14].

В рамках данного исследования были поведены морфологические сопоставления гистологической текстуры и морфометрии СКХ. Результаты морфологических сопоставлений гистологической картины субхондральной кости не показали статистически значимых корреляций между соотношением СВ с математическими текстурными характеристиками. Данный результат вполне очевиден ввиду того, что СВ отражает в равной степени ремоделирование суставного хряща и субхондральной кости, в то время как объектом интереса в данном исследовании была СХК. Этот отрицательный результат также подчёркивает возможность метода исключить ложноположительные результаты.

Текстурно-морфологические сопоставления показали, что наилучшими свойствами отражать гистологическую картину обладают фрактальный размер и лакунарность. Действительно, данные характеристики позволяют изучать хаотические и самоподобные текстуры и применимы в случаях изучения неевклидовых фигур. Показатель СТГ, отражающий средний уровень оттеночного интервала серого цвета, в котором находятся большинство пикселей текстуры, продемонстрировал достоверную связь с соотношением толщины трабекул и межтрабекулярных пространств. Данная закономерность обусловлена чувствительностью маркера отражать резкие оттеночные перепады, которые наблюдаются между трабекулами и лакунами. Показатель неоднородности текстуры – энтропия – значимо коррелировала с TL, и, наоборот, показатель упорядоченности изображения – второй угловой момент – показал обратную связь с TL. Следует отметить, что при ОА наблюдается увеличение упорядоченности текстуры изображений СХК по мере прогрессирования ОА, что обусловлено разрастанием кальцинированной соединительной ткани и исчезновением чередования лакун и трабекул.

**Заключение**

Таким образом, морфогенез остеоартрита характеризуется ремоделированием субхондральной кости. На тканевом уровне изменения характеризуются истончением костной пластинки, утолщением трабекул, развитием остеоподобного матрикса, очагов некроза с усиленной васкуляризацией. Появление остеоподобного матрикса на месте губчатой кости сопровождается исчезновением элементов красного костного мозга.

Патоморфологическая картина СХК при ОА представляется сложной, с одновременно протекающими некротическими и пролиферативными процессами, приводящими в конечном итоге к ремоделированию тканей сустава, снижению сервисной (трофической) роли СХК относительно хрящевой пластинки.

Использование методов текстурного анализа позволяет оценить процессы, происходящие в СХК с учётом хаотичности, нетривиальности и самоподобия. Наилучшими свойствами отражать гистологическую картину обладают фрактальный анализ, GLCM-протокол.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1.** Carrino J.A., Blum J., Parellada J.A. et al. MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts. Osteoarthritis Cartilage. 2006. Vol. 14. P. 1081-1085.

**2.** Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 139. P. 330-336.

**3.** Ding M., Odgaard A., Hvid I. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. J. Bone Joint Surg. Br. 2003. № 85. P. 906-912.

**4.** Wolski M., Podsiadlo P., Stachowiak G.W., Lohmander L.S., Englund M. Differences in trabecular bone texture between knees with and without radiographic osteoarthritis detected by directional fractal signature method. Osteoarthritis Cartilage. 2010. № 18. P. 684-690.

**5.** Mankin H.J., Dorfman H., Lippiello L., Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. J Bone Joint Surg Am. 1971. Vol. 53. № 3. P. 523-537.

**6.** Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A., et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage. 2006. Vol. 14. № 1. P. 13-29.

**7.** Kamibayashi L., Wyss U.P., Cooke D.V., Zee B. Changes in mean trabecular orientation in the medial condyle of the proximal tibia in osteoarthritis. Calcif. Tissue Int. 1995. № 57. P. 69-73.

**8.** Steinbeck M.J., Eisenhauer P.T., Maltenfort M.G., Parvizi J., Freeman T.A. Identifying Patient-Specific Pathology in Osteoarthritis Development Based on MicroCT Analysis of Subchondral Trabecular Bone. J Arthroplasty. 2016. Vol. 31. № 1. P. 269-277.

**9.** Boyd S.K., Müller R., Matyas J.R., Wohl G.R., Zernicke R.F. Early morphometric and anisotropic change in periarticular cancellous bone in a model of experimental knee osteoarthritis quantified using microcomputed tomography. Clin. Biomech. 2000. № 15. P. 624-631.

**10.** Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Фролов Д.М. Ремоделирование суставного хряща в условиях эндогенной интоксикации. Фундаментальные исследования. 2012. № 10. С. 271-275.

*Novochadov V.V., Gajfullin N.M., Frolov D.M. Remodelirovanie sustavnogo hrjashha v uslovijah jendogennoj intoksikacii. Fundamental'nye issledovanija. 2012. № 10. S. 271-275.*

**11.** Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 5. С. 32-36.

*Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Koreckaja T.Ju. Mikrokristallicheskij stress v patogeneze osteoartroza. Terapevticheskij arhiv. 2016. T. 88. № 5. S. 32-36.*

**12.** Кабалык М.А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью. Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. № 4. С. 27-32.

*Kabalyk M.A. Osobennosti remodelirovanija subhondral'noj kosti pri osteoartroze s komorbidnost'ju. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2016. T. 9. № 4. S. 27-32.*

**13.** Кабалык М.А. Текстурные характеристики субхондральной кости и клинико-функциональные проявления остеоартроза коленного сустава. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2016. № 5. С. 74-78.

*Kabalyk M.A. Teksturnye harakteristiki subhondral'noj kosti i kliniko-funkcional'nye projavlenija osteoartroza kolennogo sustava. Sovremennaja nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Serija: Estestvennye i tehnicheskie nauki. 2016. № 5. S. 74-78.*

**14.** Burghardt A.J., Pialat J.B., Kazakia G.J. et al. Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. J Bone Miner Res. 2013. № 28. P. 524-536.

# ДЕФИЦИТАРНЫЕ, ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ДИАЛИЗНЫЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

**А.Е. Хрулев,**
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

К дефицитарным и дисметаболическим нейропатиям (Н) относят Н, возникающие при недостатке витаминов, нарушениях их всасывания в желудочно-кишечном тракте, голодании, дистрофии беременных, а также при заболеваниях внутренних органов (сахарном диабете (СД), патологии почек, печени, щитовидной и паращитовидных желез, патологии гипофиза, надпочечников и др.). Примерами периферической Н при дефицитарных и дисметаболических состояниях в МКБ-10 являются полиневропатии (ПНП) при недостаточности питания, алкогольная, диабетическая ПНП, ПНП при соматической патологии (например, диализная Н, гепатогенная Н, ПНП при гипотиреозе, ПНП критических состояний). Необходимо отметить, что вовлечение центральной нервной системы при дефицитарных и дисметаболических состояниях также возможно и обычно сопутствует периферическим Н и/или реже выступает на первый план клинической картины. Так, в клинической практике среди центральных дефицитарных и дисметаболических Н встречаются такие грозные состояния как, центральный понтинный миелинолиз, энцефалопатия Вернике, печеночная, диабетическая, диализная энцефалопатии, алкогольная дегенерация мозжечка, фуникулярный миелоз и др.

**Целью данной статьи** является разбор наиболее распространенных периферических Н, а именно дефицитарных (В1, В6, В12 и фолиеводефицитных), дисметаболических (алкогольной, диабетической) и диализной. Фокус внимания сосредоточен на патогенетических механизмах, лежащих в основе формирования патологии периферической нервной системы при данных состояниях, и обсуждении возможных общих фармакотерапевтических подходов к их коррекции.

Известно, что дефицитарные ПНП не имеют специфических клинических признаков. К неврологическим нарушениям может приводить дефицит практически любого витамина. На ранних стадиях развития дефицитарных ПНП расстройства чувствительности доминируют над двигательными нарушениями. В клинической картине превалируют парастезии, дизестезии, вегетативные проявления. Также возможны системные проявления в виде снижения массы тела, анемии, астении, гипотермии, стоматита, глоссита, хейлита, дерматоза.

Причиной развития дефицитарных ПНП в подавляющем большинстве случаев является дефицит витаминов группы В. Эти витамины участвуют в качестве коферментов в разнообразных окислительно-восстановительных реакциях, обеспечивая энергетические процессы и нормальное функционирование нервной ткани. В частности, тиамин (витамин В1), а точнее его активная форма, тиаминпирофосфат, служит кофактором ферментов, участвующих в цикле Кребса и в пентозофосфатном цикле, тем самым оказывая регулирующее воздействие на трофику и деятельность нервной системы. ПНП вследствие дефицита тиамина характерна для лиц с алкогольным анамнезом, пациентов с нарушенной функцией печени и пищеварительного тракта (ахилия, ахлоргидрия, синдромом мальабсорбции) и после оперативных вмешательств на нем (гастрэктомии, резекции желудка). Данный вид патологии может развиться во время беременности, в том числе при неукротимой рвоте беременных, в случаях недостаточности питания, неврогенной анорексии, длительного парентерального питания, полиорганной недостаточности, у пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД), у пожилых людей.

Еще одним важным нейротропным витамином является витамин В6 (пиридоксин). В фосфорилированной форме пиридоксин обеспечивает различные процессы превращения аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, обмене серотонина, метионина, катехоламинов, ГАМК, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот. В6-дефицитная Н может наблюдаться у курильщиков, у диализных пациентов, онкобольных, после химиотерапии, у пациентов, длительно принимающих антиконвульсанты, антидепрессанты, пероральные контрацептивные средства, а также у больных туберкулезом, принимающих гидразиды (изониазид).

Витамин В12 (цианокобаламин) также принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие механизмы, обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран миелиновой оболочки. Витамин В12 участвует в обмене метионина и гомоцистеина (ГЦ), через активацию фолиевой кислоты (ФК) стимулирует образование пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот (НК), белков. Цианокобаламин содержится преимущественно в продуктах животного происхождения (мясе, молоке, яйцах), поэтому В12-дефицитная Н может развиться вследствие голодания или строгой вегетарианской диеты.

Необходимо помнить, что дефицит витамина В12 часто сочетается с низким содержанием витамина В9 (ФК). Дефицит ФК и В12, помимо генетических дефектов фолатного цикла (ФЦ), является одной из основных причин развития гипергомоцистеинемии (ГГЦ). В норме процесс восстановления метионина из ГЦ происходит с участием активных форм витамина В12 и ФК. При патологическом полиморфизме генов ФЦ, дефиците витамина В12 и ФК данная реакция реметилирования ГЦ в метионин протекает с трудом, наблюдается гипометилирование и накопление токсического ГЦ в нервных тканях. Считается, что у 90% больных с дефицитом цианокобаламина и/или ФК обнаруживается ГГЦ, что усугубляет течение ПНП. Фолиеводефицитная Н может развиться и при нормальном уровне цианокобаламина, в особенности у пациентов, длительное время принимающих такие препараты, как сульфасалазин, метотрексат, противотуберкулезные препараты, антиконвульсанты, оральные контрацептивы.

Алкогольную Н традиционно относят к дисметаболическим Н, однако и в этом случае в патогенезе развития ПНП имеет место дефицитарный компонент. В частности, при хронической алкогольной интоксикации негативные эффекты этанола сочетаются с выраженным дефицитом тиамина и в меньшей степени с дефицитом витаминов В2, В5, В6, В12, А, РР, ФК. К вышеописанным тиаминдефицитным механизмам необходимо добавить, что недостаточность витамина В1 препятствует работе пируватдегидрогеназы и натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, что приводит к нарушению деполяризации и

поддержания возбудимости периферических нервных волокон. При дефиците тиамина ухудшается энергетический обмен в тканях, происходит накопление лактата, повреждение нервной системы. Запасы тиамина в организме составляют всего 30–50 мг, и хроническое злоупотребление алкоголем приводит к их полному истощению. Возникают распад фосфолипидных комплексов мембран митохондрий и некроз/апоптоз клеток. Отказ от приема алкоголя, нормализация содержания тиамина способствуют активации фосфолипазы А, усилению гидролиза эфиров жирных кислот, активации энергообеспечения нервных клеток, поддержанию в них белкового синтеза и аксоплазматического транспорта. Описанные биохимические внутриклеточные процессы определяют ремиелинизацию и регенерацию поврежденных нервных проводников.

Диабетическая нейропатия (ДН) – еще один пример дисметаболической Н, при которой присутствует дефицит ряда витаминов. ДН развивается у 60–90% пациентов с СД. Наиболее распространенным и легко диагностируемым вариантом ДН является классическая дистальная симметричная ПНП, с преимущественным поражением чувствительных и вегетативных волокон. Важно помнить, что поражение проводников поверхностной чувствительности при СД определяет развитие нейропатического болевого синдрома. Повреждение волокон глубокой чувствительности ассоциировано с риском развития диабетической стопы. Развитие диабетической автономной ПНП (в особенности развитие кардиоваскулярной формы ДН) и поражение вегетативных волокон определяют повышенный риск летального исхода больного. В настоящее время в патогенезе ДН особое внимание уделяется неферментативному взаимодействию глюкозы с белками, нуклеотидами и липидами, что приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования и их накоплению в нервных стволах. В результате происходят нейрональная дезинтеграция, нарушение репаративных механизмов, затруднение аксонального транспорта, повреждение структуры миелина и тубулина. Одним из защитных механизмов, препятствующих накоплению промежуточных продуктов обмена глюкозы при СД, является активация тиаминзависимого фермента транскетолазы. В связи с этим в плазме крови больных СД происходит снижение содержания тиамина (в 75% случаев). Коррекция дефицита тиамина позволяет значительно увеличить активность транскетолазы, ингибировать процессы гликирования, оптимизировать метаболизм глюкозы и уменьшить явления ДН. Кроме дефицита витамина В1 пациенты с СД имеют более низкие концентрации витамина В6 и В12, что также необходимо учитывать в комплексном лечении ДН.

Диализная ПНП также относится к дисметаболическим ПНП с дефицитарным компонентом, присутствует у 60–100% пациентов, получающих ПГД. Дефицит витаминов обусловлен особенностью диеты почечных больных, нарушениями всасывания витаминов в пищеварительном тракте, уремической анорексией, а также потерями во время самой процедуры ПГД. При использовании высокопоточных диализных мембран потери водорастворимых витаминов возрастают. У диализных больных определяется значительное снижение концентрации в плазме витаминов В1, В6, В8, ФК, С и в меньшей степени витаминов РР, В5, В12. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД, данной категории пациентов необходимо дополнительно ежедневно назначать водорастворимые витамины В1, В2, В5, В6, В8, ФК, В12, РР и С. При наличии ГГЦ у диализных больных показано ежедневное назначение 5 мг ФК, 50 мг пиридоксина и 400 мкг витамина В12. Альтернативным способом коррекции недостатка водорастворимых витаминов у пациентов, получающих ПГД с использованием высокопоточных диализных мембран, может быть введение витаминов после каждой процедуры ПГД. В этом случае обсуждается возможность назначения витамина В1 (100 мг), витамина В6 (60 мг), витамина В12 (2,5 мг) и витамина С (0,5 г) после каждой процедуры ПГД.

**Лечение**

Коррекция В1-дефицитной Н и тиаминдефицитного компонента алкогольной ПНП возможна как внутривенным (в/в) введением тиамина в дозе не менее 100 мг/сут, так и пероральным путем с преимущественным использованием жирорастворимых форм тиамина (бенфотиамин, 150–300 мг/сут). Для лечения В6-дефицитной Н достаточно 30–180 мг пиридоксина ежедневно. При недостаточности витамина В12 и развитии Н назначается цианокобаламин 1000 мкг/сут в/м в течение 5 дней, затем по 1000 мкг 1 раз в мес. Лечение ГГЦ проводится с использованием пролонгированных курсов высоких доз ФК (не менее 5 мг/сут) и/или в сочетании ФК с витаминами В12 и В6. Согласно стандартам оказания медицинской помощи в РФ для восстановительного лечения ДН используются витамины группы В (бенфотиамин 150 мг/сут или комбинации витаминов В1, В6 и/или В12), актовегин (2000 мг/сут), тиоктовые кислоты (600 мг/сут). Особенности лечения диализной Н витаминными препаратами были подробно рассмотрены в соответствующем разделе.

Усилить регенерацию поврежденного периферического нерва вне зависимости от вида дефицитарной и дисметаболической Н можно не только витаминами группы В, но и применением нуклеотид-содержащих нутрицевтиков (например, используя Келтикан® комплекс). В состав Келтикан® комплекса помимо витамина В12 (3 мкг) и ФК (400 мкг) входит уридинмонофосфат (50 мг). Репаративные эффекты витаминов В12 и ФК значительно усиливаются при их сочетании с нуклеотидами. Уридин является важным компонентом НК, активирует транскрипцию и трансляцию в регенерирующих нервах, усиливает синтез липидов и белков в нейроне, их аксональный транспорт, выступает в качестве сигнальной молекулы в процессах миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам, способствуя восстановлению поврежденных миелиновых оболочек при ПНП. Данные репаративные эффекты нуклеотидов, витамина В12 и ФК нашли подтверждение в широком круге клинических исследований при Н различного генеза.

**Выводы**

Таким образом, для эффективного лечения дефицитарных, дисметаболических и диализных периферических Н необходимо дополнительно корректировать нутритивный витаминный статус пациента. Понимание дефицитарного и дисметаболического компонентов при различных Н, наличие разных форм выпуска витаминных препаратов обеспечивают возможность формирования терапевтических стратегий, в максимальной степени отвечающих потребности конкретного пациента. Использование нуклеотидных нутрицевтиков оптимизирует восстановительное лечение дефицитарных и дисметаболических периферических Н.