

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ: от общего к частному

Церебральные венозные тромбозы:
особенности диагностики

Травматические повреждения
головного мозга

Синдром Градениго: вопросы
дифференциальной диагностики

Быстро прогрессирующий
мозжечковый синдром

Тревожные расстройства
у мультиморбидных пациентов

Менструально-ассоциированная
мигрень и альгодисменорея

№10 ТОМ 4
2023



портал
CON-MED.RU



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

klin-razbor.ru

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №10

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф.,

ФГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

(Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ – ОТ ОБЩЕГО К ЧАСТНОМУ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Елена Сергеевна Акарачкова,

д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"»

(Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шутьгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2023 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 13.12.2023

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

	ГЛАВНАЯ ТЕМА	MAIN TOPIC
	Клинический случай Клинико-рентгенологические особенности церебральных венозных тромбозов на примере клинических случаев О.В. Золотарев, Н.А. Ермоленко, С.Е. Чуприна, В.А. Быкова 6	Clinical Case Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis by the example of clinical cases O.V. Zolotarev, N.A. Ermolenko, S.E. Chuprina, V.A. Bykova 6
	Оригинальная статья Структурная организация сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта О.В. Курушина, Е.А. Куракова 14	Original article Sleep architecture of patients in the early recovery period after ischemic or hemorrhagic stroke O.V. Kurushina, E.A. Kurakova 14
	Клинический случай Клинический случай гипотиреоза с нарушением высших корковых функций и анурией О.В. Полянская, А.А. Найдено, П.С. Терентьев 19	Clinical Case A clinical case of hypothyroidism with impaired higher cortical functions and anuria O.V. Polanskaya, A.A. Naidenko, P.S. Terentev 19
	Клинический случай Быстропрогрессирующий мозжечковый синдром как проявление паранеопластического поражения головного мозга. Клиническое наблюдение В.Н. Григорьева, Е.А. Руина, Ю.В. Баранцева 26	Clinical Case Rapidly progressive cerebellar syndrome as a manifestation of paraneoplastic brain damage. A case report V.N. Grigoryeva, E.A. Ruina, Yu.V. Baranceva 26
	Обзор Травматические повреждения головного мозга: классификация, клиника, нейровизуализация Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков 34	Review Traumatic brain injury: classification, clinical features, neuroimaging L.B. Likhтерman, A.D. Kravchuk, V.A. Okhlopov 34
	Оригинальная статья Микробный пейзаж пролежней у больных с тяжелыми травмами центральной нервной системы Л.И. Бубман, С.В. Тополянская, К.А. Лыткина, Г.Г. Мелконян, Е.В. Кожевникова, М.А. Гладких, С.А. Рачина, Л.И. Дворецкий 51	Original article Microbial landscape of pressure ulcers in patients with severe injuries of the central nervous system L.I. Bubman, S.V. Topolyanskaya, K.A. Lytkina, G.G. Melkonyan, E.V. Kozhevnikova, M.A. Gladkikh, S.A. Rachina, L.I. Dvoretzky 51
	Оригинальная статья Анализ результатов терапии препаратом окрелизумаб пациентов с рассеянным склерозом в Воронежской области В.А. Быкова, Н.А. Ермоленко, О.Н. Красноруцкая, А.О. Хороших, Е.А. Язова, Н.В. Ткаченко, О.В. Брагина 60	Original article The results of ocrelizumab therapy in patients with multiple sclerosis in the Voronezh region V.A. Bykova, N.A. Ermolenko, O.N. Krasnorutskaya, A.O. Khoroshikh, E.A. Yazova, N.V. Tkachenko, O.V. Bragina 60
	Материалы конференций Применение препарата Ньюрексан® в лечении тревожных расстройств у мультиморбидных пациентов. Резолюция Совета экспертов (27 октября 2023 г.) Н.А. Ермоленко, В.А. Быкова, О.В. Ульянова, Л.В. Трибунцева, О.В. Трошин 65	Conference Proceedings The preparation Neurexan® for the treatment of anxiety disorders in multimorbid patients. Resolution of the Council of Experts (October 27, 2023) N.A. Ermolenko, V.A. Bykova, O.V. Ulyanova, L.V. Tribuntseva, O.V. Troshina 65
	Клинический случай Клинический случай синдрома Граденуго, сложности дифференциальной диагностики Е.С. Ананьева, М.В. Попова, О.Б. Ларичева 71	Clinical Case Clinical case of Gradenigo syndrome, difficulties of differential diagnosis E.S. Ananyeva, M.V. Popova, O.B. Laricheva 71
	Клинический случай Случай бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди: современные диагностические возможности А.Ф. Василенко, М.И. Карпова, М.В. Шестакова, Ю.В. Путинцева, О.В. Подобед, Г.Ю. Новиков, И.В. Кочетков 76	Clinical Case The case of Kennedy's bulbospinal amyotrophy: modern diagnostic opportunities A.F. Vasilenko, M.I. Karpova, M.V. Shestakova, Yu.V. Putintseva, O.V. Podobed, G.Yu. Novikov, I.V. Kochetkov 76
	Клинический случай Тремор в дебюте дистонии С.А. Хьяева, Л.Б. Завалий, Г.Р. Рамазанов 83	Clinical Case Tremor as the onset of dystonia S.A. Yakhyaeva, L.B. Zavaliy, G.R. Ramazanov 83
	Оригинальная статья Применение анти-СГРП-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова 90	Original article Anti-CGRP monoclonal antibodies in the treatment of migraine in women: impact on menstrual related migraine and algodysmenorrhea A.V. Berdnikova, Natalya B. Kadyмова, N.V. Latysheva, M.V. Naprienko, E.G. Filatova 90
	ГИНЕКОЛОГИЯ Оригинальная статья Роль менопаузальной гормональной терапии в вопросах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пострепродуктивном периоде М.И. Мазитова, Р.Р. Мардиева, К.В. Фаустова 95	GYNECOLOGY Original article Role of menopausal hormone therapy in the issues of preventing cardiovascular disorders in women in their post-reproductive stage M.I. Mazitova, R.R. Mardieva, K.V. Faustova 95
	ДЕРМАТОЛОГИЯ Лекция Неврологическая патология и симптоматика при некоторых кожных заболеваниях Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко 103	DERMATOLOGY Lecture Neurological pathology and symptoms in some skin diseases L.I. Glebova, E.V. Zadiyonchenko 103
	КАРДИОЛОГИЯ Материалы конференций Клуб аритмологов России обсудил важные аспекты антиаритмической терапии фибрилляции предсердий 107	CARDIOLOGY Conference Proceedings Russian Club of Arrhythmologists has discussed important aspects of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation 107
	ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Обзор Современные технологии в управлении гликемией и профилактике осложнений сахарного диабета Е.В. Бирюкова 114	ENDOCRINOLOGY Review Advanced technology in glycemic control and prevention of diabetes mellitus complications E.V. Biryukova 114

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Dmitry I. Trukhan,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitry S. Bordin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Natalia B. Gubergits,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)
Sergei I. Pimanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Ekaterina Yu. Plotnikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)
Venera S. Rakhmetova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)
Aleksei A. Samsonov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)
Svetlana O. Dubrovina,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Mekan R. Orazov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Tatyana Yu. Pestrikova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)
Tatiana P. Zefirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,
Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)
Irina M. Korsunskaya,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,
Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)
Ilya V. Sivokozov,
Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Yurii A. Karpov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)
Olga D. Ostroumova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
Igor V. Sergienko,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sergei K. Zyryanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Клинический случай

Клинико-рентгенологические особенности церебральных венозных тромбозов на примере клинических случаев

О.В. Золотарев¹✉, Н.А. Ермоленко¹, С.Е. Чуприна², В.А. Быкова¹¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия;² БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

✉nerv.zolotarev@mail.ru

Аннотация

Венозная кровь составляет более 80% объема мозгового кровотока. При этом частота встречаемости церебральных венозных тромбозов – это лишь 3% среди пациентов с ишемическим инсультом. К церебральным венозным тромбозам относят тромбоз как венозных синусов, так и самих церебральных вен. Невысокая частота встречаемости, возможно, обусловлена сложностью диагностики данного заболевания. Клиническая картина тромбоза вен головного мозга сходна с артериальным инфарктом. Тромбоз церебральных синусов может протекать под маской самых различных заболеваний: субарахноидального кровоизлияния, менингита и даже мигрени или головной боли напряжения. Это делает необходимым проведение дифференциальной диагностики между данными нозологиями. В статье приводится разбор случаев тромбоза глубоких вен мозга и тромбоза поперечного синуса. При анализе делается упор на такие особенности клинической картины, как выраженный гипертензионный синдром, а также несовпадение очаговой симптоматики при поражении артериального и венозного бассейнов. Проводится оценка результатов рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в сопоставлении с литературными данными. В случае с поражением поперечного синуса проведен анализ крови на генетические и приобретенные факторы гиперкоагуляции. Показаны результаты ультразвукового исследования вен головного мозга. Оценена динамика состояния пациента на фоне приема антикоагулянтов в течение года. Выявлена реканализация синуса по данным магнитно-резонансной ангиографии спустя год. Представленные случаи доказывают необходимость более глубокого обследования у больных с сосудистой патологией головного мозга, имеющих нетипичную клиническую картину. Спектр обследований обязательно должен включать в себя рентген-компьютерную ангиографию, а также исследование крови на выявление факторов наследственных и приобретенных тромбофилий.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз, тромбоз синусов головного мозга, венозный инфаркт мозга, венозный инсульт, венозные нарушения мозгового кровообращения.

Для цитирования: Золотарев О.В., Ермоленко Н.А., Чуприна С.Е., Быкова В.А. Клинико-рентгенологические особенности церебральных венозных тромбозов на примере клинических случаев. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 6–12.

DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00336

Clinical Case

Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis by the example of clinical cases

Oleg V. Zolotarev¹✉, Natalia A. Ermolenko¹, Svetlana E. Chuprina², Valeria A. Bykova¹¹ Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;² Voronezh Regional Clinical Hospital No1, Voronezh, Russia

✉nerv.zolotarev@mail.ru

Abstract

Venous blood accounts for more than 80% of cerebral blood flow. At the same time, the incidence of cerebral venous thrombosis in patients with ischaemic stroke is only 3%. Cerebral venous thrombosis includes both sinus thrombosis and thrombosis of the cerebral veins themselves. The difficulty in diagnosing this condition may explain its low incidence. The clinical picture of cerebral venous thrombosis is similar to that of arterial infarction. Thrombosis of the cerebral sinuses can occur under the guise of a variety of conditions: subarachnoid haemorrhage, meningitis and even migraine or tension headache. It is therefore necessary to make a differential diagnosis between these nosologies. This article presents an analysis of cases of deep cerebral venous thrombosis and transverse sinus thrombosis. The analysis focuses on such features of the clinical picture as a pronounced hypertensive syndrome and the discrepancy between focal symptoms in cases of damage to the arterial and venous blood circulation areas. The results of x-ray computer and magnetic resonance tomography imaging are compared with literature data. In the case of transverse sinus lesions, blood testing for genetic and acquired hypercoagulability factors was performed. The article presents the results of the ultrasound examination of the cerebral veins, as well as an assessment of the dynamics of the patient's condition against the background of taking anticoagulant treatment for one year. After one year, magnetic resonance angiography showed recanalisation of the sinus. The cases presented highlight the need for more thorough investigation in patients with cerebral vascular pathology who present with an atypical clinical picture. It is essential that these investigations include a CT angiogram and a blood test to identify inherited and acquired thrombophilia factors.

Key words: cerebral venous thrombosis, cerebral sinus thrombosis, venous cerebral infarction, venous stroke, venous cerebrovascular accident.

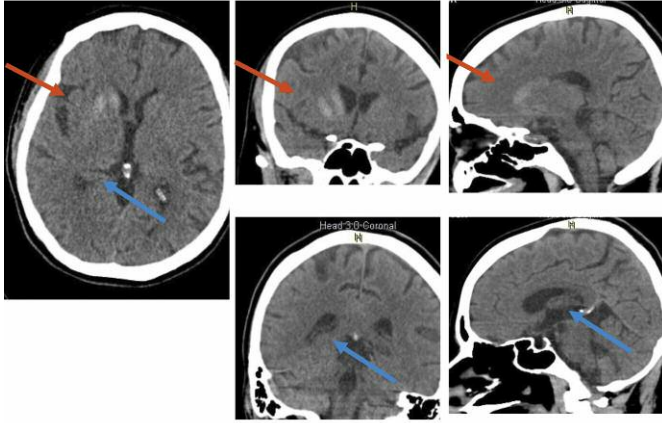
For citation: Zolotarev O.V., Ermolenko N.A., Chuprina S.E., Bykova V.A. Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis by the example of clinical cases. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 6–12 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00336

На сегодняшний день под церебральным венозным тромбозом (ЦВТ) подразумевают заболевание, проявляющееся тромбозом синусов твердой мозговой оболочки и вен головного мозга. Несмотря на максимальную представленность венозного компонента в церебральном кровотоке (до 85%), ЦВТ в

структуре сосудистых заболеваний головного мозга занимает более чем скромное место. По данным регистра RENAMEVASC, он отмечается всего у 3% пациентов с инсультом, а общая частота его встречаемости составляет от 3 до 13 случаев на 1 млн населения в год [1, 2].

Рис. 1. РКТ структур головного мозга. Очаг пониженной плотности в области головки хвостатого ядра и лучистого венца в правой лобной доле с участками повышенной плотности (красная стрелка). Повышенная плотность сигнала в проекции вены Галена (синяя стрелка).

Fig. 1. X-ray CT of the brain structures. Low-density focus in the area of the head of the caudate nucleus and the corona radiata of the right frontal lobe with high-density regions (red arrow). Increased signal intensity in the vein of Galen projection (blue arrow).



В середине XX в. считалось, что основная причина развития тромбозов венозной системы головного мозга – инфекционные процессы. Среди них выделяли как локальные причины – инфицированная травма черепа, внутричерепная инфекция (абсцесс, субдуральная эмпиема, менингит), внечерепные инфекционные заболевания (отит, синусит, тонзиллит), так и генерализованные – сепсис. На сегодняшний день доля воспалительных заболеваний как причины ЦВТ составляет лишь 8%, а более 2/3 регистрирующихся ЦВТ имеют неинфекционный характер, и в 20–25% случаев причину развившейся венозной катастрофы выяснить не удается [1–4].

Наиболее частой причиной неинфекционных ЦВТ являются приобретенные и наследственные протромботические состояния. Среди приобретенных наибольшее значение придается беременности и послеродовому периоду, частота развития данной патологии в перинатальном периоде составляет 11,6 случая на 100 тыс. населения в год [3, 5]. К приобретенным также относят паранеопластические процессы, нефротический синдром и антифосфолипидный синдром, в том числе и при системных воспалительных заболеваниях (гранулематоз, саркоидоз, системная красная волчанка и т.д.). К наследственным, в первую очередь, относят дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C, лейденовскую мутацию V фактора, а также мутацию гена протромбина G20120A, гипергомоцистеинемия с мутацией гена MTHFR C677T. Вклад наследственных тромбофилий в развитие ЦВТ составляет 22,4–38% [1–4, 6].

Такой широкий спектр факторов риска должен подразумевать под собой более высокую заболеваемость данной патологией. Однако неспецифичность клинической картины, сложность проведения дополнительных методов исследования, а также недостаточная осторожность врачей при постановке диагноза продолжают скрывать истинную частоту встречаемости этого заболевания. В данной статье нами показаны два клиниче-

ских случая, которые демонстрируют сложность диагностики и дифференциальной диагностики ЦВТ.

Клинические наблюдения

В первом случае – пациентка 3., 52 года, заболела относительно остро: в течение дня отметила постепенно нарастающую пульсирующую головную боль сначала в правой половине головы, а затем распространившуюся и на другую половину. С самого начала головную боль сопровождали тошнота, светобоязнь и повышенная чувствительность к запахам. Через несколько часов на фоне боли заметила появление произвольных насильственных движений в левых конечностях, шаткость при ходьбе. Вызванной бригадой «скорой помощи» зафиксировано повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст., доставлена в неврологический стационар с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения.

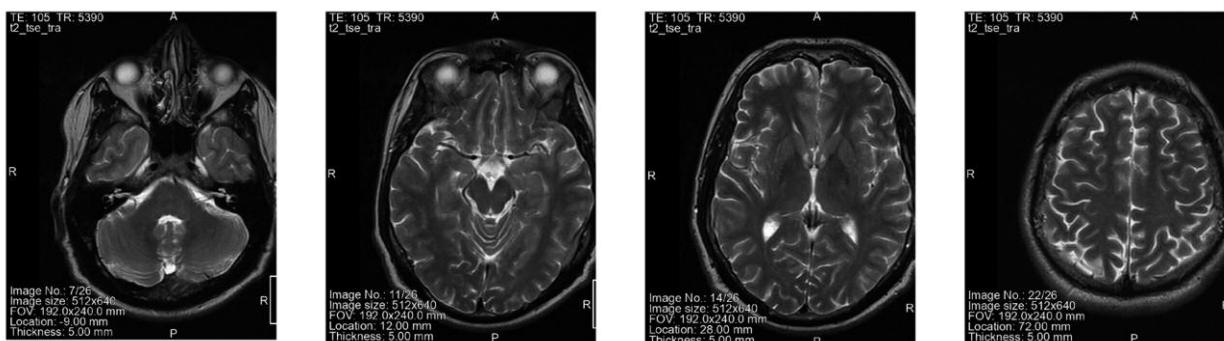
При поступлении по срочной помощи, минуя приемное отделение, проведена рентген-компьютерная томография (РКТ) головного мозга (рис. 1).

В неврологическом статусе: менингеальных знаков не выявлено. Очаговых нарушений высших мозговых функций не получено. Но с учетом гиперкинеза для исключения нейродегенеративного заболевания дополнительно проведена оценка по Монреальской шкале – 23 балла. Основные нарушения были обусловлены снижением концентрации внимания. Черепные нервы: поля зрения ориентировочно сохранены, движения глаз в полном объеме, болезненны в крайних отведениях. Чувствительность на лице не нарушена, плече левая носогубная складка. Установочный нистагм при взгляде в стороны. Легкая асимметрия мягкого неба при фонации с умеренными глоточными рефлексам. Язык в полости рта по средней линии. Легкий гемипарез, более выраженный в ноге, до 4 баллов. Двустороннее оживление сухожильных рефлексов, более выраженное слева. Патологических стопных знаков нет. При осмотре выявлялся хореоформный гиперкинез в левых конечностях. Чувствительных нарушений выявлено не было. Координаторные пробы правыми конечностями выполняла удовлетворительно, слева – дискоординация, обусловленная гиперкинезом. Атаксия при пробе Ромберга с падением влево. Общий балл по шкале национального института здоровья (NIHSS) составил 8 баллов.

Среди сопутствующих и фоновых заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь III, ишемическая болезнь сердца, а также периодические головные боли, сходные с имевшимися в начале развития заболевания, трактовавшиеся ранее как мигрень. С учетом данных осмотра и нейровизуализации был поставлен диагноз: цереброваскулярная болезнь, нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт в правой передней мозговой артерии с вторичной геморрагической трансформацией, с левосторонним легким гемипарезом, гиперкинетическим синдромом, гипертоническая болезнь III, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Рис. 2. МРТ головного мозга при поступлении.

Fig. 2. Admission brain MRI.



Дополнительные исследования рутинного плана (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография – ЭКГ, обзорная рентгенограмма органов грудной полости) патологии не выявили. Для определения подтипа инсульта проводились ультразвуковые исследования экстра- и интракраниальных сосудов (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография ТКДГ), а также ультразвуковое исследование сердца (Эхо-КГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, оценивались показатели коагулограммы. Клинически значимых отклонений показателей выявлено не было. К сожалению, наличие эндопротеза правого тазобедренного сустава сделало невозможным проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и его сосудов.

На фоне проводимой инфузионной терапии, симптоматического лечения наметилась положительная динамика: в течение 10 дней гиперкинез на фоне приема сульпирида (100 мг/сут) практически полностью купировался, к моменту выписки основным неврологическим дефицитом оставался легкий левосторонний гемипарез и атаксия с общим баллом по NIHSS – 5. Результаты исследований не дали четкого ответа на вопрос этиологии и патогенеза нарушения мозгового кровообращения, поэтому данный инсульт был расценен как криптогенный. В качестве вторичной профилактики пациентке были назначены гипотензивные препараты, статины и антиагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты). Дальнейшее проспективное наблюдение осуществить не удалось.

Второй случай получилось отследить проспективно на протяжении года. Пациент М., 31 год, поступил в первичное сосудистое неврологическое отделение по экстренной помощи с жалобами на сильнейшую, распирающую давящую головную боль, преимущественно в области темени и затылка, больше слева. Боль сопровождалась выраженной тошнотой, повторной рвотой, а также свето- и звукобоязнью. Ранее подобных жалоб никогда не отмечал, считал себя практически здоровым. Головная боль нарастала постепенно, на протяжении 3 дней, начинаясь с тяжести в области затылка и дойдя до нестерпимой, захватывающей всю голову.

На момент поступления состояние расценивалось как средней тяжести. Отмечалась легкая заторможенность,

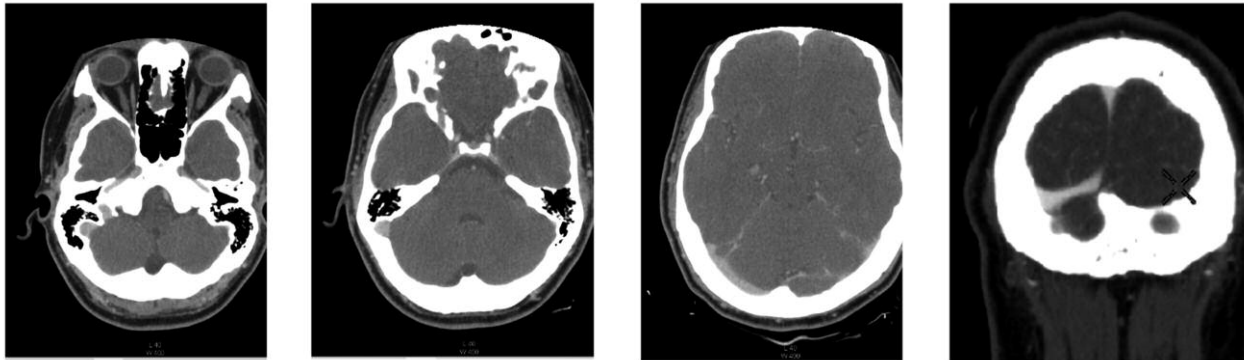
возможно обусловленная болевым синдромом. Ригидность мышц затылка 1–2 см, симптом Кернига 160–170 градусов с обеих сторон. Гемипаноптических нарушений выявлено не было. Движения глаз болезненны, ограничены в обоих латеральных направлениях. Зрачки симметричны, реакции – живые. Нижнечелюстные рефлексы оживлены с обеих сторон, болезненность при пальпации точек выхода веток тройничного нерва. Легкая асимметрия носогубных складок за счет правой стороны. Установочный нистагм при взгляде в обе стороны. Фонация мягкого неба – достаточная, глоточные рефлексы оживлены с обеих сторон. Дизартрии не выявлено, язык – по средней линии. Явных парезов конечностей не было, при этом отмечалась двусторонняя умеренная гиперрефлексия, больше с нижних конечностей с клонидом стоп, патологические стопные знаки не выявлялись. Чувствительные нарушения были представлены общей гиперестезией. Проба Ромберга не проводилась из-за тяжести состояния пациента, координаторные пробы выполнял с легкой неуверенностью с обеих сторон. Во время осмотра отмечалась рвота.

При проведении рутинных методов исследования клинически значимых отклонений выявлено не было. С учетом заторможенности, светобоязни, тошноты, которые были расценены как общемозговые симптомы, а также наличия, хоть и несильно выраженных, менингеальных симптомов пациенту была проведена люмбальная пункция. Результаты оценки ликвора: бесцветный, прозрачный, цитоз 45/3, лимфоцитарный, белок – 0,49 г/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л. Проведена полимеразная цепная реакция на ДНК вирусов герпеса 1-го и 2-го типа, COVID-19, результаты – отрицательны.

В день поступления была проведена нейровизуализация – МРТ головного мозга (рис. 2), структурных изменений выявлено не было.

Также проводились исследования сердца (ЭКГ, Эхо-КГ) – патологии выявлено не было, исследование артериального кровотока (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография) – умеренная недостаточность кровотока по левой позвоночной артерии на экстра- и интракраниальном уровне. В связи с этим был поставлен предварительный диагноз: цереброваскулярная болезнь, нарушение мозгового кровообращения, ишемический

Рис. 3. РКТ вен головного мозга. Отсутствие заполнения контрастом поперечного и сигмовидного синусов слева.
Fig. 3. X-ray CT of the cerebral veins. The left transverse and sigmoid sinuses are not filled with the contrast agent.



инсульт в вертебро-базиллярном бассейне, начата инфузионная терапия, назначены антиоксиданты. Тем не менее на фоне лечения значимого улучшения состояния пациента не отмечалось. Для уточнения этиологии сосудистого процесса была проведена РКТ сосудов головного мозга (рис. 3).

В связи с полученными результатами РКТ был выставлен диагноз: церебральный венозный тромбоз поперечного и сигмовидного синусов слева с умеренно выраженным гипертензионным синдромом. К лечению были добавлены венотоники (лизина эсцинат 5 мл внутривенно капельно) и низкомолекулярный гепарин (надропарин натрия 0,6 мл п/к – 2 раза в сутки). В течение последующих 10 дней отмечалась положительная динамика: исчезла тошнота, светобоязнь и головокружение при перемене положения тела, головная боль сменилась тяжестью в области затылка. Низкомолекулярный гепарин был отменен, лечение лизина эсцинатом продолжалось еще в течение 5 дней. На момент выписки состояние пациента расценивалось как удовлетворительное, в качестве вторичной профилактики был назначен дабигатран в дозе 110 мг – 2 раза в день. Ниже представлены показатели коагулограммы на момент поступления и при выписке (табл. 1).

Также на амбулаторном этапе для уточнения причины тромбоза и определения сроков вторичной профилактики было рекомендовано исследование крови на содержание антитромбина III, протеина С, протеина S, Лейденского фактора, гомоцистеина, волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину. Через 2 нед после выписки пациент представил результаты исследования крови (табл. 2).

С учетом положительного результата пробы на волчаночный антикоагулянт, пациент был направлен на консультацию к ревматологу. После проведенного обследования данных за ревматологический процесс получено не было. На протяжении полугода пациент продолжал

принимать дабигатран в той же дозе, состояние оставалось удовлетворительным. Для оценки динамики процесса было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен головы и шеи (рис. 4).

Стабильное состояние пациента, отсутствие каких-либо клинических симптомов при осмотре, позволило отменить прием антикоагулянта, в качестве дальнейшей профилактики был назначен препарат ацетилсалициловой кислоты (Кардиомагнил) в дозе 150 мг/сут. Спустя год состояние оставалось стабильное, предъявлял жалобы на «метеочувствительность» в виде периодически возникающей тяжести в голове при перемене погоды. При проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА) вен головного мозга было отмечено развитие анастомозов между стоком и левым сигмовидным синусом как проявление компенсации венозных нарушений (рис. 5).

Пациент продолжает принимать кардиомагнил, при оценке неврологического статуса очаговой неврологической симптоматики и симптомов внутричерепной гипертензии выявлено не было.

Обсуждение

Представленные два клинических случая, на первый взгляд, имеют мало общего между собой: разный пол, достаточно разные возрастные категории, отличающаяся клиническая картина, но тем не менее можно выделить и сходные черты: признаки гипертензионного синдрома у пациентки при небольших размерах очага и выраженный гипертензионный синдром у пациента без явной очаговой патологии. Также стоит отметить, что отсутствие оценки венозного кровотока у пациента М. на начальном этапе значительно затруднило диагностику, а у пациентки З. не дало возможности уточнить причину инсульта. Почему же в обоих случаях стоит задуматься о венозных нарушениях мозгового кровообращения?

Таблица 1. Показатели коагулограммы на момент поступления и при выписке
Table 1. Coagulogram indicators at admission and discharge

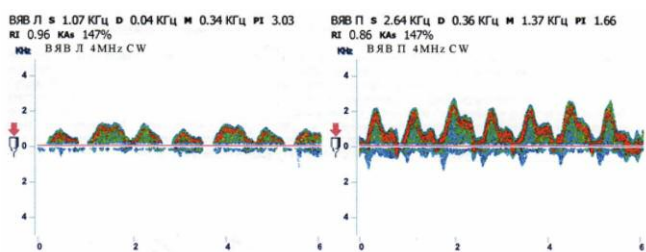
Показатель	При поступлении	При выписке
Активированное частичное тромбопластиновое время	32 с	41 с
Протромбиновый индекс	82%	65%
Международное нормализованное отношение	1,25	1,66

Таблица 2. Результаты исследования крови
Table 2. Blood test results

Показатель	Результаты	Референтные значения
Антитромбин III	121%	83–128%
Протеин С	154%	70–140%
Протеин S	96,3%	74,1–146,1%
Гомоцистеин	14,19 мкмоль/л	5,46–16,20 мкмоль/л
Антитела к кардиолипину	6,07 отн. ед/мл	<12 отн. ед/мл
Волчаночный антикоагулянт	Положителен	Отрицателен

Рис. 4. УЗИ вен головы и шеи. Умеренное снижение скорости кровотока по левой внутренней яремной вене, усиление скорости кровотока по правой внутренней яремной вене с ее умеренной перегрузкой.

Fig. 4. Moderate decrease in blood flow through the left internal jugular vein; increased blood flow in the right internal jugular vein with moderate overload.



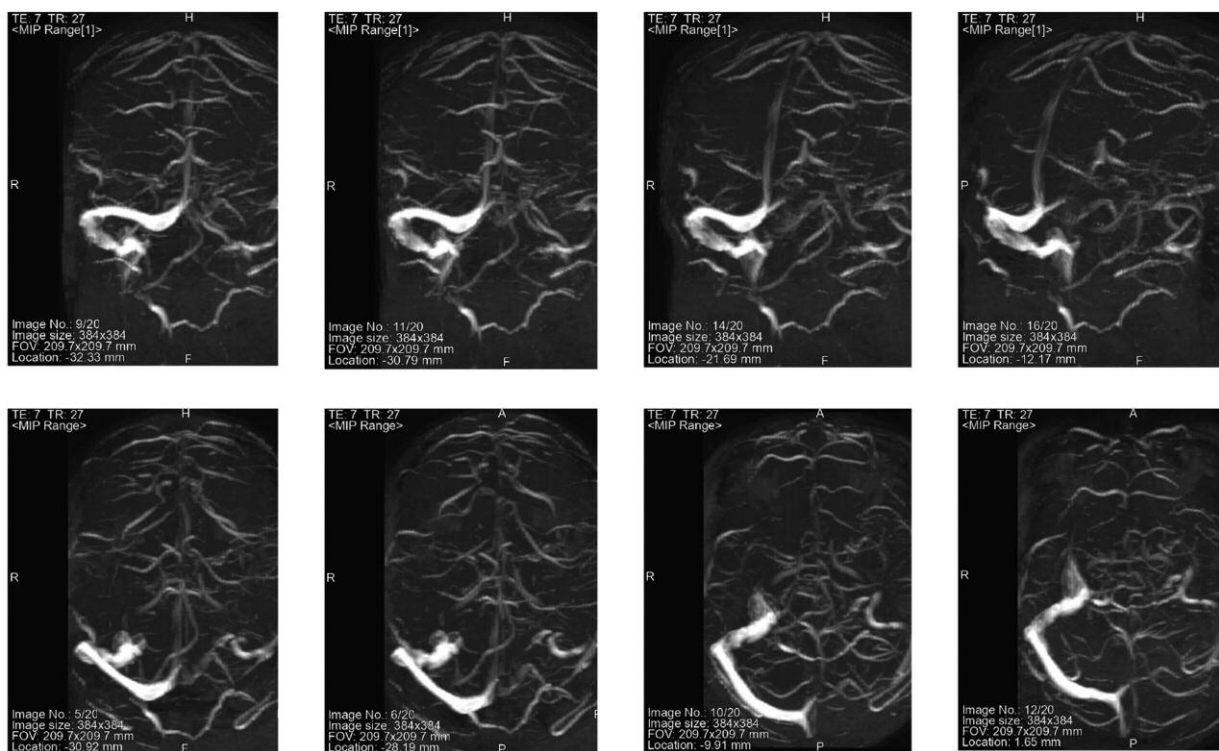
Для понимания клинической настороженности в плане ЦВТ в данных случаях необходимо упомянуть об их основных патофизиологических механизмах. Венозная сеть головного мозга напрямую связана с ликворной системой – через пахионовы грануляции происходит реабсорбция ликвора, который составляет 7% от ин-

тракраниального объема [7]. Если же учесть, что церебральный кровоток – это еще 18%, и большую его часть составляют венозные сосуды, о чем говорилось выше, то становится понятным, почему ЦВТ в первую очередь проявляются гипертензионным синдромом. На фоне такой гипертензии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, развивается диффузный вазогенный отек и, как следствие, снижается церебральное перфузионное давление с артериальной ишемии всего головного мозга [8–10].

Наиболее частый симптом внутричерепной гипертензии, который встречается при любом ЦВТ, – это головная боль. Она имеет определенный паттерн: распирающая, давящая, пульсирующая, с чувством тяжести. Так как основной путь венозного оттока направлен спереди – назад, то и боль, чаще всего, имеет теменно-затылочную локализацию [7, 8]. Возникающее на фоне этого затруднение реабсорбции ликвора приводит к отечности мозговых оболочек и компрессии проходящих через них корешков черепных нервов с такими характерными симптомами, как повы-

Рис. 5. МРА вен головного мозга. Верхний сагиттальный синус сообщается с правым поперечным, левый поперечный синус не визуализируется. Прямой синус сообщается с правым поперечным в месте впадения верхнего сагиттального и посредством коллатералей с левым сигмовидным синусом.

Fig. 5. MRA of the cerebral veins. The superior sagittal sinus communicates with the right transverse sinus; the left transverse sinus cannot be seen. The tentorial sinus communicates with the right transverse sinus at the site of the superior sagittal sinus confluence and with the left sigmoid sinus through collateral vessels.



шенная чувствительность к запахам, фоно- и фотофобия, боль и ограничение при движении глазных яблок, головокружение, тошнота и т.д.

Вторым патогенетическим компонентом является повышение венозного давления локально в церебральной ткани, которое влечет за собой повышение давления в капиллярном русле и снижение артериальной перфузии в зоне венозного тромбоза. В результате развивается ишемия тканей с очаговой неврологической симптоматикой, которая в большей степени соответствует не артериальному, а венозному бассейну [8, 10, 11]. И в первом, и во втором случае нарушение венозного оттока при отсутствии должного коллатерального дренирования способно привести к разрыву сосуда и развитию внутримозгового кровоизлияния [10, 11], поэтому венозные инфаркты зачастую сопровождаются вторичной геморрагической трансформацией.

Таким образом, клиническая картина тромбозов синусов – это выраженная внутричерепная гипертензия, очаговая неврологическая симптоматика как бы отходит на второй план и зависит от того, будет ли венозный стаз в венах, впадающих в заинтересованный синус. Тромбоз мозговых вен – это также гипертензионный синдром разной степени выраженности, но при этом отмечаются очаговые неврологические симптомы. Этот момент напрямую подтверждается описанной клинической картиной у больной З.: небольшой, глубинно расположенный очаг, не дающий выраженного масс-эффекта (боковые желудочки не изменены), но сопровождающийся выраженной головной болью с тошнотой и светобоязнью. А также у больного М.: сильнейшая головная боль, нараставшая трое суток, с еще более выраженными общемозговыми симптомами: рвотой, фото- и фонофобией, болью при движении глаз, заторможенностью, и даже появлением легко выраженных менингеальных симптомов при отсутствии очаговой симптоматики.

Еще раз хочется подчеркнуть наличие несоответствия очаговых изменений с артериальными бассейнами. Так, например, при тромбозе верхнего сагиттального синуса могут отмечаться венозные инфаркты в относительно симметричных конвексительных областях обоих полушарий – «зеркальные инфаркты», а при тром-

бозе поперечного синуса – одновременное поражение затылочной доли и верхней части мозжечка на стороне поражения. Именно это несоответствие бассейнов (у пациентки З. отмечалась симптоматика как передней, так и средней мозговой артерии) заставило предполагать тромбоз глубоких вен головного мозга.

Основное значение в диагностике ЦВТ отводится нейровизуализации, а именно РКТ и МРТ структур головного мозга, а также КТ-ангиографии и МРА вен головного мозга. Наиболее доступна в клинике – РКТ головного мозга. При ее оценке принято выделять прямые и косвенные признаки ЦВТ. К прямым признакам относят симптом «шнура», симптом «плотного треугольника» и симптом «пустой дельты» [12, 13] (рис. 6).

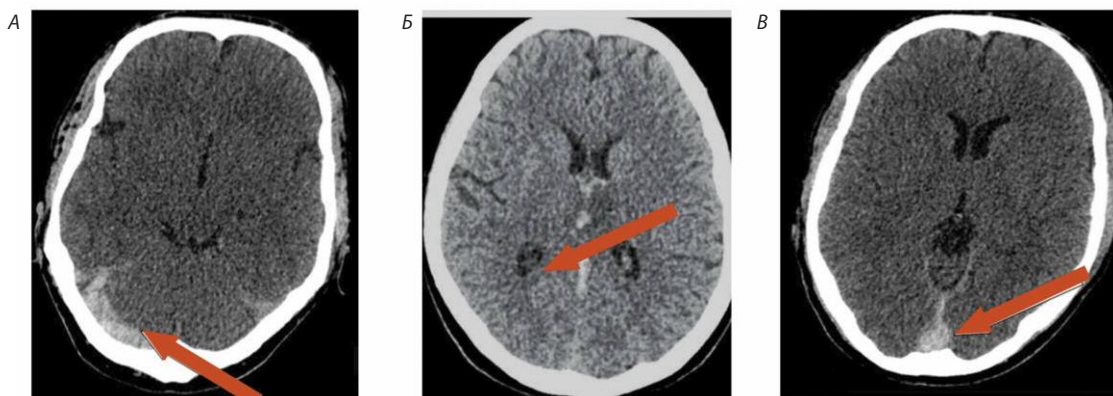
К косвенным признакам относят: ишемические изменения, не укладывающиеся в артериальный бассейн кровоснабжения; ишемические или геморрагические изменения в непосредственной близости от венозного синуса; кровоизлияния менее 20 мм в диаметре в белом веществе непосредственно под корой; изолированная конвексительная локализация субарахноидального кровоизлияния; эксцентричные гиподенсные изменения вокруг зоны внутримозговых кровоизлияний [12, 13].

Наличие у больной З. как прямых (симптом «шнура» в проекции вены Галена), так и косвенных признаков (зона ишемии, не соответствующая артериальному бассейну, и геморрагические изменения в этой же области) ЦВТ при проведении РКТ головного мозга подтвердило наше предположение о венозном характере нарушения мозгового кровообращения. К сожалению, как уже было сказано выше, окончательная диагностика (МРА, КТ-ангиография) проведена не была, что не позволило прийти к окончательному мнению о генезе заболевания.

В случае же с пациентом М. нам удалось не только подтвердить диагноз ЦВТ при проведении нейровизуализации, но и выявить фактор гиперкоагуляции (появление волчаночного антикоагулянта), а затем проследить динамику выздоровления (на фоне приема антикоагулянтов) при помощи ультразвуковых методов и визуализировать компенсацию венозного кровотока в виде развития коллатералей при проведении МРА спустя год после развития заболевания.

Рис. 6. Прямые признаки ЦВТ на РКТ головного мозга. А – симптом «шнура» при тромбозе правого поперечного синуса. Б – симптом «шнура» при тромбозе вены Галена. В – симптом «плотного треугольника» при тромбозе слияния синусов [12].

Fig. 6. X-ray CT of the brain providing direct evidence of cerebral venous thrombosis. A – the cord sign associated with the right transverse sinus thrombosis. B – the cord sign associated with thrombosis of the vein of Galen. C – the dense triangle sign associated with thrombosis within the confluence of sinuses [12].



Заключение

Клиническая картина ЦВТ достаточно многогранна и способна маскироваться под множество различных нозологических форм как из группы цереброваскулярной патологии (артериальный инфаркт мозга, гипертонический церебральный криз, спонтанное субарахноидальное кровоизлияние), так и других, например головной боли напряжения, мигрени или даже менингита. В связи с этим проблема диагностики и лечения этого состояния остается достаточно важной. Представленные в статье описания клинических случаев показывают возможности дифференциального диагноза ЦВТ на основании характерных жалоб и данных неврологического статуса, что позволяет в дальнейшем проводить специфические дополнительные методы обследования для окончательной диагностики заболевания, подбора

патогенетической терапии и вторичной профилактики. Согласно литературным данным, наиболее эффективными методами визуализации ЦВТ является РКТ структур в сочетании с КТ-ангиографией вен головного мозга. Степень выраженности венозных нарушений также могут подтвердить ультразвуковые методы диагностики кровотока. Так как патология свертывающей системы крови является причиной более 20% развития ЦВТ, то необходимо проводить исследование крови на наследственные и приобретенные тромбофилии. Назначение в качестве вторичной профилактики антикоагулянтов значительно улучшает отдаленный прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3375–7.
- Einhäupl K, Stam J, Boussier MG et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (10): 1229–35.
- Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И. и др. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; (3): 8–20. Belova LA, Mashin VV, Sitnikova AI et al. Current understanding of the risk factors for cerebral venous thrombosis. *Ulyanovsk Med Biol J*. 2020; (3): 8–20 (in Russian).
- Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E et al. Devasagayam S. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018; 49 (1): 197–200.
- Ясинская А.С., Зубаиров В.А., Назаров А.Ф. и др. Церебральный венозный тромбоз у молодой женщины в послеродовом периоде. Практическая медицина. 2022; 20 (2): 117–20 (in Russian). Yasinskaya AS, Zubairov VA, Nazarov AF et al. Cerebral venous thrombosis in a young woman in the postpartum period. *Practical medicine*. 2022; 20 (2): 117–20 (in Russian).
- Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (2): 162–70.
- Скоробогатых К.В. Клинико-диагностические аспекты церебрального венозного тромбоза. Боль. 2007; (2): 40–4. Skorobogatyyh KV. Clinical and diagnostic aspects of cerebral venous thrombosis. *Pain*. 2007; (2): 40–4 (in Russian).
- Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Гилевич И.В. и др. Патогенетические и клинические особенности церебральных венозных тромбозов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (6): 139–44. Timchenko LV, Zhadan ON, Gilevich IV et al. Pathogenetic and clinical features of cerebral venous thrombosis. *Korsakov J Neurol Psychiatry*. 2022; 122 (6): 139–44 (in Russian).
- Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG et al. ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005; 36: 1720–5.
- Глебов М.В., Максимова М.Ю., Домашенко М.В. и др. Тромбозы церебральных венозных синусов. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011; 5 (1): 4–10. Glebov MV, Maksimova MYu, Domashenko MV et al. Thrombosis of cerebral venous sinuses. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2011; 5 (1): 4–10 (in Russian).
- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Церебральные венозные тромбозы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (10): 4–10. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Cerebral venous thrombosis. *Korsakov J Neurol Psychiatry*. 2016; 116 (10): 4–10 (in Russian).
- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Нейровизуализационные аспекты в диагностике церебральных венозных тромбозов. Фарматека. 2019; 26 (13): 18–23. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Neuroimaging aspects in the diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Pharmateca*. 2019; 26 (13): 18–23 (in Russian).
- Rodallec MH, Krainik A, Feydy A et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics*. 2006; 26 (Suppl. 1): 5–18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотарев Олег Владимирович – доц. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: nerv.zolotarev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6513-0522

Ермоленко Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7197-6009

Чуприна Светлана Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-ем для больных с нарушением мозгового кровообращения, БУЗ ВО «ВОКБ №1», гл. внештатный специалист-невролог Минздрава Воронежской области, гл. внештатный специалист-невролог Минздрава России по ЦФО, гл. внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России по ЦФО, сопредседатель регионального штаба Общероссийского народного фронта в Воронежской области

Быкова Валерия Александровна – доц. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-2017-0088

Поступила в редакцию: 20.11.2023

Поступила после рецензирования: 22.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Oleg V. Zolotarev – Assoc. Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: nerv.zolotarev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6513-0522

Natalia A. Ermolenko – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7197-6009

Svetlana E. Chuprina – Cand. Sci. (Med.), Voronezh Regional Clinical Hospital No1

Valeria A. Bykova – Assoc. Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-2017-0088

Received: 20.11.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Структурная организация сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта

О.В. Курушина✉, Е.А. Куракова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия
✉ovkurushina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Выявление отличий структурной организации сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 143 пациента в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта, средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года. Среди обследованных было 69 (48,2%) мужчин и 74 (51,8%) женщины. С ишемическим типом поражения – 62% (89 больных), с геморрагическим – 38% (54 пациента). По результатам предварительного анкетирования с использованием скрининговой оценочной шкалы субъективных характеристик сна были выявлены пациенты с инсомниями. Объективная оценка особенностей структурной организации ночного сна проводилась методом полисомнографии.

Результаты. При сравнительной оценке структурной организации сна было установлено, что у большинства обследованных больных имеет место сочетание феноменологических типов нарушения сна, однако преобладание пресомнических нарушений все же отмечено у пациентов после перенесенного ишемического инсульта, а интрасомнических – после геморрагического. Изменения продолжительности стадий сна (увеличение представленности поверхностных стадий сна и уменьшение глубоких) характерно для обоих типов нарушения мозгового кровообращения, с некоторым преобладанием выраженности у пациентов после перенесенного ишемического инсульта, что предположительно может быть связано с некротическим распадом тканей головного мозга, кистозно-глиозной трансформацией зоны поражения.

Выводы. Выявленные различия структурной организации сна согласуются с публикациями отечественных и зарубежных ученых о нарушениях структуры и ухудшении эффективности сна у пациентов после инсульта. Причина более значимых изменений организации структуры сна у пациентов после ишемического инсульта на сегодняшний день изучена недостаточно и требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: инсомнии, инсульт, полисомнография, изменения структуры сна.

Для цитирования: Курушина О.В., Куракова Е.А. Структурная организация сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 14–18. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00337

Sleep architecture of patients in the early recovery period after ischemic or hemorrhagic stroke

Olga V. Kurushina✉, Elena A. Kurakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
✉ovkurushina@mail.ru

Abstract

Aim – to identify the differences in sleep architecture of patients in the early recovery period after ischemic and hemorrhagic stroke.

Methods. The study involved 143 patients in their early post-stroke recovery period, the patients' average age was 59.6 ± 7.4 years. Among subjects there were 69 males (48.2%) and 74 females (51.8%). A total of 62% (89 patients) had ischemic lesions, 38% (54 patients) had hemorrhagic lesions. Patients with insomnia were identified based on the results of preliminary questionnaire survey involving the use of the screening assessment scale of subjective sleep characteristics. Objective assessment of the night sleep architecture features was performed by polysomnography.

Results. Comparative assessment of sleep architecture showed that the majority of surveyed patients had a combination of phenomenological sleep disorder types, however, predominance of presomnic disorders was reported in patients after ischemic stroke, while patients after hemorrhagic stroke showed predominance of intrasomnic disorders. The sleep stage duration alterations (larger share of superficial sleep and smaller share of deep sleep) were typical for both types of cerebrovascular disease, they were slightly more prominent in patients after ischemic stroke, which could be due to the brain tissue necrosis, cystic-gliotic changes in the affected area.

Conclusions. The differences in sleep architecture identified are consistent with the papers by domestic and foreign researchers on the impaired structure and lower effectiveness of sleep in post-stroke patients. To date, the cause of significant alterations of sleep architecture in patients after ischemic stroke is poorly understood and requires further research in this area.

Key words: insomnia, stroke, polysomnography, sleep architecture alterations.

For citation: Kurushina O.V., Kurakova E.A. Sleep architecture of patients in the early recovery period after ischemic or hemorrhagic stroke. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 14–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00337

Введение

Инсульт и другие цереброваскулярные заболевания по-прежнему стоят на первом месте среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидности и

значительно влияющих на качество жизни. Поэтому разработка методов, направленных на восстановление этих пациентов, становится все более актуальной. Основное значение в снижении заболеваемости, смертно-

сти и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике, влияющей на регулируемые социальные, бытовые и медицинские факторы риска. Правильно организованная система помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), основанная на четких диагностических и лечебных подходах, а также реабилитационных мероприятиях, включающих профилактику повторного инсульта, поможет снизить риск летальных случаев и инвалидизацию.

В последнее время наблюдается повышенный интерес к изучению взаимосвязи между нарушениями сна и инсультами с точки зрения риска и прогноза. На сегодняшний день накоплено достаточно данных о том, что инсомния может оказывать значительное влияние на когнитивные и физические функции пациента, снижая эффективность восстановительного лечения и качество жизни [1–3].

В случае наличия инсомнии происходит нарушение процессов инициации, поддержания и завершения сна, что неблагоприятно влияет на эффективность восстановительных мероприятий в период бодрствования. Инсомния является не только фактором риска, увеличивающим вероятность возникновения ИИ, но и неблагоприятным фоном для проведения дальнейших восстановительных мероприятий [4]. На сегодняшний день нарушения сна являются потенциальным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5].

С развитием полиграфических методов исследования в неврологии появилась возможность объективной регистрации особенностей ночного сна у больных, перенесших ОНМК. По данным отечественных ученых, нарушения сна после перенесенного мозгового инсульта при проведении полисомнографического исследования достигают 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон – бодрствование» и синдрома «апноэ во сне» [6–9]. Было показано, что выживаемость пациентов, у которых представлены все стадии сна, составляет 89%. При отсутствии быстрого сна прогноз выживаемости падает до 50%, при исчезновении быстрого сна и дельта-сна выживаемость составляет только 17%. При отсутствии возможности идентифицировать стадии сна летальный исход составляет 100%. Из этого следует, что полное и окончательное разрушение структуры сна происходит исключительно в несовместимых с жизнью случаях [10]. Хотя количество исследований невелико и методологически разнообразно, они четко идентифицируют сон как проблему у пациентов с инсультом, а также подчеркивают необходимость уделять больше внимания сну при лечении инсульта, а совместное применение субъективных и объективных методов оценки поможет более раннему выявлению и лечению постинсультной инсомнии [11, 12].

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 143 пациента в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта,

которое проводилось на базе неврологического отделения Клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета, а также ГУЗ БСМП №25, ГУЗ ВОКБ №1. Критериями включения явились: установленный характер нарушения кровообращения, наличие нарушений сна, длительность заболевания от 1 до 6 мес, наличие информированного согласия на проведение обследования. Критерии исключения: нарушение когнитивных функций, недоступность к речевому контакту, повторный и/или смешанный характер инсульта, проводимая терапия, включающая седативные препараты. Средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года. Среди обследованных было 69 (48,2%) мужчин и 74 (51,8%) женщины. С ишемическим типом поражения – 62% (89 больных), с геморрагическим – 38% (54 пациента). Все пациенты были разделены на 2 группы, формирование которых определялось суммарным баллом скрининговой оценочной шкалы субъективных характеристик сна. Согласно данной шкале сон пациентов, набравших 18 баллов и меньше, оценивался как «нарушенный», пациенты данной категории составляли основную группу, а с суммарным баллом 22 и более, с отсутствием расстройств сна, вошли в контрольную группу. Пациенты, набравшие по шкале от 19–21 балла, характеризующие переходный тип нарушения сна, в дальнейшем исследовании не участвовали. Пациенты после перенесенного ишемического и геморрагического инсульта были разделены на 2 подгруппы – основную и контрольную. Таким образом сформировано 4 группы. Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование, нейровизуализация. Для объективной оценки нарушений сна был использован «золотой стандарт» диагностики инсомнических нарушений – полисомнография. Исследование осуществлялось на стационарной полисомнографической системе с видеомониторингом «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» («Нейрософт», Россия). Стационарная полисомнографическая система обеспечивала синхронизацию регистрируемых параметров в режиме реального времени на дисплее компьютера. Поступающие данные визуально контролировались на протяжении всего исследования медицинским персоналом (врачом или медицинской сестрой). Длительность исследования составляла в среднем 8 ч, независимо от продолжительности засыпания и времени окончательного утреннего пробуждения. Начало исследования было оптимизировано для каждого пациента относительно его привычного времени для отхода ко сну. В ходе исследования мы оценивали латентный период засыпания, WASO, общую длительность сна, количество ночных пробуждений, индекс эффективности сна.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica Application (StatSoft Inc., USA, Version 10). Описательные статистические данные представлены в виде медианы, интерквартильного интервала (Me 25; 75), где n – число наблюдений. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметриче-

Таблица 1. Сравнительная характеристика продолжительности сна пациентов основных и контрольных групп
Table 1. Comparative characteristics of sleep duration in patients of index and control groups

Показатель	Пациенты после ишемического инсульта		Пациенты после геморрагического инсульта		p (OI-OII)
	Основная I (n=47), Me [25; 75]	Контрольная I (n=15), Me [25; 75]	Основная II (n=35), Me [25;75]	Контрольная II (n=11), Me [25; 75]	
Латентный период, мин	123,2 [39,8; 145,1]	68,3 [22,2; 94,5]	64,5 [24,1; 96,7]	32,3 [15,8; 46,3]	<0,05
	p=0,0015		p=0,002		
Общее время сна, мин	218,3 [143,4; 287,7]	286,4 [266,9;307,2]	224,4 [135,5;298,1]	269,7 [201; 316,7]	>0,05
	p<0,002		p=0,004		
WASO, мин	144,8 [121,2;183,3]	128,8 [111,3;147]	182,4 [121; 243,5]	178 [109,8; 209]	<0,05
	p=0,025		p=0,066		
Количество пробуждений	4 [2;6]	3 [1;4]	7 [3;9]	4 [2;5]	<0,05
	p=0,02		p=0,015		
Индекс эффективности сна, %	72,30%	89,40%	75,70%	86,10%	>0,05
	p=0,045		p=0,065		

ским методом с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты

В целом, в ходе анализа полученных результатов, определяется четкая тенденция лучших показателей качества ночного сна у пациентов обеих контрольных групп при внутригрупповом сравнении (см. рисунок).

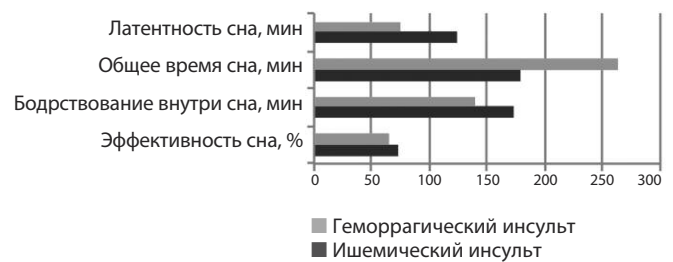
При внутригрупповом анализе продолжительность засыпания пациентов в обеих основных группах достоверно преобладает над таковыми показателями в группах контроля ($p < 0,05$). Однако длительность периода засыпания пациентов после ишемического инсульта статистически значимо преобладает не только в основной группе, но и в группе контроля по сравнению с пациентами после геморрагического инсульта ($p < 0,05$).

Длительность периода бодрствования внутри сна (WASO) и количество ночных пробуждений преобладают в обеих основных группах, статистически значимо в группе после перенесенного ишемического инсульта (OI). В то время как при внутригрупповом сравнении пациентов после геморрагического инсульта – отличаются незначительно ($p > 0,05$).

Общее время сна и индекс эффективности сна у пациентов контрольных групп превышает таковой показатель в основных группах, достигает уровня достоверных отличий в группе пациентов после перенесенного ишемического инсульта. А среди пациентов обеих основных групп достоверно не отличается ($p > 0,05$).

Дальнейшей нашей задачей являлась сравнительная оценка продолжительности стадий сна (табл. 2). В основной группе пациентов после перенесенного ишемического инсульта мы наблюдали увеличение средней продолжительности поверхностных фаз сна, а также уменьшение представленности REM стадии, показатели которых достоверно отличались от таковых группы контроля ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика показателей сна пациентов, перенесших ишемический и геморрагический инсульт
Comparative characteristics of sleep parameters in patients after ischemic and hemorrhagic stroke



У пациентов основной группы после перенесенного геморрагического инсульта изменений средне нормативной продолжительности стадий сна отмечено не было, однако разброс максимальных и минимальных продолжительностей стадий сна все же указывал на наличие изменений структурной организации стадий сна, с тенденцией к удлинению поверхностного сна и уменьшения представленности глубокого и REM-сна.

Таким образом, снижение качества ночного сна мы отмечаем как среди пациентов после перенесенного ишемического, так и геморрагического инсультов. В большинстве случаев инсомнические нарушения сочетают разные феноменологические типы.

Однако, по нашим данным, среди пациентов после ишемического инсульта преобладающими являются процессы нарушения инициации сна (пресомнические нарушения), в то время как у пациентов после геморрагического инсульта больше страдают процессы консолидации и поддержания сна (интрасомнические нарушения) за счет частых пробуждений и фрагментации сна.

В основе феноменологических различий инсомний после ишемического и геморрагического инсультов лежат разные патофизиологические механизмы. По мнению ряда ученых, геморрагический инсульт по сравнению с ишемическим типом поражения приводит к наи-

Таблица 2. Сравнительная характеристика продолжительности стадий сна у пациентов с инсомниями и без нарушений сна в %, Ме [25; 75]
 Table 2. Comparative characteristics of sleep stage duration in patients with insomnia and those with no sleep disorders, %, Me [25; 75]

Исследуемые группы	S1 (3–8%)	p	S2 (45–55%)	p	S3-S4 (15–20%)	p	REM (20–25%)	p
O I	8,4 [5,4–11,9]	<0,05	57,1 [49,8–64,3]	<0,05	14,5 [6,7–20,4]	0,067	16,8 [9,7–22,8]	<0,05
K I	4,2 [1,4–4,6]		47,3 [42,5–55,1]		17,8 [9,6–24,4]		21,6 [17,6–28,5]	
O II	6,8 [2,3–9,5]	<0,05	54,3 [48,0–57,7]	<0,05	16,3 [17,8–23,8]	<0,05*	22,4 [13,3–27,1]	0,25
K II	4,9 [2,2–8,8]		48,7 [44,3–61,0]		20,5 [10,2–26,6]		23,2 [14,2–26,9]	

более грубым расстройствам ночного сна: резкое сокращение продолжительности сна, частые и длительные пробуждения, увеличение представленности I стадии. При благоприятном исходе геморрагического инсульта восстановление структуры сна происходит быстрее, чем при ишемическом инсульте. Это объясняется тем, что при ишемическом инсульте имеется очаг некротического распада ткани головного мозга, а при геморрагии повреждение происходит вследствие расслоения структур мозга излившейся кровью [2, 13].

Выводы

Нарушения структуры и длительности сна у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта являются распространенной и значимой проблемой. Из-

менения структуры сна выявляются как у пациентов после ишемического, так и геморрагического инсульта. Пресомнический тип нарушений (трудности инициации сна) преобладал у пациентов после ишемического инсульта, интрасомнические нарушения, за счет частых пробуждений и фрагментации сна, – среди пациентов после геморрагического инсульта. Однако у большинства пациентов отмечался смешанный характер нарушений. Поиск методов эффективного и безопасного лечения инсомнии у пациентов, перенесших инсульт, приведет к улучшению процессов реабилитации и может быстрее восстановить качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Костенко Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 117 (3): 56–64.
Kostenko EV. The effect of chronopharmacological therapy with melatonin (melaxen) on the dynamics of sleep disorders, cognitive and emotional disorders, and brain neurotrophic factor in patients in the recovery period of stroke. Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117 (3): 56–64 (in Russian).
2. Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушения сна в общесоматической практике. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013; (4).
Kurushina OV, Barulin AE, Babushkin YaKh, Kurakova EA. Sleep disorders in general somatic practice. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2013; (4) (in Russian).
3. Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Sleep disorders and stroke. Int J Stroke. 2012; 7 (3): 231–42. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00760.x
4. Ансаров Х.Ш., Курушина О.В., Барулин А.Е., Куракова Е.А. Цефалгии в остром периоде инсульта. Российский журнал боли. 2015; 46 (1): 84.
Ansarov HSh, Kurushina OV, Barulin AE, Kurakova EA. Cephalgia in the acute period of stroke. The Russian Journal of Pain. 2015; 46 (1): 84 (in Russian).
5. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Ротарь О.П. Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ. Журнал неврологии и психиатрии. 2019; 119 (4 Вып. 2): 73–80.
Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, Rotar OP. Sleep disorders and stroke: research data ESSAY-RF. J Neurol Psychiatry. 2019; 119 (4 Issue 2): 73–80 (in Russian).
6. Виноградов О.И., Кулагина А.М. Инсомния и расстройства дыхания во сне: новые факторы риска ишемического инсульта?! Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2015; 115 (2): 40–7.
Vinogradov OI, Kulagina AM. Insomnia and sleep breathing disorders: new risk factors for ischemic stroke?! Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2015; 115 (2): 40–7 (in Russian).
7. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение. Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018; (1): 115–9.
Mikhailov VA, Druzhinin AK, Shova NI. Affective post-stroke disorders: pathogenesis, diagnosis, treatment. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2018; (1): 115–9 (in Russian).
8. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. Медицинский Совет. 2015; (2): 10–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-10-15
Poluektov MG, Tcenteradze SL, Poluektov MG. The effect of sleep disorders on the occurrence and course of cerebral stroke. Medical advice. 2015; (2): 10–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-10-15 (in Russian).
9. Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. Международный неврологический журнал. 2014; 63 (1): 89–100.
Flomin YuV. Sleep disorders in stroke patients: identification, clinical significance and modern treatment approaches. Int J Neurol. 2014; 63 (1): 89–100. (in Russian).
10. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. Русский медицинский журнал. 2008; (12): 1677–81.
Markin SP. The effect of sleep disorders on the effectiveness of restorative treatment of stroke patients. Russ Med J. 2008; (12): 1677–81 (in Russian).
11. Park Da-In, Smi Choi-Kwon. Poststroke Sleep Disorders. J Neuroscience Nursing. 2018; 50 (6): Article 1. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000404
12. Baglioni C, Nissen C, Schweinoch A et al. Polysomnographic Characteristics of Sleep in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016; 11 (3): e0148496. DOI: 10.1371/journal.pone.0148496
13. Левин Я.И., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р., Лесняк В.Н. Мозговой инсульт и ночной сон. Современная психиатрия им. П.Б. Ганнушкина. 1998; (3): 13–5.
Levin YaI, Hasanov RL, Gitlevich TR, Lesnyak VN. Cerebral stroke and night sleep. Modern psychiatry named after P.B. Gannushkin. 1998; (3): 13–5 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курушина Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: ovkurushina@mail.ru

Елена Александровна Куракова – врач-невролог, ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Поступила в редакцию: 10.10.2023

Поступила после рецензирования: 17.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Kurushina – Dr. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: ovkurushina@mail.ru

Elena A. Kurakova – Neurologist, Volgograd State Medical University

Received: 10.10.2023

Revised: 17.10.2023

Accepted: 19.10.2023



Клинический случай гипотиреоза с нарушением высших корковых функций и анурией

О.В. Полянская¹✉, А.А. Найденко¹, П.С. Терентьев²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия;

²БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница скорой медицинской помощи №1», Воронеж, Россия

✉o.v.polyanskaya@vrngmu.ru

Аннотация

Актуальность. Представлен клинический случай гипотиреоза, проявляющийся необычным сочетанием симптомов. Рассматриваются возможные механизмы развития имевшихся клинических проявлений, обсуждается связь с другими дисциплинами.

Цель и задачи. Описание клинического случая с целью привлечения внимания врачей к неврологическим проявлениям соматических заболеваний.

Материалы и методы. Проводились осмотр пациентки при поступлении в стационар, динамическое наблюдение, анализ истории болезни.

Результаты. Наличие у пациентки нарушений сознания и высших корковых функций в сочетании с анурией и выраженной статической и динамической атаксией может быть полностью объяснено декомпенсацией гипотиреоза.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует мультисистемность проявлений гипотиреоза, имевшиеся у пациентки симптомы могли бы требовать внимания урологов, нефрологов, неврологов, терапевтов, эндокринологов. Важность представляет подострое нарастание симптомов.

Ключевые слова: гипотиреоз, анурия, атаксия, нарушение высших корковых функций.

Для цитирования: Полянская О.В., Найденко А.А., Терентьев П.С. Клинический случай гипотиреоза с нарушением высших корковых функций и анурией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 19–24. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00338

A clinical case of hypothyroidism with impaired higher cortical functions and anuria

Olga V. Polyanskaya¹✉, Anastasia A. Naidenko¹, Pavel S. Terentev²

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care No1, Voronezh, Russia

✉o.v.polyanskaya@vrngmu.ru

Abstract

Relevance. A clinical case of hypothyroidism presenting with an unusual combination of symptoms is presented. Possible mechanisms for the development of the present clinical manifestations are reviewed, and the relationship to other disciplines is discussed.

Aim and Objectives. To describe a clinical case in order to sensitize physicians to the neurologic manifestations of somatic diseases.

Materials and methods. The patient was examined upon admission to the hospital, dynamic observation, and medical history was analyzed.

Results. The presence in the patient of disorders of consciousness and higher cortical functions in combination with anuria and pronounced static and dynamic ataxia can be fully explained by decompensation of hypothyroidism.

Conclusions. The presented clinical case demonstrates multisystemic manifestations of hypothyroidism; the patient's symptoms could require the attention of urologists, nephrologists, neurologists, therapists, and endocrinologists. The subacute onset of symptoms is important.

Key words: hypothyroidism, anuria, ataxia, disorder of higher cortical functions.

For citation: Polianskaia O.V., Naidenko A.A., Terentev P.S. A clinical case of hypothyroidism with impaired higher cortical functions and anuria. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 19–24 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00338

Актуальность. Неврологические проявления сопровождают целый спектр соматической патологии. К врачу-неврологу может прийти пациент любого профиля с жалобами на неврологическую симптоматику. В данной статье представлен клинический случай гипотиреоза, проявлявшегося необычным сочетанием симптомов. В работе рассматриваются возможные механизмы развития при гипотиреозе олиго-, анурии, атаксии, расстройства сознания и высших корковых функций, обсуждается связь с другими дисциплинами. Данная тема актуальна в связи с необходимостью выбора тактики ведения больного, назначением этиотропной терапии, для чего важно понимать истинный механизм развития симптомов.

Цель и задачи: описание клинического случая с целью привлечения внимания врачей к мультисистемности проявлений гипотиреоза, в том числе к сочетанию неврологических и неневрологических симптомов.

Материалы и методы: проводились осмотр пациентки при поступлении в стационар, динамическое наблюдение, анализ истории болезни.

Результаты: в неврологическое отделение поступила пациентка N., 40 лет.

Жалобы: на отсутствие позывов на мочеиспускание, а также самого акта мочеиспускания в течение 4 дней. Также в течение этих 4 дней беспокоили шаткость при ходьбе, повышенная плаксивость и трудности с контролем эмоций, брадифрения, заторможенность, сонли-

вость, выраженная общая слабость, повышение артериального давления (АД), осиплость голоса, пастозность лица, прибавка массы тела на 8 кг, чувство распирания в конечностях и лице, «как будто накачали, надули изнутри кожу». Беспокоили выпадения из памяти отдельных фрагментов дня, изменения речи (стала толчкообразной, неплавной, рваной, периодически отвечала невпопад). Сообщает, что, переписываясь за двое суток до госпитализации с мужем в одном из мессенджеров, отправляла ему сообщения, которые он не мог понять: слова не были связаны между собой по смыслу, в некоторых так перепутаны буквы, что догадаться о смысле слова невозможно.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, за четверо суток до госпитализации обратила внимание, что за весь день ни разу не помочилась, и даже не возникло позыва. При попытке сходить в туалет вечером мочи не было. На следующее утро также не было позыва, попытка мочеиспускания была безуспешной. Пациентка поделилась проблемой с мужем, решили принимать «почечный чай». В течение второго дня мочи и позывов на мочеиспускание не было. На следующий день принимала фуросемид (в общей сложности за 2 дня приняла 5 таблеток по 40 мг), но безрезультатно, мочи по-прежнему не было, как и позывов на мочеиспускание. В этот же день присоединились плаксивость, раздражительность (поссорилась с мужем по поводу описанных выше сообщений в мессенджере), появилась отечность лица, стал сиплым голос, возникла неустойчивость при ходьбе, ходила, придерживаясь рукой за стены. Вечером была вызвана скорая помощь по поводу отсутствия мочи. При катетеризации мочевого пузыря мочи не получено. На следующие сутки возникли нарушения памяти, изменилась речь, в том числе нарушилось понимание обращенной речи, стала отвечать невпопад, в связи с чем была вызвана скорая помощь, с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) была доставлена в БУЗ ВГКБСМП №1 г. Воронежа.

Анамнез жизни: росла и развивалась в соответствии с возрастом. Семейное положение: замужем, второй брак, воспитывает 4 детей: 2 кровных, 2 приемных. Страдает гипертонической болезнью, гипотиреозом в течение 10 лет, ожирением 2-й степени. ОНМК, инфаркт миокарда, нарушения ритма, сахарный диабет, вирусные гепатиты, туберкулез, венерические заболевания в анамнезе отрицает. Аллергологический анамнез: неотягощен. Гинекологический анамнез: 2 родов, 3 аборта. Эпиданамнез: неотягощен. Ежедневно принимает: Конкор 5 мг/сут, Эутирокс в дозе 100 мкг. Регулярно 1 раз в 6 мес сдает кровь для оценки уровня гормонов, однако эндокринолога не посещала 2 года, так как анализы были в норме, чувствовала себя хорошо.

После обследования неврологом в приемном отделении: АД – 130/90 мм рт. ст., мелкоамплитудный нистагм, симметричные координаторные нарушения, госпитализирована с диагнозом «ангиоэпистимбульный криз».

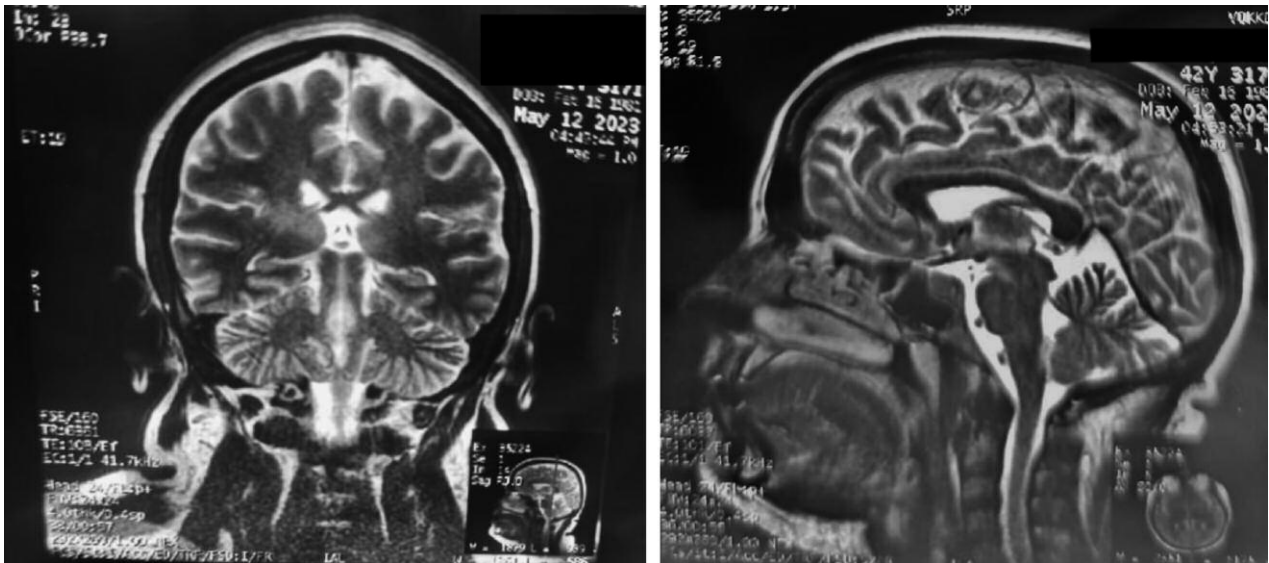
При осмотре в палате через несколько суток (пациентка поступила в праздничные дни): состояние ближе к тяжелому. В сознании, уровень бодрствования – оглушение I, контактна, ориентирована в месте, времени, собственной личности верно. На вопросы отвечает по существу, но очень медленно, раздумывая, порой, до минуты. На просьбу назвать фамилию, имя, отчество, указывает старую фамилию, хотя смена фамилии произошла почти 2 года назад. Фон настроения снижен, эмоциональное состояние оценивает как подавленное. Повышенного питания, рост 150 см, масса тела 80 кг (индекс массы тела составляет 35,6), правильного телосложения. Кожа и видимые слизистые бледные, суховаты, отмечаются плотные отеки, больше выраженные в ногах. Щитовидная железа при пальпации: плотная, эластичная, неоднородная, слегка увеличена в размерах. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в 1 мин. АД – 125/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 65 в 1 мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень определяется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. После лечения, начатого в стационаре, появилось мочеиспускание. Стул оформленный, без склонности к запорам. Температура тела – 36,4° С.

В неврологическом статусе: со стороны высших корковых функций сохраняются элементы фиксационной амнезии (не могла вспомнить была ли недавно капельница, приходил ли врач, был ли прием пищи), ретроградной амнезии (не помнит многих событий, происходивших за последние дни дома, знает о них со слов мужа), элементы моторной афазии (в речи отмечаются застревания, запинки, парафазии), аграфии (путает буквы при письме). При оценке функции черепных нервов патологии не выявлено, при осмотре языка обнаружена макроглоссия. Двигательная сфера: парезов нет, диффузная легко выраженная мышечная гипотония, оживление глубоких рефлексов, патологических стопных знаков не определялось. Гиперкинезов нет. Чувствительных нарушений не выявлено. Дизбазия в виде походки по типу «пьяной», с широко расставленными ногами. Периодически шаткость нарастает до такой степени, что пациентку «бросает» в сторону, с высоким риском падения. В позе Ромберга пошатывается вперед-назад, в стороны, при проведении пяточно-коленной пробы определяются атаксия и мимоподпадание, пальценосовую пробу выполняла без промахивания, но с элементами гиперметрии. Выраженный адиадохкинез с двух сторон. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовые функции на момент осмотра без нарушений.

Таким образом, у пациентки были выявлены следующие клинические синдромы: нарушение уровня бодрствования (оглушение I, заторможенность, сонливость), эмоциональные расстройства (снижен фон настроения, состояние подавленное), расстройство выс-

Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастом.

Fig. 1. MRI of the brain with contrast.



ших корковых функций (фиксационная и элементы ретроградной амнезии, элементы аграфии, моторной афазии), мозжечковые нарушения (в том числе скандированная речь), олигурия и анурия (ведущая жалоба), отечный синдром.

Учитывая, что в свой совокупности данные синдромы не составляют очевидный диагноз, проводилась дифференциальная диагностика с понтинным и экстрапонтиным миелолизом, ОНМК, эпилепсией, клинически изолированным синдромом, неврологическими осложнениями гипотиреоза, различными причинами анурии.

Данные лабораторных методов исследования.

Общий анализ крови: гемоглобин – 156 г/л, эритроциты – $5,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 16×10^9 /л, лимфоциты – 45,1%, тромбоциты – 385×10^9 /л, СОЭ – 18 мм/ч.

Общий анализ мочи: соломенно-желтая, прозрачная, плотность – 1,025, рН 6,3; белок – 0,02 г/л, глюкоза отсутствует, билирубин отсутствует, эритроциты – 1 в поле зрения, лейкоциты – 2 в поле зрения, единичные клетки переходного эпителия в поле зрения, цилиндры – нет.

Биохимическое исследование крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 44,1 Ед/л (норма 9–31); аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 36,3 Ед/л (норма 0–31); билирубин общий – 32 мкмоль/л (норма 1,7–20), билирубин связанный – 7,0 (норма 0–3,4), билирубин свободный – 25 (норма 6,4–17,1), натрий – 142 ммоль/л, калий – 4,7 ммоль/л, тиреотропный гормон (ТТГ) – 16,1 МкМЕ/мл (норма 0,4–4); трийодтиронин свободный (Т3) – 5,8 пмоль/л (норма 1,2–4,2); Т4 свободный – 6,0 пмоль/л (норма 9–22,2), глюкоза – 4,94 ммоль/л, креатинин – 85,7 мкмоль/л, мочевины – 3,73 ммоль/л, общий холестерин – 5,69 ммоль/л

В динамике: снижение глюкозы до 3,4 ммоль/л, увеличение креатинина до 102,5 мкмоль/л, АЛТ – повышение до 47 ед/л, АСТ – снижение до 19 ед/л, общий холестерин – снижение до 4,47 ммоль/л, гемоглобин снизился до 146 г/л, лейкоциты – до $7,9 \times 10^9$ /л.

Обращает на себя внимание, что у пациентки повышены уровни Т3, ТТГ, снижен уровень Т4. Данные изменения свидетельствуют о клинически выраженном гипотиреозе. Диагноз гипотиреоза устанавливается при понижении гормона Т4 и повышении уровня ТТГ в крови, уровень гормона Т3 не имеет большой диагностической значимости, поскольку он обычно снижается позже, чем Т4, и даже может быть несколько повышен, как у нашей пациентки, из-за активации в периферических тканях компенсаторного дейодирования Т4 в более активный Т3 [1].

Данные инструментальных методов исследования. Компьютерная томография головного мозга – без патологии в веществе головного мозга. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастом (рис. 1): гипофиз вертикальным размером до 11 мм (норма от 3 до 8–9 мм [2, 3]), верхний контур минимально выступает супраселлярно, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Невыраженное расширение наружных ликворных пространств. Заключение: минимальная гиперплазия гипофиза, мелкая киста шишковидной железы.

Отсутствие очаговых изменений на МРТ головного мозга с контрастом позволило исключить ОНМК, понтинный миелолиз. Отсутствие последнего подтверждается нормальным уровнем натрия в крови.

Рентген органов грудной клетки: патологии не выявлено.

Электрокардиография – сглаженность зубца Т, частота сердечных сокращений – 92 уд/мин, синусовая тахикардия, интервал QT – 0,32 с (норма), QTc – 0,385 с.

Эхокардиография – без признаков патологических изменений.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: норма.

Консультация офтальмолога: OU ангиопатия сетчатки.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – без эпилептиформной активности. Данные ЭЭГ, отсутствие указаний на пароксизмальный характер имеющихся нарушений позволяют исключить эпилепсию.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: УЗ-признаки диффузно-очаговых изменений щитовидной железы, узлы обеих долей, TIRADS II.

Консультация эндокринолога: хронический аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз, тяжелая форма, ухудшение; миокардиодистрофия; ожирение 2-й степени. Рекомендовано: повысить дозу Эутирокса до 125 мкг.

Учитывая имеющуюся подтвержденную инструментально и лабораторно патологию щитовидной железы (тяжелая форма гипотиреоза), диагноз клинически изолированного синдрома может быть отвергнут (является диагнозом исключения, может быть выставлен при отсутствии других причин, объясняющих симптомы пациента).

УЗИ почек и мочевого пузыря: ультразвуковых признаков патологических изменений не выявлено, объем остаточной мочи 20 мл.

Отсутствие патологии на УЗИ почек в сочетании с нормальным анализом мочи не дает оснований думать о патологии почек. Поэтому механизм развития анурии у пациентки N, возможно, связан с биохимическими нарушениями, вероятно, обусловленными гипотиреозом.

На основании жалоб, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, консультаций специалистов можно сформулировать диагноз: хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тяжелая форма, ухудшение. Дисметаболическая энцефалопатия с легким угнетением уровня бодрствования, нарушением высших корковых функций в виде элементов моторной афазии, ретроградной и фиксационной амнезии, аграфии, выраженными координаторными нарушениями, транзиторной анурией. Миокардиодистрофия. Ожирение 2-й степени.

Проводимое лечение: в течение всех 18 дней, которые больная находилась в стационаре, она получала электролитные растворы (глюкоза 10% – 250 мл, биосулин – 6 ЕД, хлорид калия 4% – 10 мл, магния сульфат 25% – 10 мл) внутривенно, гипотензивную терапию (таблетки Эналаприл 10 мг/сут, Конкор 5 мг/сут), гиполлипидемические средства (аторвастатин 20 мг). Также в течение 8 сут проводилась антиоксидантная терапия (Этилметилгидроксипиридина сукцинат 5 мл на физиологическом растворе).

На фоне данного лечения отмечалась положительная динамика в виде появления мочи в мочевом пузыре, пациентка начала мочиться. Однако нарушения уровня бодрствования, высших корковых функций, мозжечковые расстройства сохранялись. После установления диагноза гипотиреоза к лечению был добавлен дексаметазон 16 мг/сут в течение 5 дней, по рекомендации эндокринолога была увеличена доза Эутирокса до 125 мкг/сут.

После этого у пациентки стала нарастать положительная динамика: сознание стало ясным, редуцировались заторможенность, эмоциональные нарушения, уменьшились отеки, регрессировала шаткость, нарушения речи. При осмотре перед выпиской отклонений в неврологическом статусе выявлено не было.

Выводы. Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует мультисистемность проявлений гипотиреоза. Имевшиеся у пациентки симптомы могли бы требовать внимания урологов, нефрологов (анурия, отеки), неврологов (нарушение уровня бодрствования, высших корковых функций, атаксия), терапевтов (повышение АД, отечный синдром), в том числе эндокринологов. Особую важность представляет подострое нарастание симптомов, в том числе неврологических.

Обсуждение

Поскольку ведущей жалобой у пациентки N было отсутствие мочи в течение 4 сут, хотелось бы обсудить возможные механизмы развития анурии.

Традиционно выделяют несколько видов анурии, ни один из которых не подходил по своим характеристикам к течению заболевания больной N. Преренальная анурия развивается по причинам нарушенного почечного кровообращения из-за сердечно-сосудистых патологий. Например, стойкой артериальной гипотензии, венозного тромбоза, внешней компрессии почечных сосудов. Ренальная анурия является следствием поражения паренхимы почек и резким угнетением ее функций. К этому могут приводить: острый и хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, врожденные пороки развития почек, мочекаменная болезнь, переливание несовместимой крови, отравление нефротоксическими лекарственными веществами или ядами, декомпенсированный сахарный диабет, crush-syndrome. К постренальной анурии приводит стойкая и обычно внезапно возникшая обструкция верхних мочевых путей. Чаще причинами такого состояния являются: двусторонний уролитиаз, сдавление мочеточников опухолью, ранения мочеточника, в том числе интраоперационные.

Отдельно выделяют аренальный вид анурии, который связан с врожденной агенезией почек, билатеральной нефрэктомией, удалением единственной или единственно функционирующей почки, а также может быть следствием посттравматической ампутации почечных сосудов [4].

У пациентки N механизм анурии может иметь следующее объяснение: при гипотиреозе происходит гипоперфузия почек, что приводит к нарушениям в структуре почечных клубочков, это вызывает снижение почечного кровотока, нарушается способность почек концентрировать мочу. Низкий уровень гормонов щитовидной железы вызывает также обратимое повышение чувствительности собирательных протоков к антидиуретическому гормону (АДГ), что увеличивает реабсорбцию свободной воды. Клинически это проявляется

олиго- или анурией, отеками. Гипотония, брадикардия, нередко развивающиеся при недостатке тиреоидных гормонов, приводят к низкому сердечному выбросу, который, в свою очередь, запускает каротидные барорецепторы, в результате чего увеличивается неосмотическая секреция АДГ [5–7]. Олигурия, иногда доходящая до анурии, может являться одним из признаков начинающейся гипотиреоидной комы, которая, как правило, развивается медленно, от нескольких дней до месяцев, но встречаются и случаи острого развития процесса [8–10].

Недостаток тиреоидных гормонов влияет на многие обменные процессы из-за уменьшения активности и концентрации клеточных ферментов. Замедляются окислительно-восстановительные реакции, обмен калия и натрия, энергетический метаболизм. Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на ацетилхолиновую систему, их дефицит приводит к угнетению высшей нервной деятельности, нарушению морфогенеза нейронов и образования синапсов [8]. Больным с гипотиреозом свойственны: прогрессирующее угнетение центральной нервной системы (ЦНС), гиповентиляция легких, гиперкапния, скопление жидкости в полостях, гипотермия, гиперволемиа, брадикардия, артериальная гипотензия, гипонатриемия, гипогликемия, снижение диуреза, динамическая непроходимость кишечника, отеки [11], энцефалопатия, снижение памяти и остроты восприятия, тугодумие. Возможны психозы. По данным исследований, патология щитовидной железы предрасполагает к когнитивным нарушениям [12]. Через активирующую часть ретикулярной системы гормоны щитовидной железы влияют на артериальное давление и электролитный состав, патологические уровни электролитов в крови, падение АД, могут приводить к церебральной гипоксии, ухудшению мозгового кровотока, которые входят в патогенетическую цепочку снижения когнитивных функций [12–15]. У пациентки N из перечисленных признаков отмечались угнетение ЦНС, снижение уровня глюкозы до 3,4 ммоль/л, отсутствие диуреза, отеки, энцефалопатия, ухудшение памяти и остроты восприятия, тугодумие.

Для пациентов с гипотиреозом довольно характерны: снижение сухожильных рефлексов, вестибуло-атактические расстройства, периферические невропатии [8]. По данным литературы, у 10% больных возникает прогрессирующая мозжечковая дисфункция. Наиболее часто она проявляется в виде походки с широко расставленными ногами, нарушается тандемная ходьба, часто у больных отмечаются нистагм, тремор, расстройство координации в конечностях, больше выраженное в ногах, чем в руках, мозжечковая дизартрия. Вероятно, в основе лежит атрофия передних отделов червя мозжечка, которая обратима при адекватной терапии [12, 16]. Помимо мозжечковой патологии при гипотиреозе встречается чувствительный характер атаксии вследствие псевдотабеса – отека задних канатиков спинного мозга, что является проявлением гипотиреоидной миелопатии [8].

Одним из осложнений гипотиреоза со стороны нервной системы могут стать периферические невропатии по причине компрессионного повреждения нервных стволов. В эпиневрии, периневрии, соединительнотканых структурах нервных каналов откладываются кислые мукополисахариды, что приводит к отеку и утолщению этих структур. Чаще поражению подвергаются: срединный нерв в фиброзном канале запястья, предверно-улитковый черепной нерв. Среди периферических полиневропатий встречаются: демиелинизирующие сенсорные, сенсомоторные, аксональные сенсомоторные [8].

У пациентки N отсутствовало поражение периферических нервов, не отмечалось угнетения рефлексов, не было чувствительных нарушений. Однако имели место выраженные мозжечковые расстройства: была нарушена ходьба, речь, страдала координация движений, больше в ногах.

Основными подходами к лечению пациентов с тяжелым гипотиреозом являются: купирование патологии дыхательных путей, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, терапия глюкокортикостероидами, симптоматическое лечение. Так как у больных по причине длительного гипотиреоза, недостаточной перфузии почек, неадекватной продукции АДГ угнетаются функции коры надпочечников, то гипокортицизм является фактором, определяющим развитие и тяжесть гипотиреоидной комы, степень нарушений тканевого дыхания [11]. Следует отметить, что и у описываемой пациентки N наибольшее клиническое улучшение наступило после назначения глюкокортикостероидов.

Микседематозная кома обычно развивается ступенчато. Сначала наступает предвестниковая стадия, во время которой нарастает сонливость, сосудистая гипотония, брадикардия, могут возникать судороги, симптоматическая терапия данных нарушений оказывается, как правило, малоэффективной. Далее следует стадия замедления функций ЦНС, которая может длиться до месяца и проявляется торможением реакций на звуковые и световые раздражители, возникает состояние оглушенности. После развивается состояние прекомы, для которой характерно сужение зрачков, спонтанные редкие движения, непровольное опорожнение кишечника и мочевого пузыря. Периодически возникают бессознательные состояния. Сон удлиняется, больной просыпается все реже. Эта стадия может продолжаться месяцы и приводит к коме, характеризующейся стойкой потерей сознания, отсутствием реакций на свет и боль. Учитывая неадекватную продукцию АДГ, задержку жидкости в организме, возможно развитие отека мозга. Эта стадия часто бывает необратимой [9, 10].

Учитывая сведения, изложенные выше, можно говорить о том, что пациентка N находилась в стадии начинающегося замедления функций ЦНС, а принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания в описываемом случае, снижение уровня бодрствования пациентки, выраженную отечность, развившуюся анурию, можно предположить, что при более позднем об-

рашении больная, вероятно, могла бы оказаться в состоянии прекомы с последующим развитием гипотиреозной комы.

В заключение хотелось бы отметить, что врачу любой специальности, в том числе и неврологу, иногда придется иметь дело с нетипичным течением заболевания, особенно если для него характерна полиморфная клиническая картина, когда основные симптомы болезни выражены слабо, а более редко встречающиеся, наоборот, представлены ярко, в результате чего болезнь может маскироваться под патологию, относящуюся вообще к другой области медицины. Так, и у пациентки N практически не отмечалось типичных для гипотиреоза апатии, непереносимости холода, гипотермии, артери-

альной гипотензии и брадикардии, превалировали жалобы на отсутствие мочи и нарушение координации. Тем не менее наличие у пациентки N нарушений сознания и высших корковых функций в сочетании с анурией и выраженной статической и динамической атаксией может быть полностью объяснено именно декомпенсацией гипотиреоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Благодарности: выражаем благодарность зав. неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО «ВГКБ скорой медицинской помощи №1» – В.В. Белинской.

Литература / References

- Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. Проблемы эндокринологии. 2002; 48 (2): 13–22. Levchenko IA, Fadeev VV. Subclinical hypothyroidism. Problem Endocrinol. 2002; 48 (2): 13–22 (in Russian).
- Дедов И.И., Воронцов А.В., Новолодская Ю.В. Магнитно-резонансная томография гипофиза у здоровых женщин репродуктивного возраста. Проблемы эндокринологии. 2002; 48 (3): 22–6. Dedov II, Vorontsov AV, Novolodskaya YuV. Magnetic resonance imaging of the pituitary gland in healthy women of reproductive age. Problem Endocrinol. 2002; 48 (3): 22–6 (in Russian).
- Côté M, Salzman KL, Sorour M, Couldwell WT. Normal dimensions of the posterior pituitary bright spot on magnetic resonance imaging. J Neurosurg. 2014; 120 (2): 357–62. DOI: 10.3171/2013.11
- Дутов В.В. Олигурия и анурия. Урологическая клиника МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Земский врач. 2011; (10): 28–30. Dutov VV. Oliguria and anuria. The Urological clinic of MONICA named after M.F. Vladimirovsky. Zemsky Doktor. 2011; (10): 28–30 (in Russian).
- Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. Ren Fail. 2005; 27 (6): 739–42.
- Bradley SE, Coelho JB, Sealey JE, et al. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. Life Sci. 1982; 30 (7–8): 633–9.
- Мельник А.А. Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек. Почка. 2019; 8 (1): 68–78. Melnik AA. Thyroid dysfunction and kidney diseases. Kidneys. 2019; 8 (1): 68–78 (in Russian).
- Скоромец А.А. Соматоневрология. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. Skoromets AA. Somatoneurology. A guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit, 2009 (in Russian).
- Петунина Н.А. Гипотиреозидная кома – современные подходы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2010; (14): 900. Petunina NA. Hypothyroid coma – modern approaches to diagnosis and treatment. Russ Med J. 2010; (14): 900 (in Russian).
- Жукова Л.А., Сумин С.А., Лебедев Т.Ю. Неотложная эндокринология. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. Zhukova LA, Sumin SA, Lebedev TY. Emergency endocrinology. Moscow: Medical Information Agency, 2006 (in Russian).
- Muxedema Coma or Crisis. Mohsen S Eleidrisi, MD, FACP, FACE Senior Consultant, Department of Medicine/Endocrinology, Hamad Medical Corporation, Qatar.
- Дамулин И.В., Оразмурадов Г.О. Неврологические нарушения при гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (3): 82–6. Damulin IV, Orazmuradov GO. Neurologic disorders in hypothyreosis. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2011; 111 (3): 82–6 (in Russian).
- Петунина Н.А. Гипотиреоз. Справочник поликлинического врача. 2009; (12): 38–42. Petunina NA. Hypothyroidism. The directory of the polyclinic doctor. 2009; (12): 38–42 (in Russian).
- Clark CM. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C. Morris. New York: Marcel Dekker, Inc. 1994; 413–39.
- Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. Neurosci & Biobehav Rev 2002; 26 (1): 45–60
- Шоломов И.И., Лутошкина Е.Б., Герасимов С.В., Салина Е.А. Неврологические осложнения при первичном гипотиреозе и возможности их коррекции. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (2): 560–3. Sholomov II, Lutoshkina EB, Gerasimov SV, Salina EA. Neurological complications in primary hypothyroidism and the possibility of their correction. Saratov J Med Sci. 2012; 8 (2): 560–3 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Полянская Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: o.v.polyanskaya@vrngmu.ru; ORCID: 0009-0006-9342-8226

Анастасия А. Найдено – ординатор каф. неврологии, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: ledianastasianaidenko@yandex.tu; ORCID: 0000-0001-6818-653

Павел С. Терентьев – врач-невролог, БУЗ ВО «ВГКБ скорой медицинской помощи №1». ORCID: 0009-0005-2316-8687

Поступила в редакцию: 20.11.2023

Поступила после рецензирования: 22.11.2023

Принята к публикации: 22.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Polyanskaya – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: o.v.polyanskaya@vrngmu.ru; ORCID: 0009-0006-9342-8226

Anastasia A. Naidenko – Resident, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: ledianastasianaidenko@yandex.tu; ORCID: 0000-0001-6818-653

Pavel S. Terentev – Neurologist, Voronezh Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care No1. ORCID: 0009-0005-2316-8687

Received: 20.11.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 22.11.2023



Быстропрогрессирующий мозжечковый синдром как проявление паранеопластического поражения головного мозга. Клиническое наблюдение

В.Н. Григорьева, Е.А. Руина✉, Ю.В. Баранцева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

✉ekaterina_ruina@mail.ru

Аннотация

Введение. Быстропрогрессирующий мозжечковый синдром (БМС), который ранее обозначался как «подострая мозжечковая дегенерация» или «паранеопластическая мозжечковая дегенерация», представляет собой аутоиммунное поражение мозжечка, в большинстве случаев ассоциированное с локализующимся вне нервной системы злокачественным новообразованием. БМС относится к группе паранеопластических неврологических синдромов и дебютирует на ранних, нередко доклинических стадиях онкопатологии. Своевременная диагностика его трудна, но очень важна, поскольку может стать отправной точкой для дальнейшего целенаправленного онкопоиска.

Результаты. В статье приводится клиническое описание пациентки 40 лет с подострым развитием гемиатаксии и последующим быстрым нарастанием двусторонней мозжечковой симптоматики, к которой присоединились стволовые симптомы. Продемонстрирована сложность онкологического поиска у этой больной, лишь применение позитронно-эмиссионной томографии и последующее исследование биоптата очага поражения позволили идентифицировать метастаз низкодифференцированной карциномы молочной железы в аксиллярный лимфатический узел. При этом сама опухоль в молочной железе так и не была найдена. Поскольку паранеопластические антитела в крови и цереброспинальной жидкости пациентки не были обнаружены, то в соответствии с диагностическими критериями, предложенными международной группой экспертов в 2021 г., установлен диагноз вероятного БМС. Начатая онкологами терапия остановила дальнейшее нарастание неврологического дефицита, однако у пациентки остались выраженные ограничения жизнедеятельности.

Заключение. В статье обсуждаются современные подходы к обследованию больных с БМС, предполагающие наряду с оценкой клинической картины заболевания также исследование на предмет выявления антинейрональных антител и целенаправленный активный поиск онкопатологии. Приводятся краткие сведения об использовании шкалы PNS-Care в диагностике паранеопластических неврологических синдромов.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует трудности распознавания этого синдрома и диагностики того злокачественного новообразования, с которым он связан. Достоверный диагноз БМС может быть установлен лишь при условии выявления у больного антител высокого или среднего риска и обнаружения такой опухоли, для которой известна ассоциация с этим синдромом.

Ключевые слова: быстропрогрессирующий мозжечковый синдром, подострая мозжечковая дегенерация, паранеопластические неврологические синдромы, антинейрональные антитела.

Для цитирования: Григорьева В.Н., Руина Е.А., Баранцева Ю.В. Быстропрогрессирующий мозжечковый синдром как проявление паранеопластического поражения головного мозга. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 26–33. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00339

Rapidly progressive cerebellar syndrome as a manifestation of paraneoplastic brain damage. A case report

Vera N. Grigoryeva, Ekaterina A. Ruina✉, Yulia V. Baranceva

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

✉ekaterina_ruina@mail.ru

Abstract

Introduction. Rapidly progressive cerebellar syndrome (RPCS), previously referred to as “subacute cerebellar degeneration” or “paraneoplastic cerebellar degeneration”, is an autoimmune disorder, which in the most cases is associated with a malignancy located outside the nervous system. RPCS is classified as one of the paraneoplastic neurological syndromes and manifests in the early, often preclinical stages of oncopathology. Its diagnosis is difficult, but is necessary, since it can become a starting point for further screening for cancer. The article provides a clinical description of a 40-year-old patient with subacute development of hemiataxia and subsequent rapid progression of bilateral cerebellar deficiency associated with brainstem signs. The example of this case shows how difficult the diagnostic path is, since only the use of positron emission tomography and subsequent examination of a biopsy of the lesion in this patient made it possible to identify metastasis of poorly differentiated breast carcinoma in the axillary lymph node. The tumor itself was not found in the mammary gland. Since paraneoplastic antibodies were not detected in the patient’s blood and cerebrospinal fluid, a diagnosis of “probable” (not “definite”) RPCS was diagnosed in accordance with the diagnostic criteria proposed by the panel of experts in 2021. The treatment of cancer stopped progression of neurological deficit in the patient, but she remained severely disabled.

Discussion. The approaches to the examination of patients with RPCS are discussed. Clinical assessment, neuronal antibodies testing and a targeted screening for cancer should be performed. Brief information is provided on the use of the PNS-Care scale in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes.

Conclusion. The presented case demonstrates the difficulties of diagnosing the RPCS and the associated cancer. The “definite” diagnosis of rapidly progressive cerebellar syndrome requires the presence of high or moderate risk antibodies and cancer that is consistent with the syndrome’s phenotype.

Key words: rapidly progressive cerebellar syndrome, subacute cerebellar degeneration, paraneoplastic neurological syndromes, antineuronal antibodies.

For citation: Grigoryeva V.N., Ruina E.A., Baranceva Yu.V. Rapidly progressive cerebellar syndrome as a manifestation of paraneoplastic brain damage. A case report. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 26–33 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00339

Введение

Быстро прогрессирующий мозжечковый синдром (БМС) представляет собой аутоиммунное поражение мозжечка, в большинстве случаев ассоциированное со злокачественным новообразованием вне структур нервной системы [1–4]. Ранее БМС обозначался как «подострая мозжечковая дегенерация», «паранеопластическая мозжечковая дегенерация» или «подострая мозжечковая атаксия» [2, 5], однако международная группа экспертов в 2021 г. предложила отказаться от слов «дегенерация» и «паранеопластическая», поскольку, во-первых, речь идет о клиническом синдроме, а не его морфологической основе, и, во-вторых, вероятность онкопатологии у больных с БМС хотя и высока (более 70%), но не стопроцентна [6]. Тем не менее БМС традиционно причисляется к группе паранеопластических неврологических синдромов (ПарНС) [6–8]. Эти расстройства могут вовлекать любой отдел нервной системы, развиваются в ассоциации с локализуемой вне нервной системы онкопатологией и имеют иммуноопосредованный патогенез, который подтверждается частым присутствием специфических антител, направленных против нейрональных (чаще – внутриклеточных) антигенов [6, 9, 10].

ПарНС встречаются, по данным разных исследователей, у 0,1–10,0% больных с онкопатологией [11, 12], и из числа всех этих синдромов БМС составляют около 28% [11, 13]. В настоящее время предложено разделять ПарНС на фенотипы высокого риска (до 2021 г. они обозначались как «классические синдромы»), среднего и низкого риска. БМС относится к фенотипам высокого риска, при которых вероятность онкопатологии у больных превышает 70% [6].

БМС, как и другие ПарНС, дебютирует на ранних стадиях онкопатологии (или ее рецидива), когда ее еще трудно обнаружить. В этой связи особое значение придается своевременному распознаванию БМС, идентификация которого диктует необходимость целенаправленного диагностического поиска того злокачественного новообразования, с которым он связан [8]. В то же время распознавание БМС как варианта паранеопластического поражения нервной системы часто вызывает трудности. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка 40 лет, бухгалтер. От пациентки получено подписанное информированное согласие на проведение обследования и публикацию его результатов без указания имени.

Заболела 2,5 года назад (в мае 2022 г.), когда стала отмечать легкую слабость в правой руке и ноге, нарушение почерка, изменение походки.

Вредные привычки, хронические заболевания и травмы отрицает. Семейный анамнез не отягощен.

В неврологическом статусе на момент первичного обращения (2,5 года назад) обнаруживалась правосторон-

няя умеренная мозжечковая гемиатаксия, без иного неврологического дефицита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) патологических изменений не выявила. Общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи – без особенностей. Анализы крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, гепатитам В и С, бледной трепонеме, вирусу клещевого энцефалита, боррелиям, токсоплазме – отрицательные.

Результаты общего анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): 3 лимфоидные клетки в 1 мм³, белок 0,44 г/л, глюкоза 3,5 ммоль/л. Исследование ЦСЖ на олигоклональный иммуноглобулин (Ig) G выявило 1-й тип синтеза. Таким образом, генез мозжечковой симптоматики оставался неясным. Пациентка была оставлена под наблюдением у неврологов.

На протяжении последующих 2 мес у пациентки постепенно стала снижаться масса тела (на 2–3 кг за каждый месяц), усилилось пошатывание при ходьбе (стала нуждаться в опоре), а затем появились двоение в глазах при взгляде вправо, нарушение речи и поперхивание при глотании. В неврологическом статусе через 2 мес после дебюта заболевания (июль 2022 г.) отмечался горизонтальный крупно-амплитудный взор-индуцированный разнонаправленный нистагм, недостаточность функции правого отводящего нерва, скандированная речь, выраженная атаксия в позе Ромберга и при выполнении координаторных проб, без признаков вовлечения центрального и периферического мотонейронов и сенсорных нарушений. Изменений в общем и биохимических анализах крови, в общем анализе ЦСЖ не выявлено, олигоклональный Ig в ЦСЖ не обнаружен (1-й тип синтеза).

Повторная МРТ ГМ (июль 2022 г.) выявила очаг измененного МР-сигнала в проекции зубчатого ядра мозжечка справа, не имевший четких границ, распространявшийся на верхнюю мозжечковую ножку, без масс-эффекта и признаков накопления контрастного вещества. Больной установлен диагноз «демиелинизирующее заболевание ГМ, клинически изолированный синдром, монофокальный вариант». Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно, 5 введений на курс. Однако положительного эффекта не достигнуто. Состояние пациентки продолжало прогрессивно ухудшаться. Через 5 мес после дебюта болезни (ноябрь 2022 г.) ее масса тела снизилась на 8 кг (рис. 1), а к резко выраженной статической и динамической мозжечковой атаксии присоединился грубый постуральный тремор головы, туловища и конечностей, бульбарные нарушения в виде дисфагии, усугубились глазодвигательные нарушения в виде пареза отводящих нервов с двух сторон, замедление горизонтальных саккад. Сохранялась дизартрия, крупно-амплитудный взор-индуцированный разнонаправленный нистагм. Больная утратила возможность не только самостоя-

Пациентка Л., 40 лет. Выраженное снижение массы тела.
Patient L., 40 years old. Marked decrease in body weight.



тельно передвигаться, но и удерживать равновесие в положении сидя.

В общем биохимическом анализе крови изменений по-прежнему не выявлялось. По данным МРТ ГМ (ноябрь 2022 г.) сохранялся патологический очаг в проекции зубчатого ядра мозжечка справа с распространением на верхнюю мозжечковую ножку и появилась небольшая зона фокальных корковых структурных изменений в затылочной доли в области клина, расцененная как ишемический очаг. Учитывая неуклонное нарастание неврологического дефицита при относительно стабильной МРТ-картине, *ex juvantibus* принято решение повторить пульс-терапию метилпреднизолоном, по 1000 мг/сут, на протяжении 5 дней ежедневно. Положительного эффекта вновь не достигнуто. Ввиду стероидрезистентности состояния с целью иммуномодуляции внутривенно вводился Ig в дозе 0,4 г на 1 кг массы тела – 20 г 5 дней подряд без существенного терапевтического эффекта.

На данном этапе заподозрена паранеопластическая этиология процесса и начат онкопоиск. Анализ крови и ЦСЖ на паранеопластические антитела дал отрицательный результат. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, маммография, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, а также мультиспиральная компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза новообразований не выявили.

Проведена полнотельная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ, по результатам которой обнаружен аксиллярный лимфоузел с признаками аденопатии, с гиперметаболической активностью метастатического характера. Трепан-биопсия данного лимфоузла указала на наличие метастаза низкодифференцированной карциномы молочной железы (МЖ). Проведена МРТ МЖ с контрастированием, первичный очаг в МЖ так и не обнаружен и рак МЖ (РМЖ) расценен как оккультный.

На основании полученных данных неврологический диагноз был сформулирован как «вероятный паранеопластический БМС (паранеопластическая мозжечковая дегенерация), с выраженной статической и динамической мозжечковой атаксией и экстрацереbellарной стволовой симптоматикой». Несмотря на обнаружение онкопатологии, отсутствие антител высокого или среднего риска в сыворотке крови и ЦСЖ пациентки не позволило (в соответствии с диагностическими критериями 2021 г.) установить «достоверный» диагноз ПарНС.

Пациентка направлена к онкологам для проведения лечения согласно соответствующему протоколу. Полихимиотерапия включала доксорубин, циклофосфамид, доцетаксел. Больная также оставалась под наблюдением невролога, осуществлявшего симптоматическую терапию. На этот период времени пациентка находилась в ясном сознании, была ориентирована в месте, времени и личности, адекватно общалась, выполняла все инструкции, при этом была подавлена, высказывала суицидальные мысли. Для уменьшения выраженности тремора назначен клоназепам в суточной дозе 2 мг и в качестве антидепрессанта – вортиоксетин в дозе 10 мг/сут.

После второго курса полихимиотерапии у пациентки появилось онемение в руках и ногах и постепенно возникла гипотрофия мышц кистей и стоп, что было расценено как проявление индуцированной цитостатиками полиневропатии. В этой связи по согласованию с онкологами больной была назначена тиоктовая кислота в дозе 600 мг/сут.

После завершения 6 курсов полихимиотерапии через 15 мес от дебюта заболевания (август 2023 г.) больной повторно выполнена ПЭТ-КТ, результаты которой указали на уменьшение размеров ранее выявленного аксиллярного метастатического лимфатического узла справа. По данным повторной МРТ ГМ отмечалось снижение интенсивности МР-сигнала от очага в проекции зубчатого ядра мозжечка справа. По сравнению с тем состоянием, которое было до начала полихимиотерапии, у пациентки имелись положительные изменения в

неврологическом статусе в виде исчезновения нистагма и пареза правого отводящего нерва, существенного уменьшения выраженности бульбарных нарушений и тремора туловища и головы, некоторого улучшения стато-локомоторных функций. Она восстановила способность сидеть, стоять и проходить небольшую дистанцию с посторонней помощью. За последующие 2 мес дополнительного улучшения не отмечалось, и при осмотре через 17 мес после манифестации заболевания (октябрь 2023 г.) сохранялась статическая и динамическая атаксия, и больная оставалась зависимой от посторонней помощи при стоянии и ходьбе.

Обсуждение

Впервые связь возникновения прогрессирующей дегенерации мозжечка с онкопатологией (рак яичника) описана более 100 лет назад, однако аутоантитела к веществу ГМ при данной патологии и других ПарНС начали изучаться лишь в 1980-е годы [9, 14, 15]. С этого времени стало развиваться представление о том, что патологическое воздействие на нервную систему у больных с БМС, ассоциированным с онкопатологией, имеет иммуноопосредованный характер и отличается по механизмам от непосредственного разрушения ГМ опухолевыми клетками [7, 14, 16].

Аутоиммунные механизмы, лежащие в основе БМС (паранеопластической дегенерации мозжечка), в упрощенном виде описываются следующим образом [17, 18]. Аутоантитела у больных с данным синдромом нацелены на внутриклеточные антигены, которые имеют сходство с антигенами опухоли [15]. После гибели некоторых клеток опухоли ее поверхностные и внутриклеточные белки фагоцитируются и перерабатываются в дендритных клетках, которые мигрируют в периферические лимфатические узлы [7]. Эти клетки презентуют антигены опухоли (например, антиген Hu) и сенсибилизируют наивные CD4+ Т-лимфоциты, которые после этого дифференцируются в антиген-специфичные CD4+ Т-хелперы. Некоторые из этих Т-хелперов затем выделяют цитокины и активируют CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры), которые, в свою очередь, распознают антигенный пептид в составе главного комплекса гистосовместимости первого класса и вызывают апоптоз презентующих этот антиген клеток, в том числе и клеток нервной системы [17, 19]. Таким образом, гибель нейронов при БМС опосредована цитотоксическим действием Т-лимфоцитов, а не прямой атакой на них аутоантител [15, 20]. Этим патогенез БМС как паранеопластического расстройства отличается от патогенеза тех аутоиммунных неврологических расстройств, при которых иммунный ответ опосредован В-клетками, и синтезируемые аутоантитела связываются непосредственно с антигенами клеточной поверхности [10, 21].

БМС может манифестировать в возрасте от 26 до 85 лет, но чаще всего – на шестом десятилетии жизни [4, 17]. У наблюдавшейся нами больной отмечалось достаточно раннее развитие данного синдрома, что отчасти послужило причиной первоначальной ошибочной ди-

агностики рассеянного склероза (клинически изолированного синдрома).

Развитие БМС наиболее часто сопряжено с РМЖ, раком яичников, легких (мелкоклеточным и немелкоклеточным) и лимфомами [6, 7, 15]. Симптоматика у 30% больных возникает до проявлений онкопатологии [22]. В этом плане описываемый нами случай является характерным, поскольку БМС у пациентки был сопряжен с карциномой МЖ и манифестировал до возникновения каких-либо признаков онкопатологии.

БМС характеризуется возникающей подостро (за несколько дней/недель) быстро прогрессирующей, как правило, двусторонней тяжелой мозжечковой недостаточностью, приводящей к ограничению жизнедеятельности менее чем за 3 мес, при отсутствии существенной атрофии мозжечка на ранних стадиях заболевания [2, 6]. Гораздо реже в дебюте отмечаются односторонние нарушения, как в описываемом нами случае. В то же время гемиатаксия у наблюдавшейся пациентки вскоре сменилась билатеральной мозжечковой симптоматикой, при этом заболевание быстро прогрессировало, приведя к тяжелой инвалидизации уже через несколько месяцев. Весьма редко БМС имеет сверхострое или, напротив, малозаметное начало с медленным прогрессированием, имитирующее нейродегенеративную патологию [6].

Вначале единственным проявлением может быть статико-локомоторная атаксия – выраженная неустойчивость при стоянии и ходьбе, пошатывание в стороны, разная длина шага, широкая площадь опоры, как это и было в приводимом случае. Несколько позднее присоединяются атаксия и интенционный тремор в конечностях [1, 6, 23]. Характерна также «скандированная» речь – невнятная, отрывистая, с разделением слов на отдельные, произносимые с разной громкостью слоги [5, 16, 17, 24].

В большинстве случаев признаки мозжечковой дисфункции сочетаются с экстрацереbellлярной, преимущественно стволовой симптоматикой. Больные нередко отмечают осциллопию и диплопию (без явного окулопареза). Объективно выявляются нарушения движений глаз (вертикальный, преимущественно бьющий вниз нистагм; нестабильность произвольной фиксации взора за счет интрузивных микросаккад; прерывистость плавного слежения; гиперметрия произвольных саккад). Возможны пирамидный и бульбарный синдромы [23]. Экстрацереbellлярные нарушения объясняются тем, что поражение ГМ при БМС не ограничивается мозжечком, а распространяется и на связанные с ним структуры центральной нервной системы (ЦНС) [6, 17]. Развитие стволовой симптоматики у описываемой пациентки затруднило распознавание БМС. В этой связи стоит отметить, что изолированная мозжечковая симптоматика характерна преимущественно для больных, у которых выявляются антитела Yo (РСА-1) и Tr [6, 17].

Анализ ЦСЖ при БМС может быть в норме (как у описываемой больной) либо выявлять умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, высокую концентрацию белка

и/или патологический синтез олигоклонального IgG, указывающий на интратектальный синтез антител [3, 17, 23, 25].

МРТ ГМ на момент появления симптоматики БМС патологических изменений обычно еще не обнаруживает, хотя иногда (очень редко) возможно небольшое контрастное усиление листков мозжечка (лат. *folia cerebelli*), что требует дифференциального диагноза с лептоменингеальными метастазами. Со временем постепенно прогрессирует атрофия мозжечка, что следует учитывать при дифференциальной диагностике с наследственными мозжечковыми атаксиями [17]. Изменения выявляются прежде всего в режимах T2-ВИ и FLAIR. При БМС, как и большинстве других паранеопластических неврологических расстройств, функция гематоэнцефалического барьера сохранена, поэтому пораженные области мозга редко накапливают контраст [21]. У описываемой больной при нейровизуализации через 2 мес после дебюта БМС выявлен очаг в зубчатом ядре мозжечка, распространявшийся на верхнюю мозжечковую ножку, однако его природу с позиций вышеизложенного интерпретировать сложно.

МР-спектроскопия выявляет снижение отношения N-ацетиласпартат/креатинин преимущественно в черве мозжечка [17].

Выявить собственно онкопатологию помогают целенаправленное клиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Указывается на информативность ПЭТ всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и исследований на сывороточные онкомаркеры [26]. В этой связи следует отметить, что именно ПЭТ позволила в описываемом случае обнаружить метастаз аденокарциномы МЖ; хотя первичный очаг так и не был найден, это не противоречит диагнозу РМЖ.

Патоморфологическое исследование ГМ при БМС указывает на обширную, иногда глобальную потерю клеток Пуркиньи мозжечка, с возможной утратой также клеток зернистого (гранулярного) слоя и корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка [6].

Диагностика БМС осуществляется по принципам, применимым ко всем ПарНС, и основана на доказательстве причинно-следственной связи между имеющейся у пациента опухолью и клиническим фенотипом неврологического расстройства [6, 9, 10]. Такими доказательствами предложено считать наличие, во-первых, известной «эпидемиологической закономерности», а во-вторых – антител, для которых установлена их ассоциация с конкретными опухолями [19]. Под «эпидемиологической закономерностью» понимают часто встречающуюся (имеющую неслучайный характер, ожидаемую с высокой вероятностью) ассоциацию конкретного ПарНС с определенным злокачественным новообразованием. Для БМС такой закономерностью служит его связь с опухолями легких (анти-Hu, анти-CV2/CRMP5, анти-VGCC и анти-SOX1 антитела), яичников и МЖ (анти-Yo и анти-Ri антитела) и (несколько реже) с лимфомой Ходжкина (анти-Tr и анти-mGluR1 антитела) [20, 22]. На указанную закономерность могут

влиять пол и возраст больных [27]. В частности, БМС у женщин в постменопаузе в большинстве случаев ассоциирован с РМЖ и яичников [6].

Другим доказательством БМС как паранеопластического феномена служит обнаружение в крови и/или ЦСЖ тех аутоантител, которые известны своей устойчивой связью с определенными первичными опухолями, при которых они чаще всего обнаруживаются, а также с определенными структурами ЦНС, на которые они оказывают избирательное действие [16, 17].

В 2021 г. консенсус экспертов предложил обозначать те антитела, которые с высокой вероятностью связаны с наличием у пациента опухоли, как антитела, «ассоциированные с высоким (>70%) риском онкопатологии» (ранее они именовались «онкопатофизиологическими») [6]. Большинство антител высокого риска направлены против внутриклеточных антигенов и рассматриваются не как собственно патогенные агенты, а лишь как биомаркеры ПарНС [6, 9, 10].

В группу антител высокого риска включены антитела к таким белкам, как цитоплазматические антигены клеток Пуркиньи (анти-Yo/PCA-1 антитела), Ma2 и/или Ma1 белки (анти-Ma2 и/или Ma1 антитела), MAP1B белок (анти-PCA-2 антитела), нейрональный ядерный антиген I типа (анти-Hu или ANNA-1 антитела), нейрональный ядерный антиген II типа (анти-Ri/ANNA-2 антитела), белок DNER (анти-Tr антитела), CRMP5 (CV2 антитела), белки амфифизин, SOX1 и KLHL11 [6]. Мозжечковая симптоматика как проявление аутоиммунного паранеопластического процесса возможна при наличии каждого из перечисленных АТ [1, 7, 21, 22, 28]. В то же время чаще всего у больных с БМС выявляются анти-Yo (PCA-1) (у 53% больных), анти-Hu (ANNA-1) (у 15% больных), анти-Tr (в 5% случаев), Anti-Ri (ANNA-2) (в 2% случаев) аутоантитела [3, 6, 12, 13, 17, 20, 22, 25]. Такие аутоантитела, как anti-Yo и anti-Tr, избирательно атакуют мозжечок, почти не вовлекая другие отделы ЦНС, поэтому клиническая симптоматика у больных ограничивается мозжечковыми нарушениями и не включает экстрацеребеллярных симптомов [4, 6, 13].

В группу среднего риска (в 30–70% случаев сопряженных с онкопатологией) включают антитела AMPAR, GABA_BR, mGluR 5, P/Q VGCC, NMDAR и CASPR2 [6, 9]. Из их числа с БМС ассоциированы антитела к P/Q типам потенциалзависимых кальциевых каналов (англ. voltage gated calcium channels – VGCC) [6, 17, 29]. Хотя эти антитела наиболее характерны для миастенического синдрома Ламберта–Итона, они также могут обнаруживаться (в 2% случаев) у больных с паранеопластической мозжечковой недостаточностью [17].

Группу низкого риска (вероятность онкопатологии – менее 30%) составляют антитела mGluR1, GABA_AR, CASPR2, GFAP, GAD65, LGI1, DPPX, GlyR, AQP4 и MOG. С мозжечковой симптоматикой при ПарНС из них ассоциированы mGluR1 и GAD65 антитела [3, 6, 17, 20]. Однако в большинстве случаев эти антитела не ассоциированы с опухолями, поэтому они и отнесены в группу низкого риска онкопатологии.

У больных с БМС могут выявляться также и другие аутоантитела, не включенные в настоящее время в перечень антител риска онкопатологии при ПарНС, например анти-ZIC4 (англ. zinc finger protein of the cerebellum 4 – белок цинкового пальца 4, экспрессируемый в мозжечке), антитела к белку Homer 3 и др. [16, 17].

Наличие определенных онконейронных аутоантител считается диагностическим признаком БМС, а также помогает определить тип новообразования, лежащего в его основе. В то же время указывается на то, что у 30–40% больных с мозжечковой дегенерацией антинейронные антитела в крови не обнаруживаются. По этой причине отсутствие антинейронных антител не исключает диагноза БМС, но снижает его вероятность [13]. Именно поэтому у наблюдавшейся нами пациентки диагноз БМС не мог быть установлен со 100%-й вероятностью.

В этой связи важно отметить, что диагноз БМС, как и любого другого ПарНС, может быть «определенным» («достоверным»), «вероятным» и «возможным». Уровень достоверности диагноза предложено определять по шкале PNS-Care (от англ. Paraneoplastic Neurologic Syndromes). Шкала PNS-Care включает три раздела, которые содержат данные, касающиеся:

- 1) клинического фенотипа неврологических расстройств;
- 2) типа выявленных у больного сывороточных антител;
- 3) наличия/отсутствия верифицированной онкопатологии и длительности периода наблюдения за больным.

В первом разделе оценка 3 балла выставляется за соответствие выявленного у больного синдрома фенотипу высокого риска, 2 балла – за соответствие фенотипу среднего риска и 0 баллов – за несоответствие указанным фенотипам (т.е. при отсутствии закономерной связи имеющегося у пациента синдрома с онкопатологией). Во втором разделе обнаружение у больного антител высокого риска оценивается в 3 балла, антител среднего риска – в 2 балла, антител низкого риска либо отсутствие антител – в 0 баллов. В третьем разделе 4 балла начисляется при наличии у пациента опухоли, которая соотносится с имеющимся клиническим синдромом и антителами (при их обнаружении), либо, в случае отсутствия такого соответствия, при установлении экспрессии опухолью антигена, против которого направлены обнаруженные антитела. Так, 1 балл начисляется при нераспознанной или несоответствующей клиническому фенотипу опухоли, если период наблюдения за больным составляет менее 2 лет; 0 баллов выставляется при отсутствии онкопатологии и продолжительности наблюдения за больным 2 года и более [6].

Диагнозу «определенного» («достоверного») ПарНС соответствует оценка 8 баллов и более, что предполагает наличие клинического фенотипа высокого либо среднего риска, выявление антител высокого либо среднего риска и обнаружение онкопатологии. «Вероятный» ПарНС диагностируется при суммарной оценке

6–7 баллов, а «возможный» – при оценке 4–5 баллов. При оценке 3 балла и менее диагноз ПарНС исключается [6, 10].

При подозрении на ПарНС необходимо незамедлительно провести целенаправленный диагностический поиск онкопатологии, руководствуясь клиническим фенотипом неврологических нарушений или типом выявленных антител.

Если первоначальный скрининг опухоли дает отрицательные результаты, его рекомендуется повторять каждые 4–6 мес в течение 2 лет у пациентов с клиническими фенотипами высокого риска, в том числе и БМС.

Поскольку чувствительность и специфичность анализа сыворотки или спинномозговой жидкости различаются для разных антител, рекомендуется выполнять тестирование на антитела и в крови, и в ликворе. Исследование ликвора считается обязательным лишь при подозрении на аутоиммунные энцефалиты, при которых антитела направлены против антигенов поверхности нейронов.

Дифференциальный диагноз БМС (прогрессирующей мозжечковой дегенерации) проводится с прямым неопластическим поражением ГМ (первичные опухоли, церебральные метастазы, карциноматозный менингит) и вторичными повреждениями мозжечка, обусловленными такими связанными с онкопатологией нарушениями, как коагулопатия, дефицит витаминов, побочные эффекты химиотерапии [6, 20, 30].

Наряду с этим в круг дифференциальной диагностики БМС включают неонкологические причины подостро развивающейся дисфункции мозжечка, прежде всего такие, как алкоголизм, дефицит витаминов В₁ и Е, интоксикации лекарственными препаратами (в частности, антиконвульсантами), рассеянный склероз, а также иммуопосредованные мозжечковые атаксии (ИМА) и синдром Миллера–Фишера [6].

ИМА рассматриваются как группа клинических синдромов, при которых мозжечок и связанные с ним структуры служат единственной или основной мишенью для аутоиммунной атаки [17]. В этой связи важно отметить, что БМС расценивается не только как ПарНС, но и ИМА. Другими формами ИМА, требующими дифференциации с БМС, признаны атаксия, ассоциированная с целиакией (глутеновая атаксия), постинфекционный церебеллит, синдром опсоклонуса-миоклонуса (может провоцироваться как онкопатологией, так и инфекционными заболеваниями), атаксия, ассоциированная с антителами к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (анти-GAD антителами), и первичная аутоиммунная мозжечковая атаксия [17, 23, 31, 32].

Терапия больного с БМС направлена прежде всего на устранение злокачественного новообразования, в ином случае прогноз для жизни пациента неблагоприятен [19]. Для лечения собственно БМС показаны различные виды иммунотерапии (по отдельности или в комбинациях) с применением кортикостероидов, внутривенного введения Ig, проведение плазмафереза, назначение иммунодепрессантов и/или ритуксимаба [14, 19]. Более

чувствительны к терапии церебеллярные синдромы, ассоциированные с анти-Tr и анти-mGluRI антителами, которые иногда формируются при лимфоме Ходжкина [17]. Но в целом БМС наиболее устойчив к терапии из всех паранеопластических синдромов и плохо отвечает на иммунотерапию. В большинстве случаев, несмотря на лечебные воздействия, у больных отмечается прогрессирование симптоматики или ее рецидив [17]. Однако быстро установленный диагноз и своевременное лечение опухоли и иммунотерапия могут привести к стабилизации состояния больного и предотвратить вовлечение других отделов ЦНС.

Заключение

БМС (подострая паранеопластическая мозжечковая дегенерация) является аутоиммунным неврологическим расстройством, более чем в 70% случаев ассоци-

рованным с онкопатологией. Он характеризуется возникновением быстро прогрессирующей тяжелой двусторонней мозжечковой недостаточности, часто сочетающейся с симптомами поражения ствола ГМ и за несколько месяцев приводящей к выраженным ограничениям жизнедеятельности пациента.

Представленный клинический случай демонстрирует трудности распознавания этого синдрома и диагностики того злокачественного новообразования, с которым он связан.

Достоверный диагноз БМС может быть установлен лишь при условии выявления у больного антител высокого или среднего риска и обнаружения такой опухоли, для которой известна ассоциация с этим синдромом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н. и др. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. Российский неврологический журнал. 2023; 28 (4): 43–53. DOI: 10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53
Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Moskalenko AN et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. Russian Neurological Journal. 2023; 28 (4): 43–53. DOI: 10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53 (in Russian)
2. Loehrer PA, Zieger L, Simon OJ. Update on paraneoplastic cerebellar degeneration. Brain Sci. 2021; 11 (11): 1414. DOI: 10.3390/brainsci11111414
3. Klötzsch C, Böhmert M, Hermann R et al. Anti-Homer-3 antibodies in cerebrospinal fluid and serum samples from a 58-year-old woman with subacute cerebellar degeneration and diffuse breast adenocarcinoma. Neurol Res Pract. 2022; 4 (1): 29. DOI: 10.1186/s42466-022-00194-9
4. Greenlee J, Brashear HR. The discovery of Anti-Yo (Anti-PCA1) antibody in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration: opening a window into autoimmune neurological disease. Cerebellum. 2023; 22 (4): 531–3. DOI: 10.1007/s12311-022-01446-9
5. Королева Е.С., Алифинова В.М., Рязанцева А.А., Кошавцева Ю.И. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация у пациента с антителами anti-Yo и аденокарциномой простаты. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (3): 218–23. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-218-223
Koroleva ES, Alifirova VM, Ryazantseva AA, Koshavtseva YuI. Paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with anti-Yo antibodies and prostate adenocarcinoma. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16 (3): 218–23. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-218-223 (in Russian)
6. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8 (4): e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014
7. Devine MF, Kothapalli N, Elkhoory M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 1756286420985323. DOI: 10.1177/1756286420985323
8. Marsili L, Marcucci S, La Porta J et al. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: pathophysiology, diagnosis and treatment. Biomedicine. 2023; 11 (5): 1406. DOI: 10.3390/biomedicine11051406
9. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. Pract Neurol. 2022; 22 (1): 19–31. DOI: 10.1136/practneurol-2021-003073
10. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic neurologic disorders. Curr Neurol Neurosci Rep. 2023; 23 (3): 67–82. DOI: 10.1007/s11910-023-01250-w
11. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. J Neurol. 2020; 267 (1): 26–35. DOI: 10.1007/s00415-019-09544-1
12. Yan J, Chen Z, Liang Y et al. Anti-CV2/CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndromes with chronic intestinal pseudo-obstruction in a small-cell lung cancer patient: a case report and literature review. J Int Med Res. 2020; 48 (12): 300060520974466. DOI: 10.1177/0300060520974466
13. Tazi R, Salimi Z, Fadili H et al. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome revealing breast cancer: A case report. Cureus. 2022; 14 (1): e21106. DOI: 10.7759/cureus.21106
14. Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges. Curr Neuropharmacol. 2019; 17 (1): 33–58. DOI: 10.2174/1570159X16666180917105033
15. Jitprapaikulsan J, Paul P, Thakolwiboon S et al. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. Neurooncol Pract. 2021; 8 (4): 362–74. DOI: 10.1093/nop/npab002
16. Joubert B, Rostásy K, Honnorat J. Immune-mediated ataxias. Handb Clin Neurol. 2018; 155: 313–32. DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00021-4
17. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. Immune-mediated cerebellar ataxias: clinical diagnosis and treatment based on immunological and physiological mechanisms. J Mov Disord. 2021; 14 (1): 10–28. DOI: 10.14802/jmd.20040
18. Chung C, Allen E, Umoru G. Paraneoplastic syndromes: a focus on pathophysiology and supportive care. Am J Health Syst Pharm. 2022; 79 (22): 1988–2000. DOI: 10.1093/ajhp/zxac211
19. Fidahussain AA, Abid A, Paracha AA et al. An etiological investigation of paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian cancer patients: A systematic review. Cureus. 2022; 14 (11): e31154. DOI: 10.7759/cureus.31154
20. Sechi E, Flanagan EP. Antibody-mediated autoimmune diseases of the CNS: Challenges and approaches to diagnosis and management. Front Neurol. 2021; 12: 673339. DOI: 10.3389/fneur.2021.673339
21. Yshii L, Bost C, Liblau R. Immunological bases of paraneoplastic cerebellar degeneration and therapeutic implications. Front Immunol. 2020; 11: 991. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00991
22. Sun X, Tan J, Sun H et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. J Clin Neurol. 2020; 16 (4): 530–46. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.4.530
23. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022; (2): 152–4. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12456
Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Kljushnikov SA, Illarioshkin SN. Clinical characteristics of autoimmune cerebellar ataxias. Bulletin of the National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society. 2022; (2): 152–4. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12456 (in Russian)
24. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Латанов А.В., Касаткин В.Н. Особенности нарушений движений глаз при поражениях мозжечка

- различной локализации. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2016; (3): 154–63.
- Shurupova MA, Anisimov VN, Latanov AV, Kasatkin VN. Features of eye movement disorders in cerebellar lesions of various localization. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016; (3): 154–63 (in Russian)
25. Dubey D, Wilson MR, Clarkson B et al. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. JAMA Neurol. 2020; 77 (11): 1420–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2231
 26. Herdlevær I, Haugen M, Mazengia K et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration: The importance of including CDR2L as a diagnostic marker. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8 (2): e963. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000963
 27. Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A et al. Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. Mayo Clin Proc. 2022; 97 (3): 547–59. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.023
 28. Gadoth A, Kryzer TJ, Fryer J et al. Microtubule-associated protein 1B: novel paraneoplastic biomarker. Ann Neurol. 2017; 81 (2): 266–77. DOI: 10.1002/ana.24872
 29. Winklehner M, Bauer J, Endmayr V et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration with P/Q-VGCC vs Yo autoantibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022; 9 (4): e200006. DOI: 10.1212/NXI.000000000200006
 30. Hameed S, Kumar M, Athwal PSS et al. Postinfectious cerebellar syndrome with paraneoplastic antibodies: an association or coincidence? Cureus. 2020; 12 (9): e10190. DOI: 10.7759/cureus.10190
 31. Дегтерев Д.А., Дамулин И.В., Парфенов А.И. Неврологические расстройства, ассоциированные с чувствительностью к глютену. Терапевтический архив. 2017; 89 (2): 99–102. DOI: 10.17116/terarkh201789299-102
Degtrev DA, Damulin IV, Parfenov AI. Neurological disorders associated with gluten sensitivity. Therapeutic Archive. 2017; 89 (2): 99–102. DOI: 10.17116/terarkh201789299-102 (in Russian)
 32. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Ахмадуллина Д.Р. и др. Атаксия, ассоциированная с антителами к глутаматдекарбоксилазе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (5): 66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70
Nuzhnyi EP, Krasnov MYu, Ahmadullina DR et al. Ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Neurology, Neuropsychiatri, Psychosomatics. 2020; 12 (5): 66–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-66-70 (in Russian)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьева Вера Наумовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: vrgr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6256-3429

Руина Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, психиатрии и наркологии фак-та дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4595-2614;

Баранцева Юлия Владимировна – клин. ординатор каф. неврологии, психиатрии и наркологии фак-та дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: yulia.baranceva@gmail.com; ORCID: 0009-0003-8271-9595

Поступила в редакцию: 03.11.2023

Поступила после рецензирования: 10.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vera N. Grigoryeva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: vrgr@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6256-3429

Ekaterina A. Ruina – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4595-2614

Yulia V. Baranceva – Clinical Resident, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: yulia.baranceva@gmail.com; ORCID: 0009-0003-8271-9595

Received: 03.11.2023

Revised: 10.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Травматические повреждения головного мозга: классификация, клиника, нейровизуализация

Л.Б. Лихтерман✉, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

✉Likhterman@nsi.ru

Аннотация

Представлена современная классификация черепно-мозговой травмы с выявлением ее клинико-морфологических вариантов. На основании анализа наблюдений Национального центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко описаны неврологическая семиотика и нейровизуализационная диагностика сотрясения мозга, его ушибы легкой, средней и тяжелой степени, сдавления эпидуральными, субдуральными и внутримозговыми гематомами.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, повреждения головного мозга, внутримозговые гематомы, нейровизуализация.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Травматические повреждения головного мозга: классификация, клиника, нейровизуализация. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 34–50. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00340

Traumatic brain injury: classification, clinical features, neuroimaging

Leonid B. Likhterman✉, Alexander D. Kravchuk, Vladimir A. Okhlopov

Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉Likhterman@nsi.ru

Abstract

Modern classification of traumatic brain injury with identification of clinical and morphological variants is provided. Neurological semiotics and neuroimaging diagnosis of concussion, mild, moderate and severe cerebral contusion, compression of the brain with epidural, subdural and intracerebral hematomas are described based on the analysis of observations of the National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko.

Key words: traumatic brain injury, brain damage, intracranial hematoma, neuroimaging.

For citation: Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Traumatic brain injury: classification, clinical features, neuroimaging. *Clinical analysis in general medicine*. 2023; 4 (10): 34–50 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00340

Предпосылки

Классификация является необходимой основой как научного обобщения, так и количественного изучения любого явления. Она представляет собой систему соподчиненных понятий какой-либо области знания и выражает взаимосвязи между ними, иерархию и закономерности развития. Этот постулат в полной мере относится и к медицине, где под классификацией болезней понимают порядок и последовательность перечня болезней, систему расположения и объединения отдельных нозологических форм и патологических состояний, группировки их по определенным признакам. Классификация является обязательным документом в научной и практической медицинской деятельности [1–3].

Применительно к черепно-мозговой травме (ЧМТ) – мультидисциплинарной проблеме на стыке нейрохирургии, неврологии, психиатрии, травматологии, хирургии, педиатрии, гериатрии, реаниматологии, социальной гигиены и ряда других специальностей – необходимость создания единой развернутой классификации особенно очевидна [4–7].

Без нее невозможно провести эпидемиологические исследования, т.е. выяснить частоту и структуру ЧМТ,

ее связь с социальными, географическими, экономическими и прочими факторами, иметь ее реальную статистику. Без классификации невозможно создать банк данных по ЧМТ. Без нее невозможно сравнивать качество работы различных нейрохирургических учреждений.

Классификация ЧМТ необходима:

- для унификации клинического и судебно-медицинского диагноза;
- сортировки пострадавших на этапах медицинской эвакуации;
- разработки адекватной тактики и стандартов медикаментозного и хирургического лечения при ЧМТ;
- целевой терапии;
- сравнимости результатов лечения;
- создания прогностических алгоритмов.

Классификация ЧМТ упорядочивает наши знания по проблеме в целом. Именно она обеспечивает единообразие формулировок диагноза и использование лечебными врачами современной терминологии.

Классификация ЧМТ в концентрированном виде должна отражать:

- уровень наших знаний по ЧМТ, ее пато- и саногенезу;

- уровень развития базисных для проблемы фундаментальных наук: анатомии, физиологии центральной нервной системы, кровообращения, мозгового метаболизма и др.;
- уровень развития современных диагностических и лечебных технологий;
- уровень развития общества – его цивилизованности, культуры, экономики и др.;
- современные травмогенные факторы – социально-экономические, экологические, климатические, криминальные и др.;
- уровень реабилитационных возможностей медицины и общества в целом.

Современные принципы классификации ЧМТ

Классификация ЧМТ, чтобы стать практически действующей, должна быть многогранной и отражать современные реалии этой сложной проблемы. Исходя из многолетних разработок Национального центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, классификацию ЧМТ следует основывать на ее биомеханике, виде, типе, характере, форме, тяжести повреждений, клинической фазе, периоде течения, а также исходе травмы [2, 8].

Мы предлагаем классификационное построение ЧМТ, представленное на схеме (рис. 1).

По биомеханике различают ЧМТ:

1) *ударно-противоударную* (ударная волна, распространяющаяся от места приложения травмирующего агента к голове через мозг к противоположному полюсу с быстрыми перепадами давлений в местах удара и противоудара);

2) *ускорения-замедления* (перемещение и ротация массивных больших полушарий относительно более фиксированного ствола мозга);

3) *сочетанную* (когда одновременно воздействуют оба механизма).

По виду повреждения выделяют:

1) *очаговые*, обусловленные преимущественно ударно-противоударной травмой (характеризуются локальными макроструктурными повреждениями мозгового вещества различной степени, включая участки разрушения с образованием детрита, геморагического пропитывания мозговой ткани, точечные, мелко- и крупноочаговые кровоизлияния – в месте удара-противоудара, по ходу ударной волны);

2) *диффузные*, преимущественно обусловленные травмой ускорения-замедления (характеризующиеся проходящей асинапсией, натяжением и распространенными первичными и вторичными разрывами аксонов в семиовальном центре, подкорковых образованиях, мозолистом теле, стволе мозга, а также точечными и мелкоочаговыми кровоизлияниями в этих же структурах);

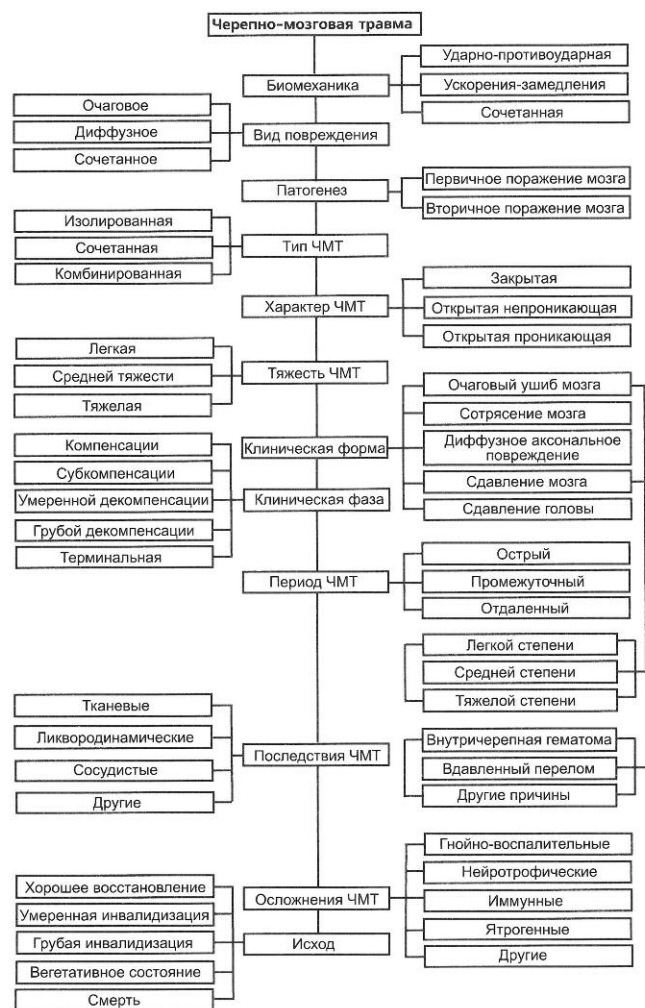
3) *сочетанные*, когда одновременно имеются очаговые и диффузные повреждения головного мозга.

По генезу поражения мозга дифференцируют при ЧМТ:

1) *первичные поражения* – очаговые ушибы и размозжения мозга, диффузные аксональные повреждения,

Рис. 1. Древо классификации ЧМТ.

Fig. 1. Traumatic brain injury classification tree.



первичные внутричерепные гематомы, разрывы ствола, множественные внутримозговые геморрагии;

2) *вторичные поражения*: а) за счет вторичных внутричерепных факторов – отсроченные гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые), нарушения гемо- и ликвороциркуляции в результате субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния, увеличение объема мозга или его набухание вследствие отека, гиперемии или венозного полнокровия, внутричерепная инфекция и др.; б) за счет вторичных внечерепных факторов – артериальной гипотензии, гипоксемии, гиперкапнии, анемии и др.

Среди типов ЧМТ различают: *изолированную* (если отсутствуют какие-либо внечерепные повреждения), *сочетанную* (если механическая энергия одновременно вызывает внечерепные повреждения) и *комбинированную* (если одновременно воздействуют различные виды энергии – механическая и термическая, или лучевая, или химическая) травму.

По характеру с учетом опасности инфицирования внутричерепного содержимого ЧМТ делят на *закрытую* и *открытую*. К закрытой ЧМТ относят поврежде-

ния, при которых отсутствуют нарушения целостности покровов головы либо имеются поверхностные раны мягких тканей без повреждения апоневроза. Переломы костей свода, не сопровождающиеся ранением прилежащих мягких тканей и апоневроза, включают в закрытые повреждения черепа. К открытой ЧМТ относят повреждения, при которых имеются раны мягких покровов головы с повреждением апоневроза, либо перелом костей свода с повреждением прилежащих мягких тканей, либо перелом основания черепа, сопровождающегося кровотечением или ликвореей (из носа или уха). При целостности твердой мозговой оболочки открытую ЧМТ относят к непроникающей, а при нарушении ее целостности – к проникающей.

По тяжести ЧМТ делят на три степени: *легкую, средней тяжести и тяжелую*. При соотношении этой рубрикации со шкалой комы Глазго легкая ЧМТ оценивается в 13–15 баллов, среднетяжелая – в 9–12, тяжелая ЧМТ – в 3–8. К легкой ЧМТ относят сотрясение и ушиб мозга легкой степени; к среднетяжелой – ушиб мозга средней степени, подострое и хроническое сдавление мозга; к тяжелой – ушиб мозга тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и острое сдавление мозга. Естественно, здесь рассматривается лишь общий спектр оценки тяжести ЧМТ. На практике эта задача решается индивидуально с учетом возраста пострадавшего, его преморбиды, наличия различных слагаемых травмы (когда, например, обширность повреждений скальпа и/или костей черепа даже при ушибе мозга легкой или средней степени заставляет квалифицировать ЧМТ как тяжелую) и других факторов.

По механизму своего возникновения ЧМТ может быть:

а) *первичной* (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг не обусловлено какой-либо предшествующей церебральной либо внецеребральной катастрофой);

б) *вторичной* (когда воздействие травмирующей механической энергии на мозг происходит вследствие предшествующей церебральной катастрофы, обусловившей падение, например, при инсульте или эпилептическом припадке; либо внецеребральной катастрофы, например, падение вследствие обширного инфаркта миокарда, острой гипоксии, коллапса).

ЧМТ у одного и того же субъекта может наблюдаться впервые и повторно (дважды, трижды).

Выделяют следующие **клинические формы ЧМТ:**

- 1) *сотрясение мозга;*
- 2) *ушиб мозга легкой степени;*
- 3) *ушиб мозга средней степени;*
- 4) *ушиб мозга тяжелой степени;*
- 5) *диффузное аксональное повреждение;*
- 6) *сдавление мозга;*
- 7) *сдавление головы.*

Отметим, что сдавление мозга – понятие, отражающее процесс, и поэтому всегда должно иметь конкретную расшифровку по субстрату, который обуславливает компрессию (*внутричерепные гематомы – эпиду-*

ральные, субдуральные, внутримозговые, вдавленные переломы, субдуральная гигрома, очаг размозжения, пневмоцефалия).

По темпу сдавления мозга различают:

1) *острое* – угрожающая клиническая манифестация в течение 24 ч после ЧМТ;

2) *подострое* – угрожающая клиническая манифестация на протяжении 2–14 сут после ЧМТ;

3) *хроническое* – угрожающая клиническая манифестация спустя 15 сут и более после ЧМТ.

Исходя из того, что *клиническая компенсация* есть способность головного мозга и организма в целом восстановить собственными силами либо с помощью различных внешних факторов и воздействий (хирургических, медикаментозных) те или иные функции, дефицит которых обусловлен травмой, клиническая декомпенсация есть частичная или полная утрата этой способности вследствие разрушения либо истощения компенсаторных механизмов под влиянием травмы.

В состоянии пострадавшего с ЧМТ различают следующие **клинические фазы:**

- *Фаза клинической компенсации.* Социально-трудовая адаптация восстановлена. Общемозговая симптоматика отсутствует. Очаговая симптоматика либо отсутствует, либо резидуальна. Несмотря на функциональное благополучие больного, клинически или инструментально могут быть обнаружены изменения, свидетельствующие о перенесенной ЧМТ.

- *Фаза клинической субкомпенсации.* Общее состояние больного обычно удовлетворительное. Сознание ясное либо имеются элементы оглушения. Могут выявляться различные очаговые неврологические симптомы, чаще мягко выраженные. Дислокационная симптоматика отсутствует. Жизненно важные функции не нарушены.

- *Фаза умеренной клинической декомпенсации.* Общее состояние больного средней тяжести или тяжелое. Оглушение, обычно умеренное. При сдавлении мозга отчетливо выражены признаки внутричерепной гипертензии. Нарастают либо появляются новые очаговые симптомы как выпадения, так и раздражения. Впервые улавливаются вторичные стволовые знаки. Проявляется тенденция к нарушению жизненно важных функций.

- *Фаза грубой клинической декомпенсации.* Общее состояние больного тяжелое или крайне тяжелое. Сознание нарушено: от глубокого оглушения до комы. При сдавлении мозга четко выражены синдромы ущемления ствола, чаще на тенториальном уровне. Нарушения жизненно важных функций становятся угрожающими.

- *Терминальная фаза.* Обычно необратимая кома с грубейшими нарушениями жизненно важных функций, арефлексией, атонией, двусторонним фиксированным мидриазом.

Клиническая фаза ЧМТ определяется на основании сочетания общемозгового, очагового и стволового параметров.

В течении ЧМТ выделяют три базисных периода:

- 1) острый;
- 2) промежуточный;
- 3) отдаленный.

В их основе лежат:

- взаимодействие травматического субстрата, реакций повреждающих и реакций защиты – острый период;
- рассасывание и организация повреждений и дальнейшее развертывание компенсаторно-приспособительных процессов – промежуточный период;
- завершение или сосуществование местных и дистантных дегенеративно-деструктивных и регенеративно-репаративных процессов – отдаленный период.

При благоприятном течении происходит полное или почти полное клиническое уравнивание обусловленных ЧМТ патологических сдвигов; при неблагоприятном течении – клиническое проявление запущенных травмой спаячных, рубцовых, атрофических, гемо-ликвороциркуляторных, вегетовисцеральных, аутоиммунных и других процессов. Временная протяженность периодов течения ЧМТ варьирует, главным образом, в зависимости от клинической формы ЧМТ: острого периода – от 2 до 10 нед, промежуточного – от 2 до 6 мес, отдаленного, при клиническом выздоровлении, – до 2 лет, при прогрессивном течении – неограниченна.

В каждом из периодов течения ЧМТ, преимущественно в промежуточном и отдаленном, могут проявляться ее различные последствия и осложнения. Между тем, эти два широко употребляемые понятия, которые непременно надо разграничивать, обычно смешивают. Их развернутые дефиниции в литературе отсутствуют, включая специальную монографию «Complications Sequelae and of Head Injury», выпущенную в 1993 г. Американской ассоциацией неврологических хирургов [9].

На основании проведенных исследований мы предлагаем следующие определения понятий «последствия» и «осложнения» ЧМТ.

Последствия ЧМТ – эволюционно предопределенный и генетически закрепленный комплекс процессов в ответ на повреждение головного мозга и его покровов. К последствиям также относим стойкие нарушения анатомической целостности головного мозга, его оболочек и костей черепа, возникшие вследствие острой ЧМТ и сохраняющиеся в промежуточном и отдаленном периодах.

По общепатологическим законам после ЧМТ разнообразно сочетаются репаративные и дистрофические реакции, процессы резорбции и организации. Последствия, в отличие от осложнений, неизбежны при любой ЧМТ, но в клиническом смысле о них говорят лишь тогда, когда в результате повреждений мозга, особенностей реактивности центральной нервной системы и организма в целом, возрастных и прочих факторов развивается устойчивое патологическое состояние, требующее лечения.

Осложнения ЧМТ – присоединившиеся к травме патологические процессы (прежде всего гнойно-воспалительные), вовсе не обязательные при повреждениях

головного мозга и его покровов, но возникающие при воздействии различных дополнительных экзогенных и эндогенных факторов.

Конкретизируем дефиниции последствий и осложнений ЧМТ примерами. Ликворея с формированием фистулы относится к последствиям перелома основания черепа с повреждением мозговых оболочек, а менингит, возникший вследствие той же ликвореи, является уже осложнением ЧМТ.

Хроническая субдуральная гематома или гигрома – последствие ЧМТ, а при их нагноении и формировании субдуральной эмпиемы речь идет уже об осложнении ЧМТ.

Образование оболочечно-мозгового рубца после повреждения вещества мозга является последствием ЧМТ, а нагноение того же рубца рассматривается как осложнение ЧМТ.

Локальная ишемия мозга вследствие сдавления, например, задней мозговой артерии при ущемлении ствола в отверстии мозжечкового намета относится к последствиям ЧМТ, а ишемия мозга, обусловленная изменениями реологических свойств крови, появившимися вследствие ЧМТ, рассматривается как ее осложнение и т.д.

Важной составной частью классификации ЧМТ является рубрификация исходов. По шкале исходов Глазго [10] различают следующие **исходы ЧМТ**:

1. Хорошее восстановление.
2. Умеренная инвалидизация.
3. Грубая инвалидизация.
4. Вегетативное состояние.
5. Смерть.

В Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко на основе шкалы **исходов** Глазго разработана дифференцированная шкала исходов ЧМТ [11] с выделением следующих сочетаний состояния больного и его трудоспособности:

- *Выздоровление.* Полное восстановление трудоспособности, пациент работает на прежнем месте. Жалоб не предъявляет, самочувствие хорошее, в социальном поведении, работе и учебе такой же, каким был до травмы.

- *Легкая астения.* Утомляемость повышена, но нет снижения памяти и затруднений концентрации внимания; работает с полной нагрузкой на прежнем месте; дети обнаруживают дотравматическую степень обучаемости и успеваемости.

- *Умеренная астения со снижением памяти:* трудится на прежней работе, но менее продуктивно, чем до перенесенной ЧМТ; у детей может быть небольшое снижение успеваемости.

- *Грубая астения:* быстро устает физически и психически, снижена память, истощаемо внимание; часто возникают головные боли и другие проявления дискомфорта; трудится на менее квалифицированной работе; III группа инвалидности; у детей – заметное снижение успеваемости.

- *Выраженные нарушения психики и/или двигательных функций.* Способен обслуживать себя; II группа ин-

валидности; у детей – выраженное снижение способности к обучению, доступна лишь программа спецшкол.

- *Грубые нарушения психики, двигательных функций или зрения.* Требуется за собой ухода; I группа инвалидности; дети способны лишь к усвоению элементарных знаний.

- *Вегетативное состояние.*
- *Смерть.*

Первые четыре рубрики шкалы исходов Центра нейрохирургии раскрывают и конкретизируют рубрику «Хорошее восстановление» по шкале исходов Глазго. Московская шкала исходов ИНХ дает более полное и точное представление об уровне социально-трудовой реадaptации пострадавших.

Каждая из приведенных характеристик в классификации ЧМТ весьма значима для статистики, диагноза, тактики лечения, прогноза, а также организационных и профилактических мероприятий при нейротравме. Ниже подробно раскрыты важнейшие слагаемые предложенного древа классификации ЧМТ.

Клиническая классификация острой ЧМТ

В основу классификации острого периода ЧМТ [2, 11–13] положены характер и степень повреждения головного мозга, поскольку в подавляющем большинстве наблюдений это определяет клиническое течение, лечебную тактику и исходы.

Клинические формы ЧМТ

Выделяют следующие основные клинические формы:

- *Сотрясение мозга.*
- *Ушиб мозга легкой степени.*
- *Ушиб мозга средней степени.*
- *Ушиб мозга тяжелой степени.*
- *Диффузное аксональное повреждение мозга.*
- *Сдавление мозга.*
- *Сдавление головы.*

Предлагаемое ниже обобщенное описание клинических форм ЧМТ, отражая общие закономерности их проявления, ориентировано, главным образом, на пострадавших молодого и среднего возраста.

Сотрясение головного мозга

Сотрясение головного мозга отмечается у 70–80% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется выключением сознания после травмы от нескольких секунд до нескольких минут. Ретро-, кон-, антероградная амнезия на короткий период времени. Может наблюдаться рвота. По восстановлению сознания типичны жалобы на головную боль, головокружение, слабость, шум в ушах, приливы крови к лицу, потливость, другие вегетативные явления и нарушение сна. Отмечаются боли при движении глаз; расхождение глазных яблок при попытке чтения, вестибулярная гиперестезия, побледнение или покраснение лица, «игра» вазомоторов.

В статусе могут выявляться лабильная, негрубая асимметрия сухожильных и кожных рефлексов, мелко-размашистый нистагм, легкие оболочечные симптомы, исчезающие в течение первых 3–7 сут. Повреждения

костей черепа отсутствуют. Давление цереброспинальной жидкости и ее состав без существенных изменений. Общее состояние больных обычно значительно улучшается в течение первой и реже – второй недели после травмы.

Сотрясение мозга относят к наиболее легкой форме его диффузного поражения, при котором отсутствуют макроструктурные изменения. Компьютерная томография (КТ) у больных с сотрясением не обнаруживает травматических отклонений в состоянии вещества мозга (плотность серого и белого вещества остается в пределах нормы, соответственно 33–45 и 29–36 Н) и ликворосодержащих внутричерепных пространств. Патоморфологически при сотрясении мозга макроструктурная патология отсутствует. При световой микроскопии выявляются изменения на субклеточном и клеточном уровнях в виде перинуклеарного тигролиза, обводнения, эксцентричного положения ядер нейронов, элементов хроматолизиса, набухания нейрофибрилл. Электронная микроскопия обнаруживает повреждения клеточных мембран, митохондрий и других органелл. Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ) также выявляет при сотрясении мозга изменения в нейронах и их отростках.

Ушиб мозга отличается от сотрясения макроструктурными повреждениями мозгового вещества различной степени.

Ушиб головного мозга легкой степени

Ушиб головного мозга легкой степени отмечается у 10–15% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется выключением сознания после травмы до нескольких десятков минут. По его восстановлению типичны жалобы на головную боль, головокружение, тошноту и др. Наблюдается ретро-, кон-, антероградная амнезия. Рвота, иногда повторная. Жизненно важные функции обычно без выраженных нарушений. Могут встречаться умеренные брадикардия или тахикардия, иногда – артериальная гипертензия. Дыхание, а также температура тела без существенных отклонений. Неврологическая симптоматика обычно мягкая (клонический нистагм, легкая анизокория, признаки пирамидной недостаточности, менингеальные симптомы); регрессирует в течение 2–3 нед. При ушибе мозга легкой степени возможны переломы костей свода черепа и субарахноидальное кровоизлияние. При ушибе мозга легкой степени КТ в половине наблюдений выявляет в мозговом веществе ограниченную зону пониженной плотности (рис. 2), близкую по томоденситометрическим показателям к отеку головного мозга (от 18 до 28 Н). При этом возможны, как показали патологоанатомические исследования, точечные диапедезные кровоизлияния, для визуализации которых недостаточна разрешающая способность КТ. В другой половине наблюдений ушиб мозга легкой степени не сопровождается очевидными изменениями КТ-картины, что связано с ограничениями метода. Отек мозга при ушибе легкой степени может быть не только локальным, но и более распространенным.

Рис. 2. Ушиб головного мозга легкой степени. КТ. Аксиальный срез. Зона пониженной плотности в левой лобной доле с умеренным объемным эффектом.

Fig. 2. Mild cerebral contusion. CT. Axial slice. Low-density area in the left frontal lobe showing moderate volume effect.



Он проявляется умеренным объемным эффектом в виде сужения ликворных пространств. Эти изменения обнаруживаются уже в первые часы после травмы, обычно достигают максимума на 3-и сутки и исчезают через 2 нед, не оставляя гнездных следов. Локальный отек при ушибе легкой степени может быть также изоплотным, и тогда диагноз основывается на объемном эффекте, а также результатах динамического КТ-исследования.

Патоморфологически ушиб мозга легкой степени характеризуется участками локального отека вещества мозга, точечными диапедезными кровоизлияниями, ограниченными разрывами мелких пиальных сосудов.

Ушиб головного мозга средней степени

Ушиб головного мозга средней степени отмечается у 8–10% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется выключением сознания после травмы до нескольких десятков минут – нескольких часов. Выражена ретро-, кон- и антероградная амнезия. Головная боль нередко сильная. Может наблюдаться многократная рвота. Встречаются нарушения психики. Возможны преходящие расстройства жизненно важных функций: брадикардия или тахикардия, повышение артериального давления; тахипноэ без нарушения ритма дыхания и проходимости трахеобронхиального дерева; субфебрилитет. Часто выражены оболочечные признаки. Улавливаются стволовые симптомы: нистагм, диссоциация

Рис. 3. Ушиб головного мозга средней степени тяжести. КТ. Аксиальный срез. Высокоплотные включения, окруженные зоной пониженной плотности, в правой лобной доле.

Fig. 3. Moderate cerebral contusion. CT. Axial slice. High-density inclusions surrounded by the low-density area in the right frontal lobe.



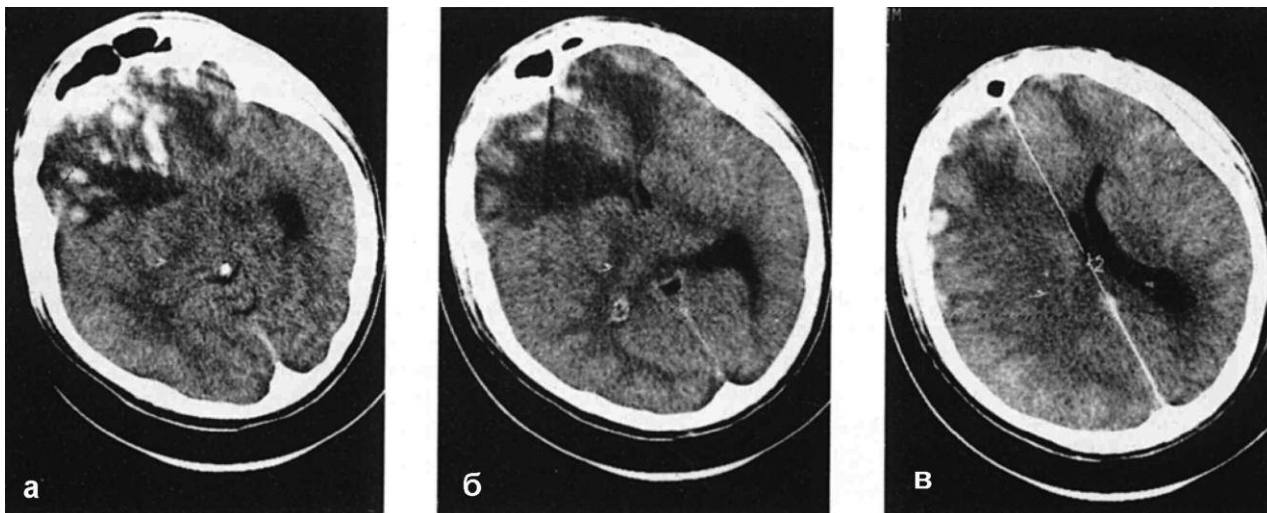
менингеальных симптомов по оси тела, двусторонние пирамидные знаки и др. Отчетливо проявляется очаговая симптоматика (определяемая локализацией ушиба мозга): зрачковые и глазодвигательные нарушения, парезы конечностей, расстройства чувствительности, речи и т.д. Эти гнездные знаки постепенно (в течение 3–5 нед) сглаживаются, но могут держаться и длительно. Давление цереброспинальной жидкости чаще повышено. При ушибе головного мозга средней степени нередко наблюдаются переломы костей свода и основания черепа, а также значительное субарахноидальное кровоизлияние.

При ушибе мозга средней степени КТ в большинстве наблюдений выявляет очаговые изменения в виде некомпактно расположенных в зоне пониженной плотности высокоплотных включений (рис. 3) либо – умеренного гомогенного повышения плотности на небольшой площади. Как показывают данные операций и вскрытий, указанные КТ-находки соответствуют небольшим кровоизлияниям в зоне ушиба или умеренному геморрагическому пропитыванию мозговой ткани без грубой ее деструкции. Динамическая КТ обнаруживает, что эти изменения подвергаются обратному развитию в процессе лечения. В части наблюдений при клинике ушиба мозга средней степени КТ выявляет очаги пониженной плотности (локальный отек) либо травматический субстрат убедительно не визуализируется.

Патоморфологически ушиб мозга средней степени характеризуется мелкоочаговыми кровоизлияниями, участками геморрагического пропитывания мозговой ткани с небольшими очажками размягчения при со-

Рис. 4. Ушиб головного мозга тяжелой степени. КТ. Аксиальные срезы: а – в базальных отделах лобных долей, больше справа, обширная патологическая зона с чередованием высокоплотных и низкоплотных участков; б – виден феномен дренирования перифокального отека в передние рога боковых желудочков; в – смещение желудочковой системы справа налево с элементами дислокационной гидроцефалии, в лобной доле справа субкортикально – небольшой очаг гомогенного повышения плотности.

Fig. 4. Severe cerebral contusion. CT. Axial slices: a – large abnormal area with alternating high-density and low-density sites in the basal regions of frontal lobes, mostly on the right, b – phenomenon of perifocal edema drainage into the anterior horns of lateral ventricles can be seen, c – right to left displacement of the ventricular system with signs of hydrocephalus secondary to dislocation, small homogenous high-density focus in the right frontal lobe subcortical area.



хранности конфигурации борозд извилин и связей с мягкими мозговыми оболочками.

Ушиб головного мозга тяжелой степени

Ушиб головного мозга тяжелой степени отмечается у 5–7% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется выключением сознания после травмы продолжительностью от нескольких часов до нескольких недель. Часто выражено двигательное возбуждение. Наблюдаются тяжелые угрожающие нарушения жизненно важных функций: брадикардия или тахикардия; артериальная гипертензия; нарушения частоты и ритма дыхания, которые могут сопровождаться нарушениями проходимости верхних дыхательных путей. Выражена гипертермия. Часто доминирует первично-стволовая неврологическая симптоматика (плавающие движения глазных яблок, парезы взора, тонический множественный нистагм, нарушения глотания, двусторонний мидриаз или миоз, дивергенция глаз по горизонтальной или вертикальной оси, меняющийся мышечный тонус, децеребрационная ригидность, угнетение или раздражение сухожильных рефлексов, рефлексов со слизистых и кожных покровов, двусторонние патологические стопные рефлексы и др.), которая в первые часы и дни после травмы затухает, выявляя очаговые полушарные симптомы. Могут выявляться парезы конечностей (вплоть до параличей), подкорковые нарушения мышечного тонуса, рефлексы орального автоматизма и т.д. Иногда отмечаются генерализованные или фокальные судорожные припадки. Общемозговые и в особенности очаговые симптомы регрессируют медленно; часты грубые остаточные явления, прежде всего со стороны двигательной и психической сферы. Ушиб головного мозга тяжелой степени обычно сопровождается переломами свода и основания черепа, а также массивным субарахноидальным кровоизлиянием.

При ушибах мозга тяжелой степени КТ часто выявляет очаговые изменения мозга в виде зоны неоднородного повышения плотности (рис. 4). При локальной томоденситометрии в них определяется чередование участков, имеющих повышенную – от 64 до 76 Н (плотность свежих свертков крови) и пониженную плотность – от 18 до 28 Н (плотность отеочной и/или размозженной ткани мозга). Как показывают данные операций и вскрытий, КТ отражает такую ситуацию в зоне ушиба, при которой объем мозгового детрита значительно превышает количество излившейся крови. В наиболее тяжелых случаях деструкция вещества мозга распространяется в глубину, достигая подкорковых ядер и желудочковой системы. Динамическая КТ выявляет постепенное уменьшение участков повышенной плотности на фоне их слияния и превращения в более гомогенную массу, которая может стать изоденсивной по отношению к окружающему отеочному веществу мозга на 14–20-е сутки. Объемный эффект патологического субстрата регрессирует медленнее, свидетельствуя о том, что в очаге ушиба остаются нерассосавшаяся размозженная ткань и свертки крови. Исчезновение объемного эффекта к 30–40-м суткам после травмы свидетельствует о рассасывании патологического субстрата с дальнейшим формированием на его месте атрофии.

Почти в половине наблюдений ушиба мозга тяжелой степени КТ выявляет значительные по размерам очаги интенсивного гомогенного повышения плотности в пределах от 65 до 76 Н (рис. 5, 6). Как показывают данные операций и вскрытий, томоденситометрические признаки таких ушибов указывают на наличие в зоне повреждения мозга смеси жидкой крови и ее свертков с детритом мозга, количество которого значительно уступает количеству излившейся крови. В динамике отмечается постепенное уменьшение на протяжении 4–5 нед размеров участка деструкции, его плотности и

Рис. 5. Ушиб головного мозга тяжелой степени. КТ. Аксиальные срезы: а, б – обширные очаги размозжения лобных долей в виде доминирования гиперденсивных участков; генерализованный отек головного мозга с аксиальным сдавлением боковых желудочков мозга.

Fig. 5. Severe cerebral contusion. CT. Axial slices: a, b – large foci of the frontal lobes' crush injury looking like dominating hyperdense areas; generalized cerebral edema with axial compression of lateral ventricles.

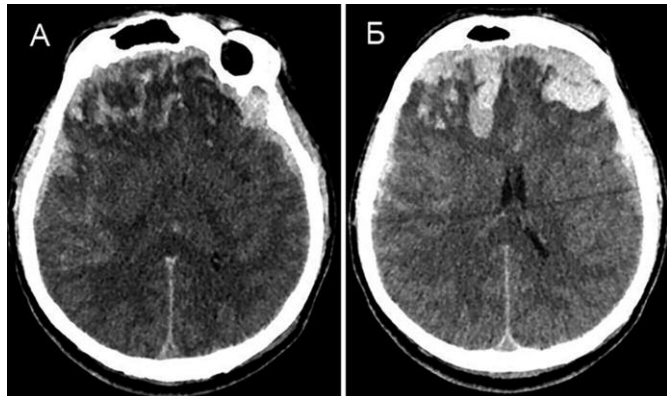


Рис. 6. Ушиб головного мозга тяжелой степени. КТ. Аксиальный срез. В височной доле справа – значительные по размерам высокоплотные очаги размозжения.

Fig. 6. Severe cerebral contusion. CT. Axial slice. Rather large high-density foci of crush injury in the right temporal lobe.



обусловленного им объемного эффекта. Для очагов размозжения характерна выраженность перифокального отека с формированием гиподенсивной дорожки к ближайшему отделу бокового желудочка, через которую осуществляется сброс жидкости с продуктами распада мозговой ткани и крови.

Патоморфологически ушиб мозга тяжелой степени характеризуется участками травматического разрушения мозговой ткани с образованием детрита, множественными геморрагиями (жидкая кровь и ее свертки) при утрате конфигурации борозд и извилин и разрыве связей с мягкими мозговыми оболочками.

Диффузное аксональное повреждение головного мозга

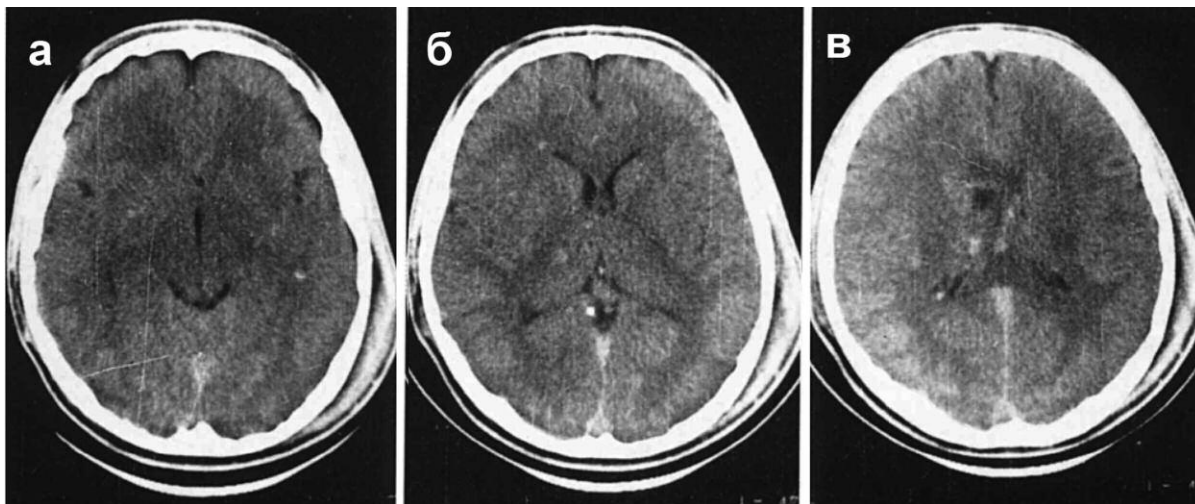
Диффузное аксональное повреждение характеризуется длительным коматозным состоянием с момента травмы [14–16]. Обычно выражены стволовые симптомы (парез рефлекторного взора вверх, разностояние глаз по вертикальной или горизонтальной оси, двустороннее угнетение или выпадение фотореакций зрачков, нарушение формулы или отсутствие окулоцефалического рефлекса и др.). Типичны познотонические реакции: кома сопровождается симметричной либо асимметричной децеребрацией или декортикацией как спонтанными, так и легко провоцируемыми болевыми (ноцицептивными) и другими раздражениями. При этом чрезвычайно вариабельны изменения мышечного тонуса, преимущественно в виде горметонии или диффузной гипотонии. Обнаруживаются пирамидно-экстрапирамидные парезы конечностей, включая асимметричные тетрапарезы. Часто наблюдаются грубые нарушения частоты и ритма дыхания. Ярко выступают вегетативные расстройства: артериальная гипертензия, гипертермия, гипергидроз, гиперсаливация и др.

Характерной особенностью клинического течения диффузного аксонального повреждения мозга (ДАП) является переход из длительной комы в стойкое или транзитное вегетативное состояние, о наступлении которого свидетельствует открывание глаз спонтанно либо в ответ на различные раздражения (при этом нет признаков слежения, фиксации взора или выполнения хотя бы элементарных инструкций). Вегетативное состояние при ДАП длится от нескольких суток до нескольких месяцев и отличается развертыванием нового класса неврологических признаков – симптомов функционального и/или анатомического разобщения больших полушарий и ствола мозга [17]. При отсутствии каких-либо проявлений функционирования первично грубо неповрежденной коры мозга растормаживаются подкорковые, орально-стволовые, каудально-стволовые и спинальные механизмы. Хаотичная и мозаичная автономизация их деятельности обуславливает появление необычных, разнообразных и динамичных глазодвигательных, зрачковых, оральных, бульбарных, пирамидных и экстрапирамидных феноменов.

Сегментарные стволовые рефлексы активизируются на всех уровнях. Восстанавливается живая реакция зрачков на свет. Хотя анизокория может сохраняться, но преобладает сужение зрачков с обеих сторон, нередко с изменчивым их спонтанным или – в ответ на световые раздражения – парадоксальным расширением. Глазодвигательные автоматизмы проявляются в виде медленно плавающих движений глазных яблок в горизонтальной и вертикальной плоскостях; дивергенция сопровождается меняющимся разностоянием глазных яблок по вертикали. Отмечаются спазмы взора (чаще вниз). Болевые и особенно позные раздражения иногда приводят к тоническому сведению глаз и появлению крупного конвергирующего нистагма.

Рис. 7. Диффузное аксональное повреждение головного мозга. КТ. Аксиальные срезы: а, б, в – увеличение объема мозга со сдавлением ликворосодержащих пространств; мелкоочаговые кровоизлияния в мозолистом теле, подкорковых образованиях.

Fig. 7. Diffuse axonal injury of the brain. CT. Axial slices: a, b, c – increased brain volume with compression of the cerebrospinal fluid-containing spaces; small foci of hemorrhage in the corpus callosum and subcortical structures.



Вызывание роговичных рефлексов, в том числе с помощью падающей капли, часто обуславливает появление различных патологических ответов – корнеомандибулярного рефлекса, оральных автоматизмов, генерализованных некоординированных движений конечностей и туловища. Характерен тризм. Часто выражены лицевые синкинезии – жевание, сосание, причмокивание, скрежет зубами, зажмуривание век, мигание. Наблюдаются зевательные и глотательные автоматизмы. При отсутствии фиксации взора порой проявляется мимика боли, плача.

На фоне пирамидно-экстрапирамидного синдрома с двусторонними изменениями мышечного тонуса и сухожильных рефлексов спонтанно или в ответ на различные раздражения, в том числе пассивную перемену положения тела, может разворачиваться гамма познотонических и некоординированных защитных реакций: приводящие тонические спазмы в конечностях, повороты корпуса, повороты и наклоны головы, пароксизмальное напряжение мышц передней брюшной стенки, тройное укорочение ног, крупноамплитудные движения и сложно-вычурные позы рук, двигательные стереотипии и тремор кистей и др. Формула инвертированных реакций многократно меняется у одного и того же больного в течение даже короткого промежутка времени. Среди бесконечного множества патологических рефлексов, обнаруживаемых при ДАП, могут встречаться и не описанные в литературе варианты (например, феномен двусторонней ирритации брюшных рефлексов на фоне тетрапареза с угнетением периостальных и сухожильных рефлексов и т.п.).

В клинике стойких вегетативных состояний вследствие ДАП проявляются, наряду с активизацией спинальных автоматизмов, и признаки полинейропатии спинномозгового и корешкового генеза (фибрилляции мускулатуры конечностей и туловища, гипотрофии мышц кисти, распространенные нейротрофические расстройства).

На описанном фоне при ДАП могут разворачиваться и пароксизмальные состояния сложной структуры с яркими вегетовисцеральными слагаемыми – тахикардией, тахипноэ, гипертермией, гиперемией и гипергидрозом лица и пр.

По мере выхода из вегетативного состояния неврологические симптомы разобщения сменяются преимущественно симптомами выпадения. Среди них доминирует экстрапирамидный синдром с выраженной скованностью, дискоординацией, брадикинезией, олигофазией, гипомимией, мелкими гиперкинезами, атактической походкой. Одновременно четко проявляются нарушения психики, среди которых часто характерны резко выраженная аспонтанность (с безразличием к окружающему, неопрятностью в постели, отсутствием любых побуждений к какой-либо деятельности), амнестическая спутанность, слабоумие и пр. Вместе с тем наблюдаются грубые аффективные расстройства в виде гневливости, агрессивности, раздражительности.

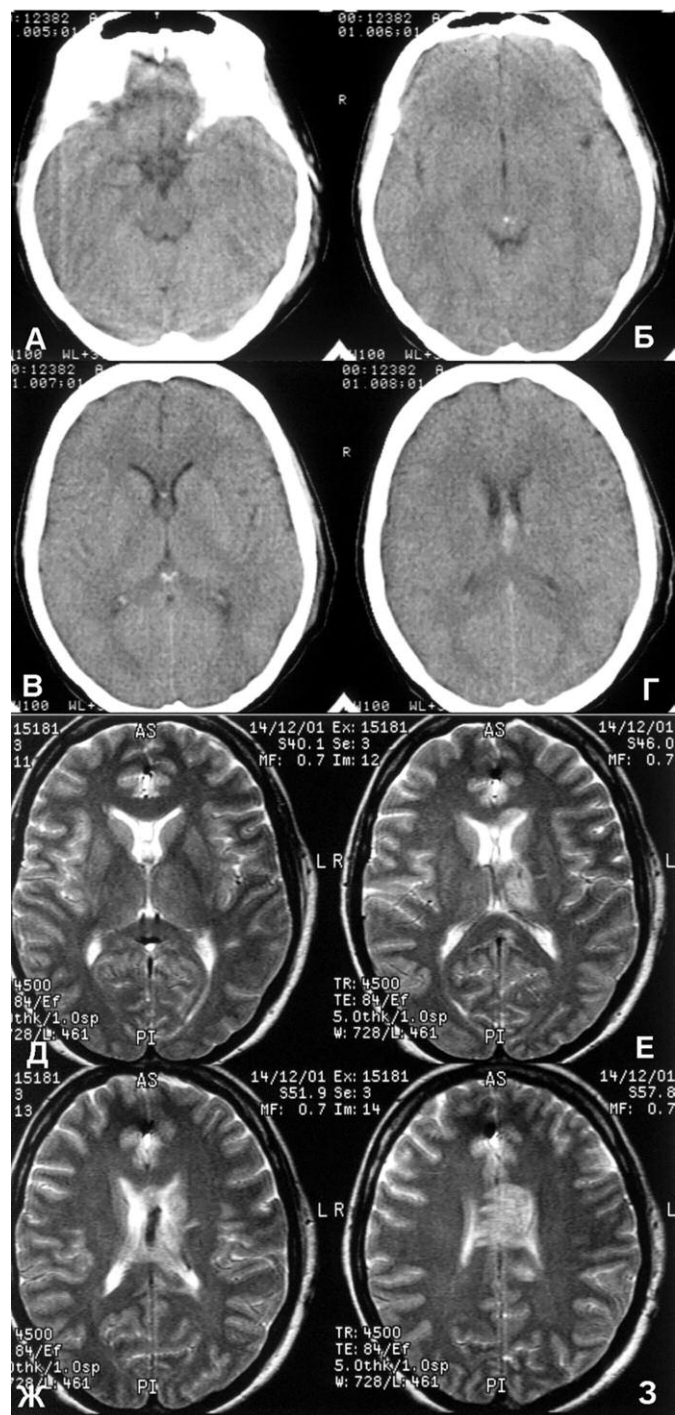
Описанная картина ДАП соответствует его тяжелой степени. Очевидно, что, подобно очаговым повреждениям, диффузные повреждения мозга, имея общую биомеханику, также могут быть разделены на несколько степеней по своей тяжести. Сотрясение головного мозга относится к наиболее легкой форме диффузных поражений.

При ДАП тяжелой степени глубокая или умеренная кома продолжается несколько суток в сопровождении грубых стволовых симптомов.

КТ-картина при ДАП характеризуется тем или иным увеличением объема мозга (вследствие его отека, набухания, гиперемии) со сдавлением боковых и III желудочка, субарахноидальных конвекситальных пространств, а также цистерн основания мозга. На этом фоне могут выявляться мелкоочаговые геморрагии в белом веществе полушарий мозга, мозолистом теле, а также в подкорковых и стволовых структурах (рис. 7). При развитии вегетативного состояния вследствие ДАП

Рис. 8. Сравнительные КТ- (А–Г) и МРТ-картины (Д–Ж) при диффузном аксональном повреждении головного мозга. Видны умеренное увеличение объема и кровоизлияния в области желудочковой системы, подкорковых образований слева и мозолистого тела.

Fig. 8. Comparison of CT (A–G) and MRI (E–H) features associated with diffuse axonal injury of the brain. Moderate volume increase and hemorrhage in the ventricular system area, subcortical structures on the left and the corpus callosum can be seen.



часто отмечается довольно характерная динамика КТ-данных. Спустя 2–4 нед после травмы мелкие очаги повышенной плотности (геморрагии) либо не визуализируются, либо становятся гиподенсивными, желудочковая система и субарахноидальные пространства рас-

правляются и становится отчетливой тенденция к диффузной атрофии мозга.

МРТ и различные ее модальности при ДАП обычно более информативна, чем КТ (рис. 8), четко визуализируя повреждения мозолистого тела, ствола, других образований [18]. Наиболее частая находка – разные по размерам гиперденсивные участки на границе серого и белого вещества, в паравентрикулярных зонах, мозолистом теле, стволе мозга. В дальнейшем интенсивность их изображения снижается. При мелких кровоизлияниях в местах поражения аксонов на томограммах по T1 могут обнаруживаться признаки наличия дериватов окисления гемоглобина, особенно четко они выявляются при использовании режима SWAN. Множественные участки понижения сигнала на томограммах по T2 и с использованием градиентного эха могут наблюдаться в течение многих лет после травмы. Диффузно-тензорная МРТ (трактография) в динамике показывает нарастающую атрофию проекционных и ассоциативных путей вследствие ДАП (рис. 9).

Патоморфологически диффузное аксональное повреждение характеризуется распространенными первичными и вторичными разрывами аксонов (с ретракционными шарами, скоплениями микроглии, выраженной реакцией астроглии) в семиовальном центре, подкорковых образованиях, мозолистом теле, стволе мозга, а также точечными мелкоочаговыми кровоизлияниями в этих же структурах.

Сдавление головного мозга

Сдавление отмечается у 3–5% пострадавших с ЧМТ. Характеризуется жизненно опасным нарастанием – через тот или иной промежуток времени после травмы либо непосредственно после нее – общемозговых (появление или углубление нарушений сознания, усиление головной боли, повторная рвота, психомоторное возбуждение и т.д.), очаговых (появление или углубление гемипареза, одностороннего мидриаза, фокальных эпилептических припадков и др.) и стволовых (появление или углубление брадикардии, повышение артериального давления, ограничение взора вверх, тоничный спонтанный нистагм, двусторонние патологические знаки и др.) симптомов.

В зависимости от фона (сотрясение, ушиб мозга различной степени), на котором развивается травматическое сдавление мозга, светлый промежуток может быть развернутым, стертым или вовсе отсутствует. Среди причин сдавления на первом месте стоят внутримозговые гематомы (эпидуральные, субдуральные, внутримозговые). Далее следуют вдавленные переломы костей черепа, очаги разможнения мозга с перифокальным отеком, субдуральные гигромы, пневмоцефалия.

Форма и распространенность *эпидуральной гематомы* зависят от анатомических взаимоотношений костей черепа и твердой мозговой оболочки в области ее локализации, источника кровотечения, сочетания с подбололочечными и внутримозговыми кровоизлияниями. Острая эпидуральная гематома при КТ-исследовании

Рис. 9. Диффузное аксональное повреждение тяжелой степени. МРТ на 3-и сутки после ЧМТ у разных пациентов: А – по T1 в аксиальной проекции видны мелкие геморрагические очаги в подушке зрительного бугра справа; очаги повреждения в области заднего бедра внутренней капсулы слева, таламуса справа (T2-FLAIR – Б и ДВИ – В); двусторонние очаги повреждения в области перехода мост-средний мозг, геморрагические очаги в задней половине мозолистого тела, в области форникса, режим T2 – FLAIR (Г, Д), SWAN (Е); снижение значений анизотропии в области заднего бедра внутренней капсулы и валика мозолистого тела на карте фракционной анизотропии (Ж); на 3D-изображениях (З) отмечается легкая асимметрия проекционных трактов; при трактографии определяется частичное укорочение и отсутствие части волокон мозолистого тела (И).

Fig. 9. Severe diffuse axonal injury. MRI performed on day 3 after TBI in different patients: A – axial view of T1-weighted image shows small foci of hemorrhage in the right pulvinar; focal lesions of the posterior limb of the internal capsule on the left, thalamus on the right (T2-FLAIR – B and DWI – C); bilateral lesions of the midbrain pontine junction, hemorrhagic foci in the corpus callosum posterior half, in the fornix, T2-FLAIR (D, E), SWAN (F); decrease in anisotropy of the posterior limb of the internal capsule and the splenium of the corpus callosum on the fractional anisotropy map (G); 3D images (H) show slightly asymmetrical projection tracts; tractography shows partial shortening and the lack of some fibers in the corpus callosum (I).

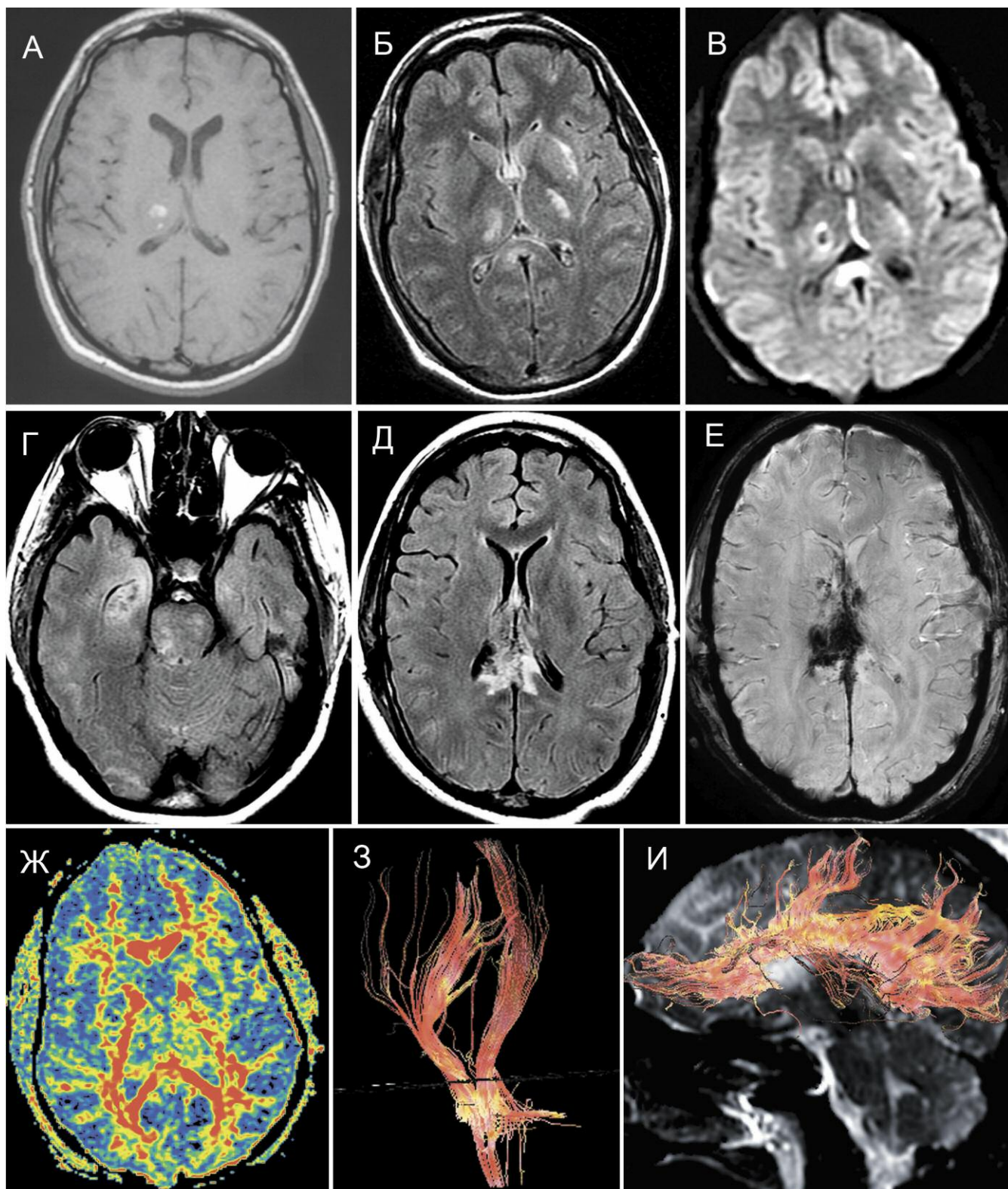


Рис. 10. Острая эпидуральная гематома. КТ. Аксиальный срез. В височной области слева к своду черепа примыкает «блюдцеобразная» зона повышенной плотности с четкими границами; распространенный отек головного мозга.
 Fig. 10. Acute epidural hematoma. CT. Axial slice. The saucer-shaped high-density area with clear margins is adjacent to the calvarium in the left temporal area; extensive cerebral edema.

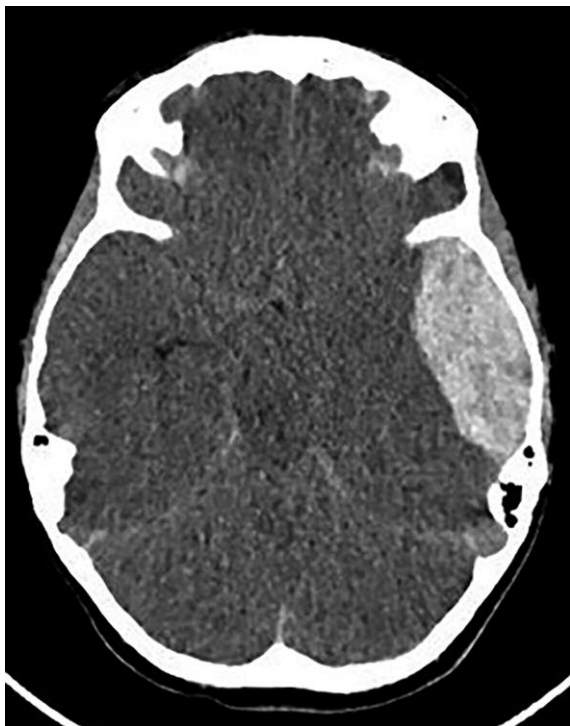


Рис. 11. Эпидуральная гематома задней черепной ямки. КТ. Аксиальный срез. К чешуе затылочной кости слева примыкает гомогенная гиподенсивная «линзообразная» зона с компрессией полушария мозжечка и IV желудочка.
 Fig. 11. Epidural hematoma of the posterior cranial fossa. CT. Axial slice. The homogenous hypodense lens-shaped area with compression of the cerebellar hemisphere and IV ventricle is adjacent to the scale of the left occipital bone.

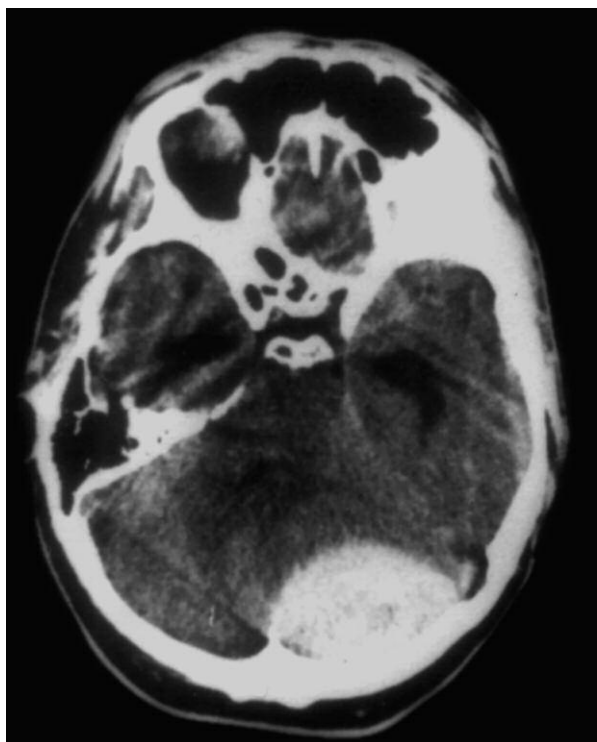


Рис. 12. КТ острой субдуральной гематомы правой лобно-теменно-височной области (черные стрелки). Грубая дислокация бокового желудочка влево (белая стрелка).
 Fig. 12. CT of acute subdural hematoma in the right fronto-tempo-parietal area (black arrows). Gross dislocation of the lateral ventricle to the left (white arrow).

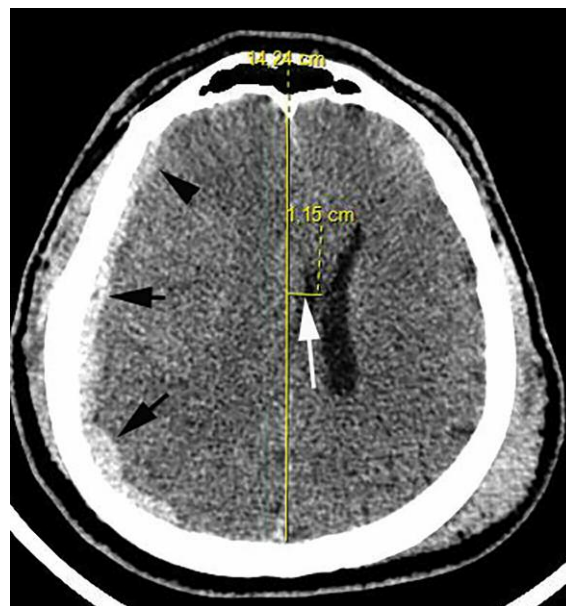
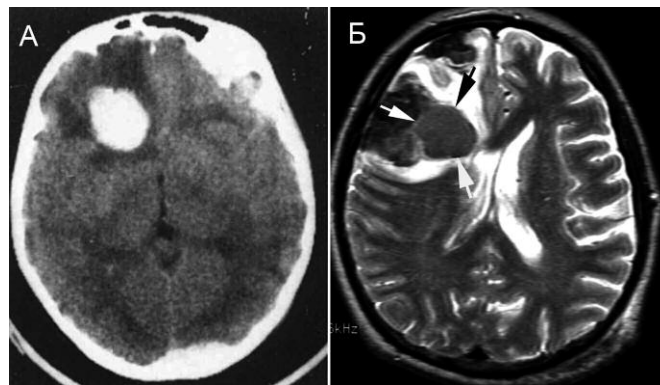


Рис. 13. Внутримозговая гематома в лобной доле справа: а – КТ. Аксиальный срез. Гомогенная зона округлой формы с ровными, четкими границами; б – острая внутримозговая гематома (стрелки) на МРТ в режиме T2. Визуализируются участки неоднородного снижения сигнала, обусловленные наличием деоксигемоглобина.
 Fig. 13. Intracerebral hematoma in the right frontal lobe. a – CT. Axial slice. Round-shaped homogenous area with smooth, clear margins; b – acute intracerebral hematoma (arrows), T2-weighted MRI. Areas of uneven signal loss due to the presence of deoxyhemoglobin can be seen.

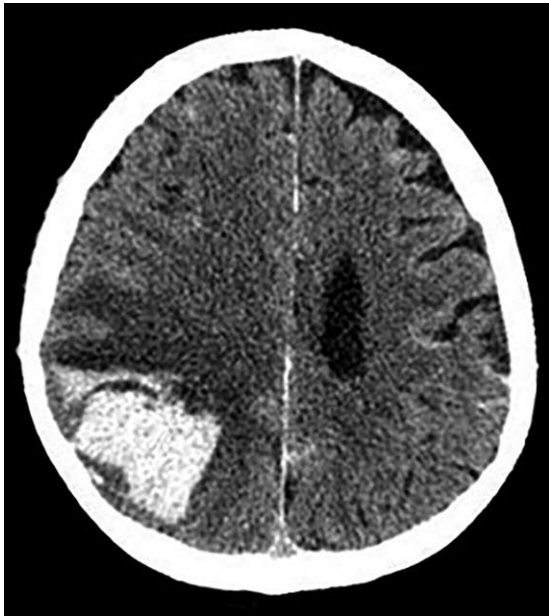


характеризуется двояковыпуклой, реже плосковыпуклой зоной повышенной плотности, примыкающей к своду черепа (рис. 10, 11). Она имеет ограниченный характер и, как правило, локализуется в пределах одной или двух долей. При наличии нескольких источников кровотечения гематома может распространяться на значительном протяжении и иметь серповидную форму.

Субдуральная гематома при КТ чаще характеризуется серповидной зоной измененной плотности (рис. 12), но может иметь плоско-выпуклую, двояковыпуклую или неправильную форму. Нередко субдуральные гематомы распространяются на все полушарие или большую его часть.

Рис. 14. Внутримозговая гематома в теменной и затылочной долях справа. КТ. Аксиальный срез. Неправильной формы распространённые участки высокой плотности с четкими границами.

Fig. 14. Intracerebral hematoma in the right parietal and occipital lobes. CT. Axial slice. Irregularly shaped extensive high-density areas with clear margins.



Внутримозговые гематомы на КТ выявляются в виде округлой (рис. 13) или неправильной формы (рис. 14) зоны гомогенного интенсивного повышения плотности с четко очерченными краями, особенно когда она формируется вследствие прямого повреждения сосуда.

Плотность кровоизлияния тесно связана с протеиновым компонентом гемоглобина и его концентрацией в крови. Коэффициент абсорбции крови с гематокритом 45% выше плотности мозгового вещества и составляет 56 Н.

Внутричерепные кровоизлияния у пострадавших с выраженной анемией могут иметь плотность, одинаковую с плотностью мозга. Для свертков крови характерна более высокая, чем для жидкой крови, плотность. Они четче дифференцируются от окружающих тканей. Это зависит от содержания в крови катионов с высоким атомным весом и прежде всего катиона Ca^{++} , концентрация которого значительно повышается при ее свертывании. Острые и подострые внутричерепные гематомы чаще имеют интенсивное гомогенное повышение плотности от 64 до 76 Н, состоя из свертков крови. Внутричерепные гематомы, содержащие свежую несвертывающуюся кровь, на КТ могут иметь одинаковую с мозгом или даже пониженную плотность, на фоне которой при эпидуральной гематоме порой выявляется оттеснение твердой мозговой оболочки.

По мере разжижения содержимого гематомы, распада пигментов крови происходит постепенное снижение рентгеновской плотности, затрудняющее диагностику кровоизлияний, особенно в тех случаях, когда КА измененной крови и окружающее мозговое вещество становятся одинаковыми (изоденсивные гематомы). Далее

Рис. 15. Острая пневмоцефалия. КТ. Аксиальный срез. Скопление воздуха в правой лобной доле, компримирующее передний рог гомолатерального бокового желудочка.

Fig. 15. Acute pneumocephalus. CT. Axial slice. Accumulation of air in the right frontal lobe compressing the anterior horn of the ipsilateral lateral ventricle.

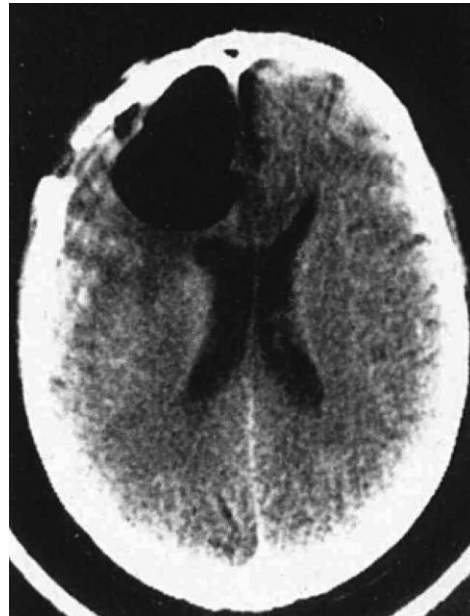
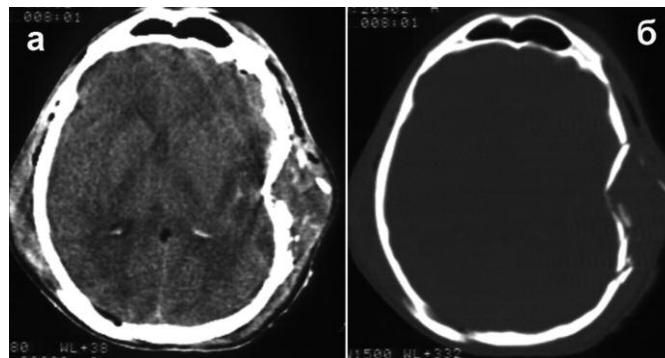


Рис. 16. Вдавленный перелом теменной и височной костей слева. КТ. Аксиальные срезы (а – мозговой режим; б – костный режим). Внедрение костных отломков в вещество мозга, формирование очага ушиба в зоне перелома.

Fig. 16. Depressed fracture of the left parietal and temporal bones. CT. Axial slices (a – brain window, b – bone window). Intrusion of bone fragments into brain matter, emergence of contusion focus in the fracture area.



следует фаза пониженной плотности, в период которой КА излившейся крови приближается к плотности цереброспинальной жидкости.

Острая напряженная пневмоцефалия (рис. 15) и вдавленные переломы свода черепа (рис. 16) обычно вызывают локальное сдавление головного мозга.

Внедрение в клиническую практику КТ и МРТ открывает принципиально новые возможности в изучении механизмов дислокационных процессов при травматическом сдавлении мозга. КТ и МРТ позволяют не только определить локализацию, характер и объем патологического субстрата, но и судить (благодаря своей высокой разрешающей способности) о динамике изменений желудочковой системы и цистернальных пространств.

С помощью динамических КТ-исследований установлено, что различные этапы тенториального и затылочного вклинений имеют характерные признаки и, независимо от конкретной причины сдавления мозга, соответствуют определенной фазе клинического течения травматического процесса [19, 20].

В фазе клинической субкомпенсации, характеризующейся удовлетворительным общим состоянием больного, ясным сознанием, отсутствием дислокационной симптоматики, на КТ отмечается нормальное состояние желудочковой системы, цистерн основания мозга или лишь первые признаки их начальной деформации, включая сужение просвета охватывающей цистерны до 2 мм (норма не менее 3–4 мм), а также появление выпячивания в полости супраселлярной цистерны, обусловливаемое смещением крючка гиппокампа.

В фазе умеренной клинической декомпенсации, характеризующейся признаками выраженной внутричерепной гипертензии, нарастанием или появлением очаговых симптомов выпадения или раздражения, начинает развиваться дислокационная симптоматика. На КТ отмечается умеренное сужение желудочковой системы и подбололочных пространств. При оболочечных гематомах и очагах размозжения смещение срединных структур часто превышает 6–7 мм и определяются первые признаки дислокационной гидроцефалии. Этому соответствует углубление общемозговой и стволовой симптоматики с приближением ее к границам фазы грубой клинической декомпенсации. Наблюдается более выраженное смещение крючка гиппокампа в супраселлярную цистерну.

В зависимости от того, с какой стороны и в какую часть охватывающей цистерны (переднюю или заднюю) происходит внедрение гиппокампа, меняется направление ротации ствола мозга. Происходит либо сближение латерального отдела охватывающей цистерны с III желудочком на стороне сдавления мозга при расхождении их на противоположной стороне, либо сближение латерального отдела охватывающей цистерны с III желудочком на противоположной сдавлению мозга стороне и расхождение их на стороне сдавления. Необходимо подчеркнуть возможность обратного развития возникших деформаций желудочковой системы и подбололочных пространств в ответ на интенсивную противоотечную терапию или оперативное вмешательство.

В фазе грубой декомпенсации на фоне глубокого оглушения, сопора или комы проявляется грубая стволовая дислокационная симптоматика с нарушениями жизненно важных функций. При дальнейшем нарастании внутричерепной гипертензии смещенная под намет часть извилины гиппокампа внедряется субтенториально, отдавливая мост мозга вниз и в противоположную сторону. Если такое смещение сопровождается давлением мозга на намет мозжечка, мост приближается к спинке турецкого седла и скату черепа, а миндалины мозжечка дислоцируются вниз, вызывая сдавление

ствола мозга в большом затылочном отверстии. В самой последней стадии тенториального вклинения возникает столь грубая деформация охватывающей цистерны, что она на КТ не визуализируется из-за заполнения ее полости смещенными образованиями мозга. На КТ не выявляется (или представляется грубо деформированной) и супраселлярная цистерна, просвет которой тампонируется каудально смещенными гипоталамусом, крючком гиппокампа, прямыми извилинами лобной доли.

Сдавление водопровода мозга в результате нисходящего тенториального вклинения приводит к нарушениям ликвороциркуляции и развитию дислокационной гидроцефалии при выраженном смещении желудочковой системы. Затруднения ликвороциркуляции при дислокационной гидроцефалии усугубляются перегибом водопровода мозга и каудального отдела III желудочка.

Описанные деформации желудочковой системы и подбололочных пространств характерны для боковой дислокации мозга. При двусторонней либо срединной локализации объемных травматических субстратов, а также при генерализованном отеке или гиперемии с диффузным увеличением объема мозга нередко отмечается аксиальное смещение с деформацией ствола в каудальном направлении. На КТ этому соответствует резкое симметричное сужение желудочковой системы и цистернальных пространств вплоть до полного их исчезновения.

Патоморфологически сдавление мозга характеризуется объемным скоплением жидкой и/или свернувшейся крови (над- или подбололочным, внутримозговым или внутрижелудочковым), либо ликвора (субдуральным), либо детрита в смеси с кровью (внутри-мозговым), либо воздуха (подбололочным), вызывающим местную и общую компрессию вещества мозга со смещением срединных структур, деформацией и сжатием вместилищ ликвора, дислокацией и ущемлением ствола.

Сдавление головы

Сдавление головы – особый вид травмы, возникающей в результате последовательного воздействия динамической (кратковременной) и статической (длительной) механической нагрузки, морфологически характеризующейся повреждениями (в том числе длительным сдавлением) мягких покровов головы, черепа и мозга, клинически – наложением и взаимным отягощением общеорганизменной, общемозговой, церебральной и внецеребральной очаговой симптоматики [21]. Применительно к приведенному определению более точным является термин «длительное сдавление головы» – ДСГ (минуты, часы, сутки) в отличие от менее значимого кратковременного сдавления головы (секунды).

ДСГ встречается у пострадавших вследствие землетрясений, взрывов и обвалов в шахтах, рудниках и т.д. Биомеханику ДСГ можно представить как удар-сдавление. Тяжелый предмет или предметы (обломки руша-

щихся зданий, крепежные балки, порода и др.), падая на пострадавшего, сначала наносят удар, потом уже придавливают голову к полу или другим предметам. При падении с определенной высоты травмирующий предмет обладает кинетической энергией, которую при ударе передает мягким покровам, костям черепа, головному мозгу, осуществляя динамическую кратковременную нагрузку на голову больного, вследствие чего возникает ЧМТ. Если предмет имеет достаточную массу, то продолжает воздействие – создает статическую нагрузку на ткани головы, величина которой зависит от массы предмета. Воздействие механической нагрузки при ДСГ на головной мозг реализуется следующими путями: за счет динамической нагрузки возникают сотрясение, ушибы мозга различной степени, за счет статической нагрузки происходит опосредованное (через мягкие ткани и кости черепа) повреждение мозга. Последний путь воздействия особенно значим у детей, кости черепа которых эластичны.

Длительное сдавление головы приводит к резкому и стойкому повышению внутричерепного давления, что, естественно, усугубляет патологические изменения в мозгу. В более поздние сроки после травмы, когда развиваются дистрофические изменения покровов головы и обширные некрозы, образуются дополнительные пути патологического воздействия на мозг: интоксикация продуктами распада тканей и широкие ворота для инфекции. Важно отметить, что если даже в остром периоде ДСГ у пострадавшего была закрытая ЧМТ, то в более поздние сроки вследствие некроза мягких тканей головы она переходит в открытую. Происходит также выключение из венозной сети головы части диплоических и эмиссарных вен, приводящее к значительному уменьшению оттока интракраниальной крови через систему наружной яремной вены, что, в свою очередь, существенно влияет (вследствие стаза, гиперемии и др.) на патологические сдвиги в травмированном мозге.

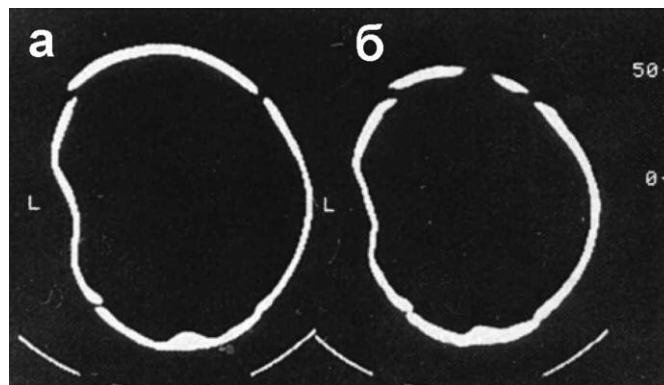
У пострадавших с обширными одно- и двусторонними вдавленными переломами костей свода черепа, после регресса отека мягких покровов головы наблюдаются характерные изменения формы головы. Деформация головы усугубляется затем формированием плоских рубцов с отсутствием волосяного покрова. Деформацию головы можно считать патогномоничным симптомом для ДСГ, которая в зависимости от величины (площади), локализации вдавленных переломов и изменений мягких покровов головы имеет разную выраженность.

Синдром длительного сдавления (СДС) покровов головы является важной составной частью ДСГ. Отек мягких тканей головы, который наблюдается у всех пострадавших, патогномоничен для ДСГ.

Поле высвобождения головы от сдавления (декомпрессии) в течение небольшого промежутка времени (десятки минут – часы) появляется нарастающий отек мягких тканей, достигающий своего апогея на 2–3-е сутки после декомпрессии.

Рис. 17. Длительное сдавление головы у ребенка одного года. КТ. Аксиальные срезы: костный режим, а, б – множественные переломы костей свода со вдавлением теменной и височной костей слева.

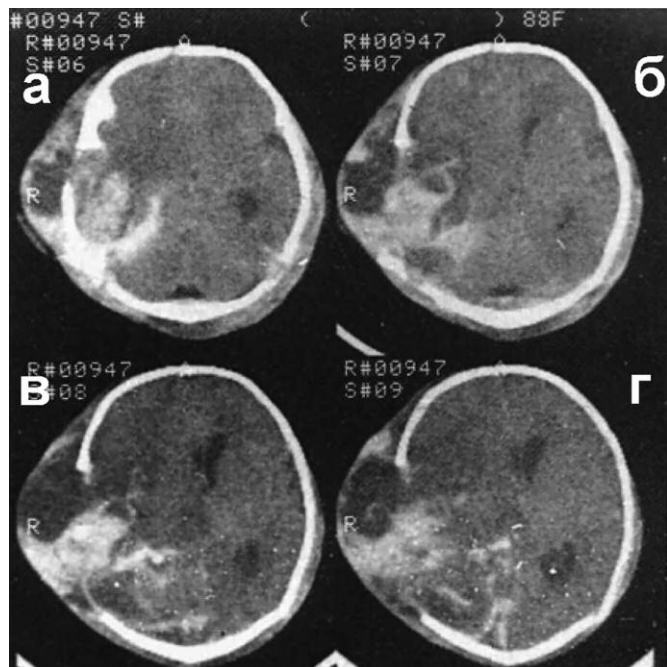
Fig. 17. Prolonged compression of the head in a 1-year-old child. CT. Axial slices: bone window, a, b – multiple cranial vault fractures with depression of the left parietal and temporal bones.



Выделено три степени тяжести СДС покровов головы: легкая – время сдавления от 30 мин до 5 ч – характеризуется умеренным контрлатеральным отеком мягких тканей головы с незначительной интоксикацией и последующим полным восстановлением трофики; среднетяжелая – время сдавления от 2 до 48 ч – характеризуется выраженным (с распространением на близлежащие участки) отеком мягких тканей головы с последующими умеренными трофическими нарушениями и интоксикационным синдромом; тяжелая – время сдавления от 24 до 58 ч и более – характеризуется резким тотальным отеком головы с последующим некрозом всех слоев мягких тканей и выраженной интоксикацией. Перекрытие временных границ при разных степенях СДС покровов головы объясняется разной массой давящего предмета.

Резорбция в общее кровяное русло продуктов распада сдавленных тканей головы приводит к возникновению характерного для больных с ДСГ комплекса общеорганизменно-интоксикационных симптомов, интенсивность которых зависит от тяжести СДС покровов головы, а также взаимного отягощения СДС и ЧМТ (нарушение сознания более глубокое и длительное, часто не соответствует тяжести ЧМТ и имеет ундулирующий характер; затруднение и нарушение ритма дыхания; высокая – до 39–40°C, часто гектическая температура; выраженная общая слабость; многократная рвота и тошнота; диспептические явления и др.). Манифестация общеорганизменно-интоксикационного симптомокомплекса при ДСГ начинается после освобождения из-под сдавления – декомпрессии головы, достигает своего апогея с пиком интенсивности трофических изменений покровов головы и угасает вместе с разрешением отека (при легкой степени – на 9–11-е сутки, при средней – на 12–14-е сутки, при тяжелой степени – на 15-е сутки и более) и образованием демаркационной линии на границе некротических тканей головы (при тяжелой степени с длительным сдавлением мягких тканей).

Рис. 18. Длительное сдавление головы. КТ. Аксиальные срезы, а-г – отек мягких тканей, перелом теменной и височной костей справа со смещением кнаружи, очаги ушиба мозга, гематомы: подпапневротическая, эпидуральная, субдуральная, внутримозговая.
Fig. 18. Prolonged compression of the head. CT. Axial slices, a, b, c, d – soft tissue edema, fracture of the right parietal and temporal bones with outward displacement, cerebral contusion foci, hematomas: subgaleal, epidural, subdural, intracerebral.



Клиническая симптоматика ДСГ находится в прямой зависимости от превалирования одного из двух обязательных слагаемых длительного сдавления головы – по-

вреждения покровов головы или ЧМТ, направления сдавления головы – фронтального или латерального. Разнообразие клинической картины и вариабельность течения травматической болезни у пострадавших с длительным сдавлением головы определяются вариантами сочетания СДС покровов головы (три степени тяжести) и ЧМТ (все формы и степени тяжести повреждения головного мозга).

В распознавании повреждений костей черепа при ДСГ существенна роль краниографии. Однако основным методом диагностики следует признать КТ. С ее помощью можно одновременно объективизировать и оценить состояние мягких тканей (распространенность отека, подпапневротические гематомы и т.п.), костей черепа (одно-, двусторонние или множественные переломы, линейные, вдавленные и т.д.; рис. 17), характер повреждений мозга (очаги ушиба, разможжения, инородные тела, отек-набухание, сдавление мозга; рис. 18).

Заключение

Итак, основным отличием современной клинической классификации острой ЧМТ является опора ее на морфологические субстраты повреждения полушарных, подкорковых и стволовых структур с возможностью их неинвазивного прижизненного обнаружения и прослеживания динамики. Диагностическая точность определяет характер лечения пострадавших и прогнозирования исходов в условиях адекватного сравнения травматической патологии головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Быстрова В.А., Овчаров В.К. Номенклатура и классификация болезней. В кн: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия. Т. 17. 1981. С. 165–179.
Bystrova VA, Ovcharov VK. Nomenclature and classification of diseases. In the book: The Great Medical Encyclopedia. 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia. Vol. 17. 1981. pp. 165–179 (in Russian).
- Классификация черепно-мозговой травмы. Сборник научных трудов НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1992.
Classification of traumatic brain injuries. Collection of scientific papers of the N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery. Edited by A.N. Konovalov, L.B. Lichterman, A.A. Potapov, Moscow, 1992 (in Russian).
- Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. Т. 1, М., 1998.
Clinical guidelines for traumatic brain injury. Edited by A.N. Konovalov, L.B. Lichterman, A.A. Potapov. Vol. 1. Moscow, 1998 (in Russian).
- Коновалов А.Н., Самоткин Б.А., Васин Н.Я. и др. Классификация нарушений сознания при черепно-мозговой травме. Вопросы нейрохирургии. 1982; (4): 3–6.
Konovalov AN, Samotokin BA, Vasin NYa et al. Classification of disorders of consciousness in traumatic brain injury. Questions of neurosurgery. 1982; (4): 3–6 (in Russian).
- Коновалов А.Н., Самоткин Б.А., Васин Н.Я. и др. К единой междисциплинарной классификации черепно-мозговой травмы. Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 1985; (5): 651–8.
Konovalov AN, Samotokin BA, Vasin NYa et al. Towards a unified interdisciplinary classification of traumatic brain injury. Neuropathology and psychiatry named after S.S. Korsakov. 1985; (5): 651–8 (in Russian).
- Maas AIR, Van der Brink W.A. Classifications of head injury. E J Anaesthesiology 1988; 15 (Suppl. 17): 35.
- Saatman KE, Duhaima AC, Bullock R et al. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. J Neurotrauma 2008; 25 (7): 719–38.
- Лихтерман Л.Б., Доброхотова Т.А., Касумова С.Ю. и др. Клиническая классификация последствий черепно-мозговой травмы. Методические рекомендации. М., 1991.
Lichterman LB, Dobrokhotova TA, Kasumova SYu et al. Clinical classification of the consequences of traumatic brain injury. Methodological recommendations. Moscow, 1991 (in Russian).
- Cooper PR. Head Injury. 2-nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987.
- Greenberg S. Handbook of Neurosurgery. Fifth edition. Thieme, N.Y., 2001.
- Коновалов А.Н., Васин Н.Я., Лихтерман Л.Б. и др. Клиническая классификация и построение диагноза черепно-мозговой травмы. Методические указания. М., 1986.
Konovalov AN, Vasin NYa, Lichterman LB et al. Clinical classification and diagnosis of traumatic brain injury. Methodical instructions. Moscow, 1986 (in Russian).
- Konovalov AN, Likhterman LB, Potapov AA. I Traumi cranio-encefalici classificazione e clinica, Arcadia, Modena (Italy), 1995.
- Konovalov AN, Vasin NJa, Likhterman LB et al. Klassifikation des Schader-Hirn-Traumata (SHT) in der UdSSR. Zent Bl Neurochir 1986; 47: 17–20.
- Glossary of Neurotraumatology. Edited by E.S. Gurdjian et al. Acta Neurochirurgica (Wien), Suppl. 125: 1979.
- Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Касумова С.Ю., Чобулов А. Симптомы разобщения больших полушарий и ствола мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 1990; (6): 77–81.

- Lichterman LB, Potapov AA, Kasumova SYu, Chobulov A. Symptoms of separation of the cerebral hemispheres and the brain stem in severe traumatic brain injury. *Neuropathology and psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1990; (6): 77–81 (in Russian).
16. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Касумова С.Ю. и др. Диффузные аксональные повреждения головного мозга (клиника, диагностика, исходы). *Вопросы нейрохирургии*. 1990; (2): 3–7.
Potapov AA, Lichterman LB, Kasumova SYu et al. Diffuse axonal brain injuries (clinic, diagnosis, outcomes). *Questions of neurosurgery*. 1990; (2): 3–7 (in Russian).
17. Muller G. Classification of head injuries. In: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds). *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 23: Injuries of the Brain and Skull, Part 1*. Amsterdam, Noth-Holland Publishing Co. 1976; p. 1–22.
18. Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer; 2014. DOI: 10.1007/978-3-319-04355-5
19. Кузьменко В.А., Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Компьютерная томография в диагностике дислокационных синдромов при черепно-мозговой травме. *Вопросы нейрохирургии*. 1998; (3): 11–5.
Kuzmenko VA, Lichterman LB, Kornienko VN, Potapov AA. Computed tomography in the diagnosis of dislocation syndromes in traumatic brain injury. *Questions of neurosurgery*. 1998; (3): 11–5 (in Russian).
20. Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Потапов А.А. и др. Черепно-мозговая травма: Прогноз течения и исходов. М.: Книга ЛТД, 1993.
Lichterman LB, Kornienko VN, Potapov AA et al. *Traumatic brain injury: Prognosis of course and outcomes*. Moscow: Book LTD, 1993 (in Russian).
21. Потапов А.А., Костянян В.Ж., Лихтерман Л.Б. Длительное сдавление головы (биомеханика, клиника, диагностика, лечение). *Вопросы нейрохирургии*. 1992; (2–3): 5–12.
Potapov AA, Kostanyan VZh, Lichterman LB. Prolonged compression of the head (biomechanics, clinic, diagnosis, treatment). *Questions of neurosurgery*. 1992; (2–3): 5–12 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отд-ния им. акад. А.А. Потапова ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Кравчук Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., нейрохирург, зав. 9-м нейрохирургическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3112-8256

Охлопков Владимир Александрович – канд. мед. наук, доц., нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отд-ния им. акад. А.А. Потапова ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8911-2372

Поступила в редакцию: 27.11.2023

Поступила после рецензирования: 29.11.2023

Принята к публикации: 30.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid B. Likhterman – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Alexander D. Kravchuk – Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-3112-8256

Vladimir A. Okhlopkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8911-2372

Received: 27.11.2023

Revised: 29.11.2023

Accepted: 30.11.2023



Микробный пейзаж пролежней у больных с тяжелыми травмами центральной нервной системы

Л.И. Бубман¹, С.В. Тополянская^{1,2}✉, К.А. Лыткина¹, Г.Г. Мелконян^{1,3}, Е.В. Кожевникова¹, М.А. Гладких¹, С.А. Рачина², Л.И. Дворецкий²

¹ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉sshekshina@yahoo.com

Аннотация

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости пролежней и структуру бактериальных возбудителей у молодых больных, перенесших тяжелую травму головного или спинного мозга.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 69 больных, перенесших тяжелую травму головного или спинного мозга в сроки от 3 до 9 мес до поступления в стационар. Во время пребывания в стационаре регулярно проводилось микробиологическое исследование биоптатов, полученных при хирургической обработке пролежней.

Результаты. Все участники исследования были мужчинами. Возраст включенных в исследование больных варьировал от 19 до 52 лет, в среднем составляя 31,4±7,8 года. Пролежни наблюдались у 37 из 69 пациентов (53,6%). Исходно при микробиологическом исследовании наиболее часто выявлялись *Pseudomonas aeruginosa* – 13 больных (35,1%), *Staphylococcus aureus* – 11 (29,7%), *Enterococcus faecalis* – 7 (18,9%), *Proteus mirabilis* – 5 (13,5%), *Klebsiella pneumoniae* – 4 (10,8%), *Acinetobacter baumannii* – 1 (2,7%). Всего 62,2% больных для лечения инфицированных пролежней назначалась антибактериальная терапия, у 37,8% антибактериальная терапия не проводилась или антибиотики назначались только с целью периоперационной антибиотикотерапии (при проведении пластического закрытия). Наряду с традиционной терапией 20 (54%) больным, после некрэктоми, была наложена вакуум-ассистированная повязка, от 1 до 7 сеансов, продолжительностью от 3 до 7 дней. На фоне проводимой терапии в 21 случае удалось достигнуть полной элиминации микроорганизмов, особенно при инфицировании *P. aeruginosa*. Во время стационарного лечения лишь у двух больных оставалась та же микрофлора в пролежнях (*S. aureus*), у других пациентов зарегистрирована суперинфекция. У 15 больных наблюдалось присоединение *Enterococcus spp.* (у 1 – экстремально резистентные штаммы, у 1 – полирезистентные). У 10 пациентов зарегистрировано инфицирование *K. pneumoniae* (у 3 – экстремально резистентные штаммы, у 4 – полирезистентные, у 1 – панрезистентные), у 9 – *Proteus spp.* (у 6 – экстремально резистентные штаммы, у 1 – панрезистентные, у 1 – полирезистентные), у 6 – *S. aureus* (у 4 – полирезистентные штаммы), у 3 – *Escherichia coli* (чувствительные штаммы), у 3 – *A. baumannii* (у 2 – панрезистентные штаммы, у 1 – полирезистентные). В ходе стационарного лечения аутодермопластика проведена у 14 (37,8%) больных, в 13 из этих случаев – успешно.

Заключение. Результаты пилотного исследования свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии антибактериальными препаратами в сочетании с вакуум-ассистированной повязкой у молодых больных с инфицированными пролежнями, обусловленными тяжелыми травмами центральной нервной системы.

Ключевые слова: пролежни, молодые, инфицирование, резистентность, вакуум-ассистированные повязки, антибактериальные препараты.

Для цитирования: Бубман Л.И., Тополянская С.В., Лыткина К.А. и др. Микробный пейзаж пролежней у больных с тяжелыми травмами центральной нервной системы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 51–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00341

Microbial landscape of pressure ulcers in patients with severe injuries of the central nervous system

Leonid I. Bubman¹, Svetlana V. Topolyanskaya^{1,2}✉, Karine A. Lytkina¹, Georgiy G. Melkonyan^{1,3}, Elena V. Kozhevnikova¹, Marina A. Gladkikh¹, Svetlana A. Rachina², Leonid I. Dvoretzky²

¹War Veterans Hospital No3, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉sshekshina@yahoo.com

Abstract

Research goal. To investigate the incidence of pressure ulcers and the structure of bacterial pathogens in young patients who have suffered severe trauma to the brain or spinal cord.

Materials and methods. The prospective observational study included 69 patients who had suffered a severe brain or spinal cord injury within 3 to 9 months prior to admission to the hospital. During the stay in the hospital, a microbiological study of biopsy specimens obtained during the surgical treatment of pressure ulcers was regularly carried out.

Results. All study participants were male. The age of the patients included in the study ranged from 19 to 52 years, mean – 31.4±7.8 years. Pressure ulcers were observed in 37 of 69 patients (53.6%). Initially, microbiological examination most often revealed *Pseudomonas aeruginosa* – 13 patients (35.1%), *Staphylococcus aureus* – 11 (29.7%), *Enterococcus faecalis* – 7 (18.9%), *Proteus mirabilis* – 5 (13.5%), *Klebsiella pneumoniae* – in 4 (10.8%), *Acinetobacter baumannii* – in 1 (2.7%). In total, 62.2% of patients were prescribed antibiotic therapy for the treatment of infected pressure ulcers, 37.8% did not receive antibiotic therapy or antibiotics were prescribed only for the purpose of perioperative antibiotic therapy (during plastic closure). Along with traditional therapy, 20 patients (54%), after necrectomy, were given a vacuum-assisted dressing, from 1 to 7 sessions, lasting from 3 to 7 days. Against the background of the therapy, in 21 cases it was possible to achieve complete elimination of microorganisms, especially

when infected with *P. aeruginosa*. During inpatient treatment, only two patients had the same microflora in pressure ulcers (*S. aureus*), other patients registered superinfection. In 15 patients accession of *Enterococcus spp.* was observed (1 has extremely resistant strains, 1 has polyresistant strains). In 10 patients, infection with *K. pneumoniae* was registered (in 3, extremely resistant strains, in 4, polyresistant, in 1, pan-resistant), in 9 – *Proteus spp.* (in 6 – extremely resistant strains, in 1 – pan-resistant, in 1 – multi-resistant), in 6 – *S. aureus* (in 4 – multi-resistant strains), in 3 – *Escherichia coli* (susceptible strains), in 3 – *A. baumannii* (in 2 – pan-resistant strains, in 1 – multi-resistant strains). During inpatient treatment, autodermaplasty was performed in 14 patients (37.8%), in 13 of these cases it was successful.

Conclusion. The results of a pilot study indicate the effectiveness of combination therapy with antibacterial drugs and VAC-therapy in young patients with infected pressure ulcers caused by severe injuries of the central nervous system.

Key words: pressure ulcers, young, infection, resistance, vacuum-assisted-therapy, antibacterial drugs.

For citation: Bubman L.I., Topolyanskaya S.V., Lytkina K.A. et al. Microbial landscape of pressure ulcers in patients with severe injuries of the central nervous system. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 51–59 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00341

Введение

Пролежни – одна из немаловажных проблем здравоохранения, оказывающая значительное влияние как на самого больного и его близких, так и на систему оказания медицинской помощи в целом [1, 2]. Пролежни имеют серьезные последствия и существенно влияют на психологическое, физическое, социальное благополучие и качество жизни пациентов, приводят к повторным госпитализациям и удлинению сроков стационарного лечения, увеличению риска внутрибольничной инфекции, множественным операциям, тяжелым осложнениям, инвалидности и ранней смертности [1–3]. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний в США, около 2,5 млн человек ежегодно страдают от пролежней и примерно 60 тыс. больных умирают [3]. Пролежни возлагают значительное бремя расходов на системы здравоохранения [3]. Так, экономические затраты, связанные с лечением пролежней в США, составляют от 6 до 15 млрд долларов в год [1].

Пролежни представляют собой локальные области повреждения кожи и прилегающих структур, возникающие в результате постоянного давления и сдвига; при этом внешняя механическая нагрузка вызывает осевое давление и напряжение сдвига, которое, в свою очередь, приводит к глубокой деформации тканей и некрозу, а также порождает поверхностное трение рогового слоя кожи, нарушая барьерную функцию [1, 4]. Пролежни обычно возникают на костных выступах, где давление и деформация тканей максимальны, поэтому они наиболее часто образуются на ягодицах, в крестцово-копчиковой и вертельной области, а также на затылке и пятках [1, 4].

Этиология пролежней является многофакторной и не ограничивается только следствием самого давления. Факторы риска возникновения пролежней включают в себя ограничение подвижности, мальнутрицию, снижение капиллярной перфузии, вегетативную дисрегуляцию и гипотензию, повышенную влажность кожи и сопутствующие заболевания [3, 5]. К группам высокого риска по возникновению пролежней относятся пациенты, перенесшие травмы спинного (СГ) и головного мозга (ГМ), а также пожилые люди [4]. Пациенты с черепно-мозговыми травмами и повреждением СМ подвержены риску развития пролежней в связи с гемодинамическими и метаболическими изменениями, неподвижностью, нарушениями чувствительности, потерей контроля над мочевым пузырем и кишечником, неадекват-

ным питанием и неспособностью к самообслуживанию [2, 6]. Отсутствие защитной чувствительности и ограниченная подвижность у данной категории больных делают их особенно уязвимыми для развития пролежней [1, 3, 4]. Дополнительные факторы риска возникновения пролежней у пациентов с травмой СМ включают продолжительное время после травмы (более 1 года), пожилой возраст, мужской пол, квадриплегию, курение и более низкий уровень образования [7]. Распространенность пролежней у пациентов с травматическим повреждением СМ может достигать 27–46% [1, 7, 8]. По данным других авторов, частота возникновения пролежней увеличивается с течением времени после травмы, с 11,5% через 1 год после травмы до 21% через 15 лет после травмы [9].

Травматическое повреждение СМ и тяжелая черепно-мозговая травма являются серьезными проблемами общественного здравоохранения, поскольку они приводят к возникновению множества осложнений, наблюдающихся, как правило, у людей молодого возраста [1, 6]. Травма ГМ и СМ представляет собой опасную для жизни патологию с огромным непосредственным и долгосрочным влиянием на медицинские, социальные, психологические и экономические аспекты жизни пациентов, их близких и общества в целом [2]. Пролежни являются тяжелым, дорогостоящим и нередко пожизненным осложнением при этих видах травм и представляют собой одну из самых сложных клинических проблем в стационарах и серьезную задачу сестринского ухода во всем мире [2]. Недавний метаанализ показал, что 32% пациентов с травмой СМ имеют пролежни [2], а США тратят около 26,8 млрд долларов в год на их лечение [10]. В странах Африки на лечение пролежней приходится 25% всех расходов, связанных с лечением травмы СМ [1].

Хорошо известно, что бактериальная инфекция является наиболее частым осложнением, связанным с пролежнями. Инфицирование пролежней может привести к инфекциям мягких тканей и костей: флегмоне, абсцессу и остеомиелиту кости, лежащей в основании раневого ложа. Пролежни часто становятся источником бактериемии у пациентов с повреждением СМ [11]. Однако взаимосвязь между бактериальной колонизацией и заживлением пролежней изучена недостаточно. Учитывая немногочисленность данных по проблеме инфекции пролежней у молодых больных, перенесших тяжелую травму СМ или ГМ, нами предпринята попыт-

ка проведения собственного исследования, основной целью которого было изучение частоты встречаемости пролежней и структуры бактериальных возбудителей у молодых больных, перенесших тяжелую травму ГМ или СМ.

Материалы и методы

Данная работа выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (г. Москва) и представляла собой проспективное наблюдательное исследование. В исследование включали больных моложе 60 лет, перенесших тяжелую травму центральной нервной системы (ЦНС). Во время пребывания в стационаре регулярно проводилось микробиологическое исследование (МБИ) биоптатов, полученных при хирургической обработке пролежней, с посевом на питательные среды, идентификацией микроорганизмов в соответствии со стандартными методами и процедурами.

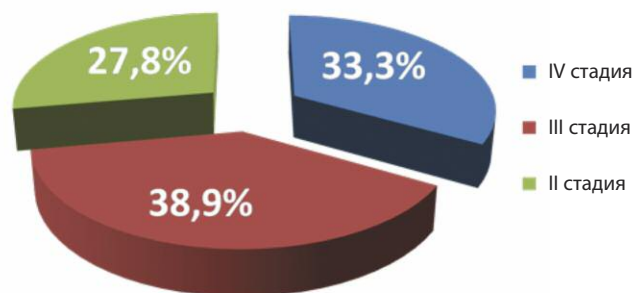
Посев клинического материала проводили в течение 2 ч после его взятия. Пробы с биоптатами засеивали 5% кровяной агар, маннитол солевой агар, агар Эндо. Посевы инкубировали от 24 до 120 ч при 35–37°C. Видовая идентификация выделенных микроорганизмов проводилась с использованием биохимических тест-систем: СТАФИтест-16, НЕФЕРМтест24, Энтеротест16, ЭНТЕРО-РАПИД 24, ЭНКОККУСтест (Erba Lachema, Чехия) на микробиологическом анализаторе iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия).

Определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводили полуавтоматическим методом путем определения минимальной подавляющей концентрации антибиотика на планшетах SensiLaTest MIC (Erba Lachema, Чехия) и диско-диффузионным методом с использованием дисков производства Bio-Rad, Франция. Для внутреннего контроля качества использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Интерпретация результатов выполнялась согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01 [12]. Спектр АМП для стафилококков включал цефокситин, ванкомицин, гентамицин, эритромицин, клиндамицин, линезолид, тетрациклин, хлорамфеникол, триметоприм/сульфаметаксозол, для энтерококков – ампициллин, ванкомицин, гентамицин (30 мкг), линезолид, тигециклин, норфлоксацин. Для грамотрицательных бактерий определялась чувствительность к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, амоксициллину/клавуланату, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, меропенему, азтреонаму, амикацину, гентамицину, тигециклину, ципрофлоксацину. Чувствительность *P. aeruginosa* к колистину по техническим причинам не определялась. Полирезистентными считали микроорганизмы в случае их нечувствительности к ≥ 1 препарату 3 классов антибактериальных средств. Экстремально резистентными считали микро-

Рис. 1. Стадии пролежней.

Fig. 1. Bedsore staging.



организмы в случае их нечувствительности к ≥ 1 препарату всех классов антибактериальных средств, за исключением 1–2, панрезистентными – при нечувствительности ко всем антибактериальным препаратам всех классов [13].

Оценивали также стандартные лабораторные показатели анализов крови (общий и биохимический) и мочи, проводили при необходимости анализ содержимого трахеобронхиального дерева.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных, число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни), проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование включены 69 больных, перенесших тяжелую травму ГМ или СМ в сроки от 3 до 9 мес до поступления в стационар. Все участники исследования были мужчинами. Возраст включенных в исследование больных варьировал от 19 до 52 лет, в среднем составлял $31,4 \pm 7,8$ года. Пролежни наблюдались у 37 из 69 (53,6%) пациентов. В группе больных с наличием пролежней средний возраст составлял $31,6 \pm 8,7$ года, без пролежней – $31,1 \pm 6,8$ года ($p=0,9$). Достоверных различий по изученным лабораторным и клиническим параметрам между группами больных с пролежнями и без пролежней не обнаружено. Средний период наблюдения за больными составил 112 дней.

У 17 (45,9%) пациентов с пролежнями отмечалась одна локализация пролежня, у 7 (18,9%) – две локализации, у 13 (35,1%) больных – более двух. Пролежни наиболее часто локализовались в крестцово-копчиковой области – у 28 (75,7%) пациентов, реже – в вертельной области – у 14 (37,8%), на голенях – у 6 (16,2%), на стопах в целом – у 13 (35,1%), в пяточных областях – у 7 (18,9%). При поступлении у 70% больных отмечались наиболее тяжелые стадии пролежней (рис. 1) и лишь у 1 пациента пролежень был в стадии эпителизации.

АМП		P. aeruginosa, n (%)			Proteus spp., n (%)			K. pneumoniae, n (%)			S. aureus, n (%)			E. faecalis, n (%)			A. baumannii, n (%)		
		Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р	Ч	У	Р
Азтреонам	0%	6/12 (50)	6/12 (50)	0%	1/1 (100)	0%	0%	2/3 (66,7)	0%	1/3 (33,3)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1/1 (100)
Амикацин	7/13 (53,8)	1/13 (7,7)	5/13 (38,5)	0%	0%	5/5 (100)	0%	2/4 (50)	0%	2/4 (50)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1/1 (100)
Амоксициллин/клавуланат	-	-	-	0%	0%	3/3 (100)	0%	2/2 (100)	0%	2/2 (100)	0%	0%	0%	1/1 (100)	0%	0%	0%	-	-
Ампициллин	-	-	-	0%	0%	5/5 (100)	0%	2/2 (100)	0%	2/2 (100)	0%	0%	0%	7/7 (100)	0%	0%	-	-	-
Ампициллин/сульбактам	0%	0%	13/13 (100)	0%	0%	5/5 (100)	0%	3/3 (100)	0%	3/3 (100)	0%	0%	0%	-	-	0%	0%	0%	1/1 (100)
Ванкомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7/7 (100)	0%	0%	-	-	-
Гентамицин	0%	0%	13/13 (100)	0%	0%	5/5 (100)	0%	3/4 (75)	0%	1/4 (25)	0%	8/11 (72,7)	0%	0%	3/11 (27,3)	0%	0%	0%	1/1 (100)
Клиндамицин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8/10 (80)	0%	2/10 (20)	0%	-	-	-	-
Ко-тримоксазол	0%	0%	13/13 (100)	0%	0%	2/2 (100)	0%	2/2 (100)	0%	2/2 (100)	0%	10/10 (100)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1/1 (100)
Линезолид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10/10 (100)	0%	0%	0%	0%	0%	-	-
Меропенем	0%	3/13 (23,1)	10/13 (76,9)	5/5 (100)	0%	0%	0%	1/4 (25)	3/4 (75)	0%	0%	-	-	-	-	0%	0%	1/1 (100)	0%
Пиперациллин/тазобактам	2/13 (15,4)	0%	11/13 (84,6)	3/3 (100)	0%	0%	0%	3/3 (100)	0%	0%	0%	-	-	-	-	-	0%	0%	1/1 (100)
Полимиксин	11/13 (84,6)	0%	2/13 (15,4)	0%	0%	2/2 (100)	0%	1/3 (33,7)	0%	2/3 (66,7)	0%	-	-	-	-	-	1/1 (100)	0%	0%
Тигециклин	0%	0%	13/13 (100)	0%	0%	2/2 (100)	0%	0%	0%	3/3 (100)	0%	11/11 (100)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Цефепим	4/12 (33,3)	0%	8/12 (66,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефокситин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7/10 (70)	0%	3/10 (30)	-	-	-	-	-
Цефотаксим	-	-	-	0%	0%	4/4 (100)	0%	0%	0%	1/100%	0%	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефтазидим	2/13 (15,4)	0%	11/13 (84,6)	1/2 (50)	0%	1/2 (50)	0%	1/2 (50)	0%	1/2 (50)	0%	-	-	-	-	-	0%	0%	1/1 (100)
Ципрофлоксацин	1/13 (7,7)	0%	12/13 (92,3)	0%	0%	5/5 (100)	0%	1/4 (25)	3/4 (75)	0%	7/11 (63,6)	0%	4/11 (36,4)	1/7 (14,3)	0%	6/7 (85,7)	0%	0%	1/1 (100)

Примечание. Ч – чувствительный, У – чувствительный при увеличенной экспозиции, Р – резистентный.

Таблица 2. Исходные данные МБИ пролежней
Table 2. Baseline data of the bedsore microbiological testing

Микроорганизм	Панрезистентные штаммы, %	Экстремально резистентные штаммы, %	Полирезистентные штаммы, %	Чувствительные штаммы, %
<i>P. aeruginosa</i>	15,4	69,2	7,7	7,7
<i>P. mirabilis</i>	20	60	20	0
<i>K. pneumoniae</i>	0	25	25	50
<i>S. aureus</i>	0	0	27,3	72,7
<i>E. faecalis</i>	0	0	0	100
<i>A. baumannii</i>	0	100	0	0

Рис. 2. Проводимая АБТ.
Fig. 2. Antibacterial therapy.

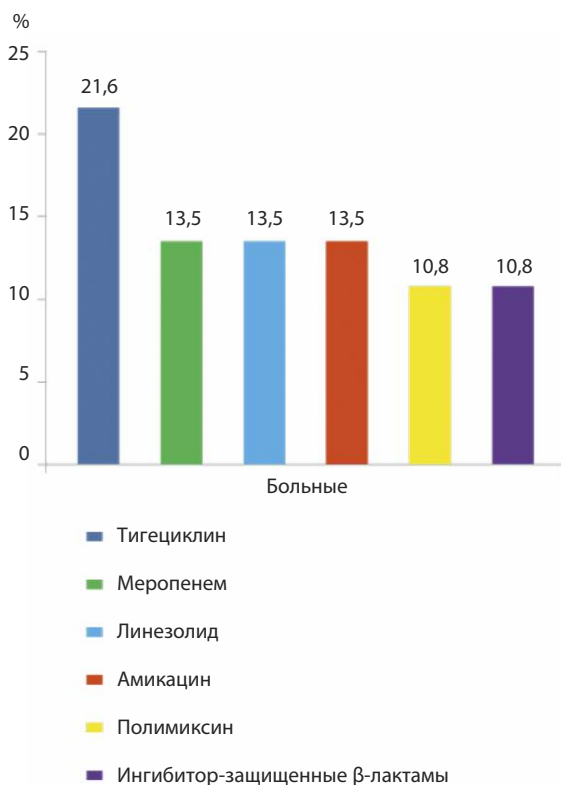
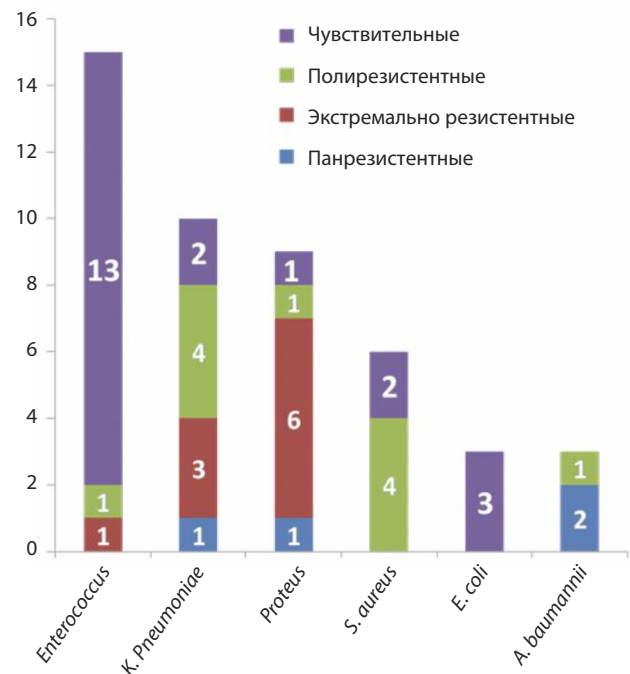


Рис. 3. Инфицирование пролежней в ходе наблюдения.
Fig. 3. Bedsore infection during follow-up.



Клинические признаки локальной инфекции в области пролежня отсутствовали лишь у 3 пациентов.

Исходно при МБИ наиболее часто выявлялись *P. aeruginosa* – 13 (35,1%) больных, *S. aureus* – 11 (29,7%), *E. faecalis* – 7 (18,9%), *Proteus mirabilis* – 5 (13,5%), реже *Klebsiella pneumoniae* – у 4 (10,8%) и *Acinetobacter baumannii* – у 1 (2,7%). У 2 (5,4%) пациентов роста микроорганизмов при МБИ содержимого пролежня не обнаружено. Результаты определения чувствительности выделенных при МБИ содержимого пролежня микроорганизмов к основным АМП приведены в табл. 1.

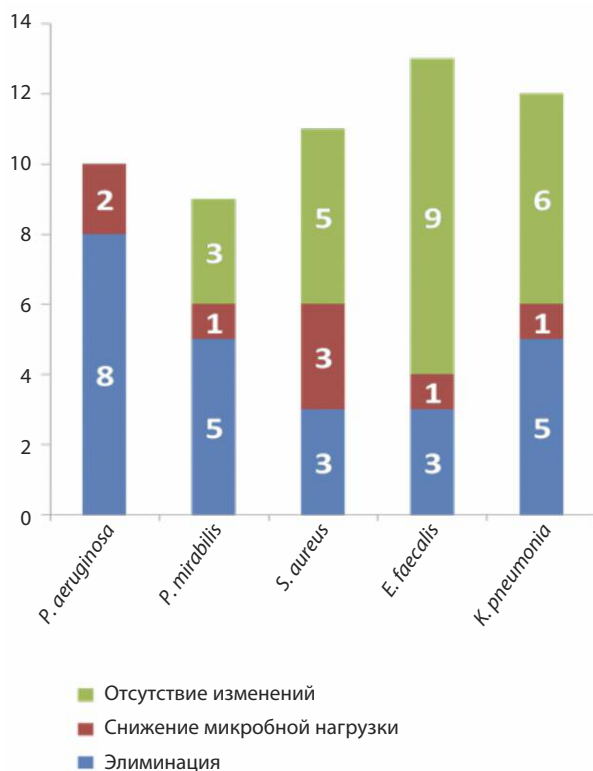
Распространенность резистентных штаммов микроорганизмов представлена в табл. 2.

Антибактериальная терапия (АБТ) для лечения инфицированных пролежней назначалась 62,2% больных, наиболее часто – тигециклин (рис. 2). В общей слож-

сти 9 пациентов, все из которых находились в отделении реанимации, получали множество различных антибактериальных препаратов в комбинациях, не столько по поводу инфекций пролежней, сколько в связи с инфекциями бронхо-легочной системы, ГМ и кровотока. У 14 (37,8%) больных АБТ не проводилась или антибиотики назначались только с целью периоперационной АБТ (при проведении пластического закрытия).

Некрэктомия проведена у 21 (56,7%) больного; среднее число некрэктомий составило $2,75 \pm 3,2$ (медиана – 1), максимальное число некрэктомий – 10. Наряду с традиционной консервативной терапией 20 (54%) больным после некрэктомии была наложена вакуум-ассистированная повязка (VAC), от 1 до 7 сеансов, продолжительностью от 3 до 7 дней. У 17 пациентов происходила неоднократная смена VAC (максимально – 7 раз, в среднем – 2 раза). У 7 пациентов с VAC антибактериаль-

Рис. 4. Динамика показателей МБИ на фоне проводимой терапии.
Fig. 4. Dynamic changes in IM indicators during therapy.



ные препараты не применялись совсем или назначались только с целью периоперационной АБТ (при проведении пластического закрытия).

Результаты повторных МБИ содержимого пролежней были доступны у 24 больных. Во время стационарного лечения лишь у двух больных оставалась та же микрофлора в пролежнях (*S. aureus*), у других пациентов с серией последующих МБИ зарегистрирована суперинфекция (рис. 3). У 15 больных наблюдалось присоединение *Enterococcus spp.*, у 10 – *K. pneumoniae*, у 9 – *Proteus spp.* (7 – *P. mirabilis*, 2 – *P. vulgaris*). У 6 пациентов в ходе наблюдения обнаружено инфицирование *S. aureus*, у 3 – *E. coli*, еще у 3 – *A. baumannii*.

На фоне проводимой терапии у пациентов с инфицированием пролежней *P. aeruginosa* достигнута полная элиминация возбудителя или выраженное снижение микробной нагрузки (рис. 4). В случае инфицирования пролежней *P. mirabilis* в ходе наблюдения у 55,5% больных удалось добиться элиминации возбудителя, у 33,3% отсутствовали изменения в количественном составе, однако у этих пациентов был лишь минимальный рост (со среды накопления); см. рис. 4. В двух случаях инфекции *A. baumannii* в ходе наблюдения роста микроорганизма не обнаружено. У более чем 1/2 больных с инфицированием пролежня *S. aureus* в последующем роста микроорганизмов не обнаружено или зарегистрировано снижение микробной нагрузки, у оставшихся пациентов отмечалось сохранение микроорганизмов в пролежне, но в минимальных количествах («со среды на-

копления»). В 5 случаях инфекции *K. pneumoniae* в ходе дальнейшего наблюдения зарегистрирована элиминация возбудителя, у оставшихся больных сохранялся минимальный рост микроорганизмов (см. рис. 3). При инфицировании пролежня *E. faecalis* у 9 больных сохранялся минимальный рост, у трех достигнута полная элиминация возбудителя (см. рис. 4).

В ходе стационарного лечения пластическое закрытие пролежней проведено у 14 (37,8%) больных, в 13 из этих случаев – успешно. У 8 из этих пациентов антибактериальные препараты не применялись совсем или использовались только с целью периоперационной АБТ (при проведении пластического закрытия). Всего 5 больных, перенесших пластическое закрытие пролежней, в последующем переведены в другие стационары, остальные продолжают стационарное лечение. Рецидив пролежня после пластики отмечен лишь у одного больного.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о большой доле больных, перенесших тяжелую травму ЦНС, которые имеют пролежни (53,6%). Аналогично нашим данным, в бразильском исследовании с участием 240 пациентов с черепно-мозговой травмой пролежни наблюдались у 57,7% больных с тяжелым повреждением ГМ, тогда как при легком – у 6,6%, средней тяжести – у 35,5%. В этой работе, как и в нашей, большинство больных составляли мужчины (86,7%) в среднем возрасте 35 лет [6]. Вместе с тем в исследовании F. Rubulotta и соавт. с участием 1312 пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии Великобритании, доля лиц, имевших хотя бы один пролежень, составила лишь 16% [14]. В этом проекте более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии было связано с более высоким риском возникновения пролежней [14]. Следует отметить, что в нашем исследовании принимали участие больные, находившиеся в различных стационарах в связи с тяжелыми травмами ГМ и СМ в течение многих месяцев (от 3 до 9 мес).

В изученной группе пациентов пролежни наиболее часто возникали в крестцово-копчиковой и вертельной области. Аналогично нашим данным, в других работах с участием больных, перенесших тяжелую травму СМ, основным местом расположения пролежней также была крестцовая область [14, 15]. Хотя при тяжелой травме СМ пролежни могут развиваться в любом месте, они все-таки имеют склонность к определенным зонам, что, как правило, зависит от сроков травмы. В ранние сроки после травмы наиболее частыми анатомическими областями возникновения пролежней являются крестец, вертельные области, седалищные кости и пяточные выступы. У пациентов с хронической травмой СМ наиболее распространенной зоной пролежней является таз, однако у людей с повышенной спастичностью пролежни могут развиваться и в области коленного сустава, медиального выступа большеберцовой кости и медиальной лодыжки [11].

По данным первого МБИ содержимого пролежней, у наших больных наиболее часто выявлялись *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis* и *P. mirabilis*. Аналогично нашим результатам, в обзоре A. Dana и соавт., проанализировавших данные 11 исследований, посвященных бактериологии пролежней у пациентов с тяжелой травмой СМ, наиболее частыми микроорганизмами в пролежнях были *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* и *E. faecalis* [11]. Напротив, в иранском исследовании по изучению микробного состава в пролежнях больных с травмой СМ наиболее частым микроорганизмом, колонизировавшим, прежде всего, мелкие и поверхностные пролежни, была *E. coli*, в то время как более крупные очаги повреждения чаще были инфицированы *S. epidermidis* [15]. В этой работе лишь у 7,3% пациентов при МБИ содержимого пролежней не обнаружено роста микроорганизмов, тогда как в нашей группе больных – у 5,4% [15]. В исследовании I. Braga и соавт. пролежни были инфицированы в 83,3% случаев, а наиболее часто выделяемыми микроорганизмами стали *Enterobacteriaceae* (49%), за которыми следовали *S. aureus* (28%) и грамотрицательные бактерии (23%), в основном *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [16]. Из-за повреждения кожи пролежни могут быть колонизированы микробной флорой, которая может происходить из прилегающих участков кожи, желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки мочеполовой системы. У людей с травмой СМ более вероятно обнаружение грамотрицательных микроорганизмов; по данным ряда авторов, грамотрицательные кишечные микроорганизмы и энтерококки составляют более 1/2 бактериальных изолятов у мужчин с травмой СМ [11].

Однако бактериальные составляющие пролежней у людей с травмами СМ весьма разнообразны и не ограничиваются только грамотрицательными микроорганизмами [11]. Микробиота пролежней обычно является полимикробной и сложной и может включать в себя как грамотрицательные, так и полирезистентные грамположительные бактерии, как аэробы, так и анаэробы [11, 16]. У многих больных пролежни содержат несколько микроорганизмов; по данным некоторых исследователей, у пациентов с пролежнями на фоне травмы СМ выявляется в среднем 1,2–5,8 микроорганизма на культуру [11]. В нашем исследовании лишь у 3 больных обнаружен один микроорганизм в пролежнях (во всех случаях это был *S. aureus*), у других больных была полимикробная флора.

Пролежни могут быть резервуарами для устойчивых микроорганизмов, а также становиться источником бактериемии у госпитализированных пациентов. В исследовании I. Braga и соавт. в 74% случаев в пролежнях обнаружена смешанная флора с преобладанием полирезистентных бактерий, включая *K. pneumoniae* (85%), *E. coli* (25%), *P. aeruginosa* (100%), *Acinetobacter* (60%) и метициллин-резистентный *S. aureus* (60,7%) [16]. В этой работе 82,9% бактерий, выявленных в инфицированных пролежнях, были полирезистентными [16]. В нашей группе больных в 92,3% случаев выявлены рези-

стентные штаммы *P. aeruginosa*, при инфицировании *P. mirabilis* и *A. baumannii* – в 100%, *K. pneumoniae* – в 50%. По данным различных исследований микроорганизмы, проникающие в пролежни, обладают множественной лекарственной устойчивостью, и их паттерны чувствительности к противомикробным препаратам могут сильно отличаться от чувствительности нормальной флоры [15, 16].

По нашим данным в 1/3 случаев обнаружено инфицирование пролежней *S. aureus*. В других исследованиях с участием пациентов с травмами СМ также обнаружено преобладание *S. aureus*, в том числе метициллин-резистентного [11]. Лица с травмами СМ подвержены повышенному риску инфицирования этим микроорганизмом, поскольку им часто требуется длительное пребывание в стационарах; кроме того, их могут регулярно переводить из одного лечебного или реабилитационного учреждения в другое, что может приводить к внутрибольничной передаче инфекции [11]. При этом колонизация пролежней *S. aureus* может сохраняться длительно, несмотря на АБТ и другое лечение [11]. В нашей работе у 6 пациентов в ходе наблюдения обнаружено инфицирование *S. aureus*, и к концу наблюдения в 45,5% случаев оставался тот же количественный состав данного микроорганизма в пролежнях.

На бактериальный состав пролежней может влиять и само состояние раны, глубина некроза, вовлечение в патологический процесс прилегающей кости, сухость или избыточная влажность. Так, по некоторым данным, соотношение анаэробных и аэробных бактерий у больных с пролежнями коррелирует с объемом некроза тканей, а присутствие анаэробов значительно уменьшается по мере заживления язвы. *E. coli*, *Proteus spp.* и *Streptococcus spp.* были наиболее распространенными микроорганизмами в пролежнях с некротизированной тканью, тогда как *P. aeruginosa* и *S. aureus* чаще всего выделялись из заживающих ран [11]. В нашей группе больных, напротив, исходно наиболее часто выявлялись *P. aeruginosa* и *S. aureus*, а по мере заживления – *E. faecalis*.

В исследовании по изучению эволюции микробиоты пролежней исходно наиболее часто выявлялись *Staphylococcus spp.* (24,38%), *Streptococcus* (14,86%), *Enterococcus* (5,2%), *Proteus* (4,66%), *Escherichia* (3,96%) и *Pseudomonas* (3,96%), а к концу наблюдения (через 28 дней) произошло наибольшее увеличение распространенности *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus spp.* [17]. Аналогично этим данным, в нашей группе больных тоже максимально увеличилась распространенность *Enterococcus* и *Staphylococcus spp.* [16]. Однако в этом исследовании была очень низкая доля инфекции *Pseudomonas* (3,96%), по сравнению с полученными нами результатами (35,1%) [17]. В указанном исследовании через 28 дней зарегистрирована колонизация пролежней *Proteus spp.* только в случае отсутствия динамики в состоянии раны, тогда как в пролежнях с положительной динамикой произошло значительное уменьшение данного микроорганизма [17]. Среди на-

ших пациентов *Proteus* также длительно сохранялся, как правило, в обширных и глубоких пролежнях с выраженными клиническими и лабораторными признаками инфекции кожи и мягких тканей.

В нашем исследовании наряду с традиционной терапией у более чем 12 больных применялась VAC-система, способствующая заживлению ран, в основе которой лежит принцип создания отрицательного давления в ране [18]. VAC-система состоит из сетчатой полиуретановой или поливиниловой губки, адгезивного покрытия, источника вакуума с емкостью для сбора жидкости. При создании этой системой отрицательного давления в ране стимулируется деление клеток и пролиферация грануляционной ткани. Согласно результатам клинических и лабораторных исследований VAC-система способствует удалению интерстициальной жидкости из ран, уменьшению бактериальной колонизации и увеличению васкуляризации раны [18]. Хорошо известно, что в пролежнях, как и в других открытых ранах, наблюдается бактериальное заражение. В свою очередь, микроорганизмы способны продуцировать факторы вирулентности (например, экзотоксины, эндотоксины и матриксные металлопротеиназы), которые оказывают неблагоприятное воздействие на заживление ран. Они уменьшают способность раны переходить в следующую стадию и останавливают ее в фазе хронического воспаления. Следовательно, удаление цитокинов с помощью VAC-системы и снижение бактериальной бионагрузки могут улучшить заживление трудно поддающихся лечению ран [19].

Однако результаты клинических исследований, изучавших микробиоту пролежней на фоне применения VAC-систем, достаточно противоречивы. Так, в исследовании С. Mouës и соавт. при использовании VAC-систем не было отличий в общей количественной бактериальной нагрузке по сравнению со стандартной терапией. Однако при использовании VAC-систем зарегистрировано значительное уменьшение грамотрицательных бактерий, тогда как наблюдалось значительное увеличение *S. aureus* [20]. Аналогичные результаты получены и в нашей работе. В исследовании А. Saadi и соавт. на фоне применения VAC-системы в 33% случаев достигнута полная элиминация микроорганизмов [21]. В исландском исследовании у тяжелых больных с инфицированием грудины после операции на сердце ран-

няя реинфекция обнаружена в 35% случаев в группе традиционного лечения и в 5% – в группе VAC-терапии [22]. Т. Weed и соавт., изучавшие степень бактериальной бионагрузки при терапии острых и хронических ран (включая пролежни) отрицательным давлением, показали, что при применении VAC-системы в 43% случаев наблюдалось увеличение бактериальной бионагрузки, в 22% – снижение и в 35% динамика отсутствовала [23]. В этой работе у 12% больных на фоне применения VAC-системы отмечено увеличение размеров раны или усугубление некротических изменений [23]. Напротив, среди наших пациентов на фоне применения VAC-систем ни у кого не отмечено отрицательной динамики, лишь в 3 случаях отсутствовала положительная динамика или она была минимальной; все эти больные находились в крайне тяжелом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии. У всех остальных пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика в состоянии пролежней, вплоть до их полного заживления.

Несмотря на полученные клинически значимые результаты, в настоящем исследовании имеется ряд ограничений. Исследование носило несравнительный и нерандомизированный характер, в связи с чем нельзя было точно оценить вклад АБТ и применения VAC-систем в элиминацию микроорганизмов. Отсутствовало также длительное наблюдение, что не позволяет окончательно оценить долгосрочные исходы применения VAC-систем и пластического закрытия пролежней. У нескольких, более легких, больных не удалось провести повторные МБИ содержимого пролежней.

Заключение

Результаты пилотного исследования свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии антибактериальными препаратами в сочетании с VAC у молодых больных с инфицированными пролежнями, обусловленными тяжелыми травмами ЦНС. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли VAC при лечении пролежней у больных молодого возраста с травмами ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Lessing NL, Mwesige S, Lazaro A et al. Pressure ulcers after traumatic spinal injury in East Africa: risk factors, illustrative case, and low-cost protocol for prevention and treatment. *Spinal Cord Ser Cases*. 2020; 6 (1): 48. DOI: 10.1038/s41394-020-0294-5
2. Shiferaw WS, Akalu TY, Mulugeta H et al. The global burden of pressure ulcers among patients with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 1: 1–11. DOI: 10.1186/s12891-020-03369-0
3. Balasubramaniam P, Wasim A, Shrikumar M et al. Predictors of hospital-acquired pressure injuries in patients with complete spinal cord injury: a retrospective case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023; 24 (1): 329. DOI: 10.1186/s12891-023-06369-y
4. Goldman RJ. Pressure ulcer management in disorders of the CNS. Available at: <https://now.aapmr.org/pressure-ulcer-management-in-disorders-of-the-cns/> Assessed: 07.05.2023.
5. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. Available at: <https://www.internationalguideline.com/> Assessed: 07.05.2023.
6. Osis SL, de Oliveira AM, Marinho AR et al. Factors for the development of pressure ulcers in patients with traumatic brain injury. *Crit Care*. 2015; 19 (Suppl. 2): P86. DOI: 10.1186/cc14715
7. Eslami V, Saadat S, Habibi Arejan R et al. Factors associated with the development of pressure ulcers after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2012; 50 (12): 899–903. DOI: 10.1038/sc.2012.75

8. Zakrasek E, Creasey G, Crew J. Pressure ulcers in people with spinal cord injury in devel-oping nations. *Spinal Cord*. 2015; 53: 7–13. DOI: 10.1038/sc.2014.179
9. Chen Y, Devivo MJ, Jackson AB. Pressure ulcer prevalence in people with spinal cord in-jury: age-period-duration effects. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86 (6): 1208–13. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.12.023
10. Morse S. Pressure ulcers cost the health system \$26.8 billion a year, *Healthcare Finance*. 2019. Available at: <https://www.healthcarefinancenews.com/news/pressure-ulcers-cost-health-system-268-billion-year>. Assessed: 07.05.2023.
11. Dana AN, Bauman WA. Bacteriology of pressure ulcers in individuals with spinal cord injury: What we know and what we should know. *J Spinal Cord Med*. 2015; 38 (2): 147–60. DOI: 10.1179/2045772314Y.0000000234
12. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01». Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (дата обращения:)
13. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
14. Rubulotta F, Brett S, Boulanger C et al.; UK Collaborating Site Investigators; DecubICUs study team and the European Society of Intensive Care Medicine Trials' Group UK Collaborators. Prevalence of skin pressure injury in critical care patients in the UK: results of a single-day point prevalence evaluation in adult critically ill patients. *BMJ Open*. 2022; 12 (11): e057010. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057010
15. Sadeghi Fazel F, Mohammadnejad A, Amanpour S et al. Bacteriology and antimicrobial sensitivity of isolated bacteria from pressure ulcers after spinal cord injury. *Arch Neurosci*. 2019; 6 (2): e12446. DOI: 10.5812/ans.12446
16. Braga IA, Brito CS, Filho AD, et al. Pressure ulcer as a reservoir of multi-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for colonization and development of bacteremia. *Braz J Infect Dis*. 2017; 21 (2): 171–5. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.11.007
17. Duniach-Remy C, Salipante F, Lavigne JP et al. Pressure ulcers microbiota dynamics and wound evolution. *Sci Rep*. 2021; 18506. DOI: 10.1038/s41598-021-98073-x
18. Ploumis A, Mpourazanis G, Martzivanou C et al. The Role of Vacuum Assisted Closure in Patients with Pressure Ulcer and Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *World J Plast Surg*. 2019; 8 (3): 279–84. DOI: 10.29252/wjps.8.3.279
19. Gabriel A, Shores J, Bernstein B et al. A clinical review of infected wound treatment with Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) therapy: experience and case series. *Int Wound J*. 2009; 6 (Suppl. 2): 1–25. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2009.00628.x
20. Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ et al. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (1): 11–7. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2004.12105.x
21. Saadi A, Perentes JY, Gonzalez M et al. Vacuum-assisted closure device: a useful tool in the management of severe intrathoracic infections. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91: 1582.
22. Steingrimsson S, Gottfredsson M, Gudmundsdottir I et al. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re-infections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15: 406.
23. Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg*. 2004; 52: 276.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бубман Леонид Игоревич – зав. 7 хирургическим отд-нием, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, врач-терапевт, ГБУЗ ГВВ №3, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Лыткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ ГВВ №3. E-mail: lytkina.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ ГВВ №3; должность, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Кожевникова Елена Вениаминовна – врач-бактериолог, ГБУЗ ГВВ №3

Гладких Марина Александровна – биолог, ГБУЗ ГВВ №3

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию: 16.10.2023

Поступила после рецензирования: 02.11.2023

Принята к публикации: 09.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Leonid I. Bubman – Head of the 7 Surgical Department, War Veterans Hospital No3. E-mail: bubmanleo@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Svetlana V. Topolynskaya – Dr. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sshekshina@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Karine A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), War Veterans Hospital No3. E-mail: lytki-na.k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Georgiy G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Prof., War Veterans Hospital No3, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education. E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Elena V. Kozhevnikova – bacteriologist, War Veterans Hospital No3

Marina A. Gladkikh – biologist, War Veterans Hospital No3

Svetlana A. Rachina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Leonid I. Dvoretzky – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Received: 16.10.2023

Revised: 02.11.2023

Accepted: 09.11.2023



Анализ результатов терапии препаратом окрелизумаб пациентов с рассеянным склерозом в Воронежской области

В.А. Быкова^{✉1}, Н.А. Ермоленко¹, О.Н. Красноруцкая¹, А.О. Хороших¹, Е.А. Язова¹,
Н.В. Ткаченко², О.В. Брагина²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

[✉]bykova.valeria@mail.ru

Аннотация

Цель. Анализ собственных результатов терапии препаратом окрелизумаб пациентов с рассеянным склерозом (РС) в Воронежской области.

Материалы и методы. Данная работа представляла собой одномоментное (поперечное) исследование, проведенное на базе БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». В исследование был включен 61 пациент (34 женщины и 27 мужчин) с РС в среднем возрасте 38,5±2,6 года. Все пациенты получали окрелизумаб (Окревус) внутривенно капельно по схеме: начальная доза по 300 мг с интервалом в 2 нед, затем по 600 мг каждые 6 мес. Эффективность терапии оценивалась по критериям NEDA-2 (no evidence of disease activity – нет данных в пользу активности заболевания), NEDA-3 и NEP (no evidence of progression – нет данных в пользу прогрессирования).

Результаты. Окрелизумаб показал высокую эффективность в отношении прекращения прогрессирования всех рассматриваемых типов РС. Критерии NEDA-2 и NEP были достигнуты пациентами уже через 6 мес от начала терапии. Критерии NEDA-3 при высокоактивном РС – к 12 мес терапии, при вторично прогрессирующем РС с обострениями – к 18 мес терапии. Наибольшая эффективность лечения окрелизумабом показана в группе больных с высокоактивным РС, где отмечалось не только прекращение прогрессирования заболевания, но и достоверное уменьшение степени инвалидизации по шкале EDSS.

Заключение. Необходимо начинать терапию окрелизумабом в более ранние сроки: при первично прогрессирующем РС – немедленно после подтверждения диагноза, при ремиттирующем РС – при появлении признаков высокой активности заболевания и/или субоптимальном ответе на первый из препаратов, изменяющих течение РС. Своевременное начало лечения окрелизумабом может позволить избежать тяжелой инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, окрелизумаб, эффективность.

Для цитирования: Быкова В.А., Ермоленко Н.А., Красноруцкая О.Н. и др. Анализ результатов терапии препаратом окрелизумаб пациентов с рассеянным склерозом в Воронежской области. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 60–64. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00342

The results of ocrelizumab therapy in patients with multiple sclerosis in the Voronezh region

Valeriya A. Bykova^{✉1}, Nataliya A. Ermolenko¹, Olga N. Krasnorutskaya¹, Anna O. Khoroshikh¹,
Ekaterina A. Yazova¹, Nataliya V. Tkachenko², Oxana V. Bragina²

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russia

[✉]bykova.valeria@mail.ru

Abstract

Aim. Analysis of own results of ocrelizumab therapy in patients with multiple sclerosis (MS) in the Voronezh region.

Materials and methods. This work was a cross-sectional study based on the Voronezh Regional Clinical Hospital № 1. The study included 61 patients (34 women and 27 men) with MS with an average age of 38.5±2.6 years. All patients received ocrelizumab (Ocrevus) intravenously according to the scheme: an initial dose of 300 mg with an interval of 2 weeks, then 600 mg every 6 months. The effectiveness of therapy was assessed according to the NEDA-2 (no evidence of disease activity), NEDA-3 and NEP (no evidence of progression) criteria.

Results. Ocrelizumab has shown high efficacy in stopping the progression of all considered types of MS. The NEDA-2 and NEP criteria were achieved by the patients as early as 6 months after the start of therapy. NEDA-3 criteria for highly active MS – by 12 months of therapy, for secondary progressive MS with exacerbations – by 18 months of therapy. The highest efficiency of treatment with ocrelizumab was shown in the group of patients with highly active MS, where not only the cessation of disease progression was noted, but also a significant decrease in the degree of disability according to the EDSS scale.

Conclusion. It is necessary to start therapy with ocrelizumab at an earlier time: in primary progressive MS immediately after confirmation of the diagnosis, in relapsing MS – when signs of high disease activity and/or suboptimal response to the first of the drugs of disease modifying treatment appear. Timely initiation of ocrelizumab treatment may avoid severe disability in patients.

Key words: multiple sclerosis, ocrelizumab, efficacy.

For citation: Bykova V.A., Ermolenko N.A., Krasnorutskaya O.N. et al. The results of ocrelizumab therapy in patients with multiple sclerosis in the Voronezh region. *Clinical analysis in general medicine*. 2023; 4 (10): 60–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00342

Введение

Рассеянный склероз (РС) – это иммуноопосредованное демиелинизирующее нейродегенеративное заболевание, которым, по данным Интернациональной федерации рассеянного склероза (MSIF), в 2020 г. во всем мире страдают 2,8 млн человек [1]. По классификации Международного консультативного комитета по клиническим испытаниям РС выделяют четыре типа течения РС:

- клинически изолированный синдром;
- ремитирующий РС (РРС);
- первично прогрессирующий РС (ППРС);
- вторично прогрессирующий РС (ВППС) [2].

Также большинство отечественных и зарубежных авторов выделяют высокоактивный РС (ВАРС) как вариант РРС, при котором, несмотря на проводимое лечение препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), клинико-радиологические характеристики течения РС требуют эскалации терапии [3].

С появлением современных ПИТРС очевиден значительный прогресс в лечении РРС за счет уменьшения частоты и тяжести обострений, что приводит к торможению инвалидизации [4]. Однако прогрессирование заболевания, независимое от рецидивов, часто продолжается, и современные лекарства менее эффективны у пациентов с ПППС или ВППС [5]. До недавнего времени для лечения ПППС отсутствовали препараты с доказанной эффективностью. Окрелизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, механизм действия которого основан на избирательной деплеции CD20⁺ В-клеток. В двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы окрелизумаба в сравнении с интерфероном β1а (OPERA I и OPERA II) окрелизумаб значительно снизил годовую частоту обострений по сравнению с интерфероном β1а у пациентов с РРС [6]. Следующее РКИ ORATORIO показало, что окрелизумаб достоверно снижает прогрессирование инвалидности по сравнению с плацебо у пациентов с ПППС через 12 и 24 нед [7]. В России окрелизумаб зарегистрирован в 2017 г.

Хотя РКИ обычно считаются наиболее надежным источником фактических данных о новых методах лечения, пациенты, включенные в РКИ, не всегда соответствуют контингенту пациентов, формирующемуся в реальной клинической практике. Поэтому в настоящее время в литературе сообщения об эффективности препаратов, используемых в повседневной практике, с учетом специфики систем здравоохранения разных стран, уделяется большое внимание. Это позволяет получить более полное представление о воздействии препаратов и в итоге улучшить процесс оказания медицинской помощи.

Цель настоящего исследования – анализ собственных результатов терапии препаратом окрелизумаб пациентов с РС в Воронежской области.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», где в

кабинете РС ведется регистр пациентов и проводится их стационарное лечение. В Воронеже больные РС начали получать препарат окрелизумаб с 2021 г., всего терапию окрелизумабом на 01.01.2023 получают 83 пациента. Решение о назначении препарата принималось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Рассеянный склероз» [3, 8]. Перед началом лечения, а также перед каждым последующим введением препарата все пациенты проходили обследование согласно протоколу, указанному в клинических рекомендациях, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и/или спинного мозга.

В исследование был включен 61 пациент, пациенты наблюдались в 2021–2022 гг. Критерием включения был период терапии не менее 6 мес (2 введения). В исследование не включены данные больных, получавших препарат менее указанного срока. Окрелизумаб (Окревус) вводили внутривенно капельно по схеме: начальная доза по 300 мг с интервалом в 2 нед, затем по 600 мг каждые 6 мес. Инфузии проводились в условиях стационара в соответствии с утвержденным протоколом премедикации и профилактики риска нежелательных явлений. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями W. McDonald и соавт. (2017 г.) на основании проведенного комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также динамического наблюдения.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от типа течения РС: ПППС – 15 больных, ВППС с обострениями – 27, ВАРС – 19. Также пациенты были разделены на группы в соответствии с кратностью введения препарата: 1-я группа – 2 введения (срок наблюдения 6 мес) – 36 больных, 2-я группа – 3 введения (12 мес) – 13 больных, 3 группа – 4 введения (18 мес) – 12 больных.

Оценка эффективности при ВАРС и ВППС с обострениями определялась по критериям NEDA-2 (no evidence of disease activity – нет данных в пользу активности заболевания), где оптимальным ответом на терапию считается отсутствие обострений и нарастания инвалидизации, и критериям NEDA-3, где также учитывается отсутствие признаков активности РС по результатам МРТ головного и/или спинного мозга. Оценка эффективности при ПППС проводилась по критериям NEP (no evidence of progression – нет данных в пользу прогрессирования), включающим в основном отсутствие нарастания инвалидизации. Тесты для оценки функции рук и функции ходьбы не проводились. Также оценивались наличие и выраженность нежелательных явлений на фоне терапии.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (протокол №4 от 21.03.2021). От участников было получено письменное информированное согласие.

С помощью шкалы функциональных систем и расширенной шкалы инвалидизации (expanded disability status scale – EDSS) по J. Kurtzke определяли выражен-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных перед началом терапии окрелизумабом
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients before starting ocrelizumab therapy

Показатель	Все пациенты с РС	ППРС	ВПРС с обострениями	ВАРС
Число больных (n)	61	15	27	19
Женщины, n (%)	34 (55,7%)	7 (46,7%)	14 (51,9%)	13 (68,4%)
Возраст, лет	38,5±2,6	45,9±1,9	36,7±1,6	36±2,1
Возраст первой атаки, лет	26,7±2,3	34,3±1,9	25,4±1,5	24,1±2,7
Длительность РС, годы	11,6±1,9	11,3±1,8	12,5±1,0	10,4±1,7

Таблица 2. Основные клинические характеристики в зависимости от типа течения РС на фоне терапии окрелизумабом
Table 2. Main clinical characteristics depending on the type of multiple sclerosis course during ocrelizumab therapy

Показатели	ППРС (n=15)	ВПРС с обострениями (n=27)	ВАРС (n=19)
Длительность терапии ПИТРС до назначения окрелизумаба, годы	–	5,6±1,8	4,3±0,8
Число пациентов, получавших ПИТРС до окрелизумаба, n (%)	0	23 (85,2%)	14 (73,7%)
EDSS до начала терапии окрелизумабом	5,4±0,2	5,5±0,2	4,0±0,3
EDSS при последнем осмотре	5,3±0,2	5,3±0,2	3,6*±0,2
Среднегодовая частота обострений до начала терапии окрелизумабом	–	0,60±0,1	0,65±0,1
Среднегодовая частота обострений на фоне терапии окрелизумабом	–	0*	0*
Скорость прогрессирования РС до начала терапии окрелизумабом	0,70±0,1	0,56±0,1	0,64±0,1
Скорость прогрессирования РС на фоне терапии окрелизумабом	0*	0*	0*

*Достоверные отличия по сравнению с периодом до начала терапии окрелизумабом ($p < 0,05$).

Таблица 3. Число пациентов с признаками активности заболевания по данным МРТ в зависимости от длительности терапии окрелизумабом

Table 3. The number of patients with abnormalities consistent with multiple sclerosis in magnetic resonance imaging, depending on the duration of ocrelizumab therapy

Показатели	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 18 мес
ППРС (n=15), n (%)	11 (72,7%)	8 (53,3%)*	0*	0
ВПРС с обострениями (n=27), n (%)	20 (76,5%)	10 (37%)*	7 (25,9%)*	0*
ВАРС (n=19), n (%)	15 (81,3%)	4 (21%)*	0*	0

*Достоверные отличия по сравнению с предшествующим исследованием ($p < 0,05$).

ность нарушений неврологических функций. В динамике оценивали ряд клинических характеристик: среднегодовую частоту обострений до начала и на фоне лечения окрелизумабом (отношение количества обострений к длительности заболевания), скорость прогрессирования заболевания рассчитывали отношением количества баллов EDSS при последнем осмотре к длительности периода до начала и на фоне терапии.

Статистический анализ результатов проводили с применением непараметрического критерия U-критерия Манна–Уитни, используемого для малых выборок.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование больных составлял 38,5±2,6 года (от 20 до 56 лет), средний возраст начала заболевания – 26,7±2,3 года (от 13 до 47 лет). В группах ВАРС и ВПРС с обострениями преобладали женщины, в группе ППРС – мужчины. Длительность заболевания перед началом терапии окрелизумабом составляла в среднем 11,6±1,9 года (от 3 до 22 лет). Возраст пациентов с ППРС и возраст дебюта заболевания в этой группе был выше, чем в остальных, а длительность заболевания была меньше в группе ВАРС (табл. 1).

По данным анамнеза, во всех группах в дебюте заболевания преобладали двигательные нарушения: ППРС – 86,6% пациентов, ВПРС с обострениями – 40,7%, ВАРС – 31,5%. Следующими по частоте встречались зрительные нарушения: ППРС – 6,7%, ВПРС с обострениями – 14,8%, ВАРС – 26,3% пациентов, чувствительные и координаторные нарушения встречались реже.

Большинство пациентов в группах с ВАРС и ВПРС с обострениями получали терапию ПИТРС до назначения окрелизумаба, преимущественно использовались препараты 1-й линии (интерфероны β1а или 1b или глатирамера ацетат), пациенты получали последовательно от 1 до 3 препаратов.

На момент начала терапии окрелизумабом пациенты в группах ППРС и ВПРС с обострениями достигли умеренной инвалидизации, и на фоне лечения окрелизумабом их степень инвалидизации существенно не изменилась (табл. 2). Больные с ВАРС перед началом терапии окрелизумабом достигли легкой степени инвалидизации, на фоне лечения их балл EDSS достоверно снизился. Ни у одного из больных всех рассматриваемых групп за период лечения окрелизумабом не отмечено клинических обострений и нарастания инвалидизации по шкале EDSS.

Активность заболевания по данным МРТ головного и/или спинного мозга оценивалась через 6, 12, 18 мес от начала терапии окрелизумабом по наличию 1 или более контрастируемых очагов или увеличению количества очагов на T2-взвешенном изображении в сравнении с предшествующим исследованием. Достоверное уменьшение числа пациентов с признаками активности РС по результатам МРТ отмечено уже через 6 мес от начала терапии, через 12 мес признаки активности на МРТ полностью отсутствовали в группах пациентов с ПППС и ВАРС, а через 18 мес – во всех исследованных группах больных (табл. 3).

Во время терапии окрелизумабом только у 6 (9,8%) пациентов были выявлены нежелательные явления: в 4 (66,6%) случаях развились местные и системные инфузионные реакции (зуд, крапивница, тошнота), в 1 случае (16,7%) – инфекция дыхательных путей и еще в 1 случае – герпетическая инфекция легкой степени тяжести. Данные нежелательные явления не стали причиной для отмены терапии ни у одного из пациентов.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования выявили высокую эффективность окрелизумаба в отношении прекращения прогрессирования всех рассматриваемых типов РС. Критерии NEDA-2 были достигнуты пациентами с ВАРС и ВППС с обострениями уже через 6 мес от начала терапии. Критерии NER при ПППС – также через 6 мес от начала терапии. Критерии NEDA-3, с учетом результатов МРТ, при ВАРС – к 12 мес терапии, при ВППС с обострениями – к 18 мес терапии. Наибольшая эффективность лечения окрелизумабом показана в группе больных с ВАРС, где отмечалось не только прекращение прогрессирования заболевания, но и достоверное уменьшение степени инвалидизации по шкале EDSS. Учитывая, что в группе пациентов с ВАРС длительность заболевания до начала терапии окрелизумабом была меньше, чем в остальных группах, можно предположить, что эффективность лечения выше у пациентов с меньшей длительностью заболевания. Кроме того, в настоящем исследовании показаны хорошая переносимость препарата и отсутствие случаев отказа от лечения в связи с нежелательными явлениями.

Полученные результаты согласуются с данными основных РКИ: OPERA I, OPERA II и ORATORIO. После окончания этапа двойного слепого исследования в этих РКИ, продолжавшихся 96 нед (24 мес), большинство пациентов продолжили терапию окрелизумабом в течение еще 3 лет. На протяжении этих лет у пациентов, получавших непрерывное лечение окрелизумабом, наблюдалось почти полное подавление активности заболевания по данным МРТ [9].

Результаты нашего исследования соответствуют и другим опубликованным данным. Так, в исследованиях CASTING [10] и CHORDS [11], которые включили пациентов в возрасте 18–55 лет с диагнозом РС, длительностью заболевания с момента появления первых симптомов <10 лет или ≤12 лет, скрининговым баллом

EDSS 0,0–4,0 или 0,0–5,5 и неоптимальным ответом на предшествующую терапию 2–3 препаратами группы ПИТРС, через 24 нед терапии у большинства (87,5% и 89,6%) пациентов отсутствовали клинические проявления прогрессирования РС и активности на МРТ (95,5% и 97,7% пациентов).

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются и с данными отечественных наблюдений: в одном из них после 12 мес лечения у 23 пациентов с РС и 20 больных с ПППС по шкале EDSS отмечены стабилизация у больных ПППС и небольшое снижение у больных РС при отсутствии обострений и объективных данных о прогрессировании [12]. В другом – на фоне терапии окрелизумабом у 38 пациентов с РС за 12 мес не было отмечено нарастания показателя по шкале EDSS ни в одном случае. Средний показатель по EDSS несколько снизился, в первую очередь за счет пациентов с ВАРС [13].

Доступные в международных базах публикаций систематические литературные обзоры включают до 52 исследований окрелизумаба в реальной клинической практике в разных странах мира [14, 15] и показывают, что данные о реальной эффективности окрелизумаба представляются благоприятными и сходными с результатами, представленными в клинических исследованиях OPERA I/OPERA II и ORATORIO, в том числе в исследованиях с относительно различными группами пациентов в разных географических регионах, где исходные характеристики заболевания отличались от основных РКИ. Хотя прямые сравнения могут быть затруднены из-за отсутствия рандомизации или подбора пациентов, представленные результаты свидетельствуют о том, что окрелизумаб обладает аналогичной или большей эффективностью, чем другие варианты терапии. Недостатком большинства исследований является период наблюдения менее 12 мес. Поэтому требуется дальнейшая работа по мониторингу долгосрочного воздействия окрелизумаба у пациентов с РС и ПППС, которую авторы настоящего исследования также планируют проводить.

Согласно литературным данным, окрелизумаб в дозе 600 мг, вводимый внутривенно каждые 24 нед, в целом хорошо переносился пациентами с РС и ПППС в реальной практике [16]. Серьезные нежелательные явления отмечены у 6,9% больных и привели к прекращению приема только у 3,5% пациентов.

Заключение

Анализ результатов настоящего исследования демонстрирует высокую эффективность окрелизумаба в предотвращении прогрессирования заболевания и нарастания инвалидизации у пациентов с ПППС, ВППС с обострениями, ВАРС. Лучшие результаты получены при меньшей длительности заболевания. Необходимо начинать терапию окрелизумабом в более ранние сроки: при ПППС – немедленно после подтверждения диагноза, при РС – при появлении признаков высокой активности заболевания и/или субоптимальном ответе на

первый препарат ПИТРС. Своевременное начало лечения окрелизумабом может позволить избежать тяжелой инвалидизации пациентов.

Литература / References

- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 3rd edition 2020. Available at: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83 (3): 278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. М., 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1
- Multiple sclerosis. Clinical guidelines. Moscow, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 (in Russian).
- Куташов В.А., Быкова В.А., Батищева Е.А. Результаты лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, в разных возрастных группах. *Вселенная мозга*. 2020; 2 (4): 10–3.
Kutashov V.A., Bykova V.A., Batishcheva E.A. The results of disease modifying therapies of multiple sclerosis in different age groups. *Brain Universe* 2020; 2 (4): 10–3 (in Russian).
- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020; 133 (12): 1380–90.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376 (3): 221–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376 (3): 209–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468
- Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В. и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (3): 16–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25
Boyko AN, Davydovskaya MV, Khachanova NV et al. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3): 16–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25 (in Russian).
- Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* 2020; 95 (13): e1854–67. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010376
- Vermersch P, Oreja-Guevara C, Aksel S et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial. *Eur J Neurol* 2021. DOI: 10.1111/ene.15171
- Weinstock-Guttman B, Bermel R, Cutter G et al. Ocrelizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: a nonrandomized controlled trial. *Mult Scler J* 2021. DOI: 10.1177/13524585211035740
- Попова Е.В., Рябов С.А. Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике. *Медицинский совет*. 2020; 2: 76–80. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80.
Popova EV, Ryabov SA. The experience of using ocrelizumab in routine practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 2: 76–80. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80 (in Russian).
- Бойко О.В., Хорошилова И.И., Петров С.В. и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (10, вып. 2): 120–7. DOI: 10.17116/jnevro2019119102120
Boyko OV, Choroshilova II, Petrov SV et al. Changes in the quality of life in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (10, vyp. 2): 120–7. DOI: 10.17116/jnevro2019119102120 (in Russian).
- Montalban X, Matthews PM, Simpson A et al. Real-world evaluation of ocrelizumab in multiple sclerosis: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10 (3): 302–11. DOI: 10.1002/acn3.51732
- Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs* 2022; 82 (3): 323–34. DOI: 10.1007/s40265-022-01672-9
- Pontieri L, Blinkenberg M, Bramow S et al. Ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2021. DOI: 10.1111/ene.15142

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источник финансирования: нет.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Быкова Валерия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bykova.valeria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2017-0088

Ермоленко Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7197-6009

Красноруцкая Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., декан лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7923-1845

Хороших Анна Олеговна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-9953-2653

Язова Екатерина Александровна – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-5683-2365

Ткаченко Наталья Васильевна – канд. мед. наук, зав. неврологическим отд-нием БУЗ ВОКБ №1. ORCID: 0009-0008-0984-9584

Брагина Оксана Витальевна – врач-невролог консультативной поликлиники БУЗ ВОКБ №1. ORCID: 0000-0002-9203-9898

Поступила в редакцию: 02.10.2023

Поступила после рецензирования: 11.10.2023

Принята к публикации: 19.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriya A. Bykova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bykova.valeria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2017-0088

Nataliya A. Ermolenko – Dr. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7197-6009

Olga N. Krasnorutskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7923-1845

Anna O. Khoroshikh – Student, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-9953-2653

Ekaterina A. Yazova – Student, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-5683-2365

Nataliya V. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Voronezh Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0009-0008-0984-9584

Oxana V. Bragina – neurologist, Voronezh Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0002-9203-9898

Received: 02.10.2023

Revised: 11.10.2023

Accepted: 19.10.2023



Применение препарата Ньюрексан® в лечении тревожных расстройств у мультиморбидных пациентов. Резолюция Совета экспертов (27 октября 2023 г.)

Н.А. Ермоленко¹, В.А. Быкова¹✉, О.В. Ульянова¹, Л.В. Трибунцева¹, О.В. Трошина²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

✉bykova.valeria@mail.ru

Аннотация

Стрессовые расстройства являются глобальной проблемой общественного здравоохранения, оказывая значительное влияние на пациентов и на общество. Хронический стресс может привести к долгосрочным последствиям, включающим психические и соматические заболевания. Первая реакция организма на острый стресс характеризуется появлением тревоги, но за пределами определенного уровня тревога становится дезадаптивной. Тревога ухудшает качество жизни и адаптационные возможности пациентов, сопровождает и усложняет течение коморбидной патологии, затрудняет ее диагностику. В обзоре рассмотрены тревожные расстройства у пациентов с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, хроническими болевыми синдромами. Показано значительное ухудшение течения и прогноза основного заболевания на фоне сопутствующих тревожных расстройств у мультиморбидных пациентов. Лечение тревоги включает психотерапевтические мероприятия, применение антидепрессантов, короткие курсы бензодиазепинов. Пациентам с мультиморбидной патологией с целью коррекции эмоциональных нарушений, снижения тревоги и улучшения сна может быть рекомендован Ньюрексан® – безопасный и эффективный лекарственный препарат, не вступающий во взаимодействие с другими препаратами и имеющий благоприятный профиль переносимости.

Ключевые слова: стресс, тревога, мультиморбидность, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хроническая боль, Ньюрексан.

Для цитирования: Ермоленко Н.А., Быкова В.А., Ульянова О.В., Трибунцева Л.В., Трошина О.В. Применение препарата Ньюрексан® в лечении тревожных расстройств у мультиморбидных пациентов. Резолюция Совета экспертов (27 октября 2023 г.). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 65–70. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00343

The preparation Neurexan® for the treatment of anxiety disorders in multimorbid patients. Resolution of the Council of Experts (October 27, 2023)

Nataliya A. Ermolenko¹, Valeriya A. Bykova¹✉, Olga V. Ulyanova¹, Lyudmila V. Tribuntseva¹, Olga V. Troshina²

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russia

✉bykova.valeria@mail.ru

Abstract

Stress disorders are a global public health problem, having a significant impact on patients and society. Chronic stress can lead to long-term consequences, including mental and physical illness. The body's first response to acute stress is characterized by the appearance of anxiety, but beyond a certain level, anxiety becomes maladaptive. Anxiety worsens the quality of life and adaptation of patients, complicates the course of comorbid pathology and its diagnosis. In the review anxiety disorders in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease, and chronic pain syndromes discussed. A significant deterioration in the course and prognosis of the neurological disease in combination with anxiety disorders in multimorbid patients has been shown. Treatment of anxiety includes psychotherapy, the use of antidepressants, and short courses of benzodiazepines. Neurexan® as the safe and effective drug that does not interact with other drugs and has a favorable tolerability profile can be recommended to patients with multimorbid pathologies to correct emotional disorders, reduce anxiety and improve sleep.

Key words: stress, anxiety, multimorbidity, multiple sclerosis, Parkinson's disease, chronic pain, Neurexan.

For citation: Ermolenko NA, Bykova VA, Ulyanova OV, Tribuntseva LV, Troshina OV. The preparation Neurexan® for the treatment of anxiety disorders in multimorbid patients. Resolution of the Council of Experts (October 27, 2023). *Clinical analysis in general medicine*. 2023; 4 (10): 65–70 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00343

Стрессовые расстройства являются глобальной проблемой общественного здравоохранения, оказывая значительное влияние на пациентов и на общество [1]. В Европейском союзе стоимость стресса и вызванных им проблем с психическим здоровьем оценивается в

среднем в 20 млрд евро в год, что составляет 3–4% валового национального продукта [2].

Стресс (от англ. stress – нагрузка, давление, напряжение) – комплексная неспецифическая реакция организма на воздействие физического, психического или

эмоционального фактора, нарушающего его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом) [3].

Стресс может быть вызван множеством факторов, воздействующих на физическое, психическое или эмоциональное состояние человека. Выделяют физиологический стресс – эустресс – полезный стресс слабой силы, мобилизующий защитные силы человека, который может быть вызван в том числе положительными эмоциями; дистресс – негативный стресс, разрушающий весь организм, возникающий, как правило, неожиданно, спонтанно при напряжении, достигшем критического значения [4].

Многokратная или постоянная стимуляция острой реакции на стресс может привести к состоянию хронического стресса, связанного с долгосрочными последствиями, включая психические и соматические заболевания [5, 6], которые в совокупности обуславливают значительную долю случаев нетрудоспособности по всему миру [7].

Хронический стресс запускает патофизиологические процессы, которые базируются на активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadрено-паренхимальной систем и одновременно сопровождаются сбоем в работе серотонинергической и катехоламинергической систем, что приводит к избыточной стимуляции выработки кортизола, провоспалительных цитокинов и катехоламинов, запускает окислительный стресс с повреждением белков, липидов, ДНК и рецепторов клетки. Одновременное снижение продукции противовоспалительных цитокинов и формирование резистентности к инсулину являются реализующими факторами таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунные воспалительные и онкологические заболевания [5, 6].

Первая реакция организма на острый стресс характеризуется появлением тревоги, которая является адаптационным механизмом, так как помогает организму подготовиться к функционированию в потенциально опасных ситуациях – адаптивная тревога. Однако за пределами определенного уровня тревога становится дезадаптивной и характеризуется истощением защитно-приспособительных механизмов, уменьшением адаптационных реакций.

Тревога – неприятное по окраске эмоциональное состояние, характеризующееся ощущением напряжения, беспокойства, мрачных предчувствий без объективной на то причины и сопровождающееся вегетативными симптомами [8].

Наличие тревожности увеличивает риск ишемической болезни сердца в 4,2 раза, АГ – в 3,6–6,8 раза, снижая эффективность гипотензивной терапии. Генерализованная тревога повышает риск инфарктов миокарда в 1,9 раза, инсультов – в 7,5 раза, частоту внезапной смерти – в 4,5 раза [8].

Многие исследования демонстрируют более высокий уровень стресса у пациентов с хроническими заболеваниями, особенно у пожилых людей [9]. Исследование

Всемирной организации здравоохранения выявило большую распространенность депрессии у людей, страдающих по крайней мере одним хроническим заболеванием (9,3–23%), по сравнению с общей популяцией (3,2%) [10].

Известно, что имеющиеся заболевания негативно влияют на качество жизни человека и, как правило, сопровождаются тревогой, нарушением сна и даже приводят к развитию депрессивного расстройства. Тревога ухудшает качество жизни и адаптационные возможности пациентов, сопровождает и усложняет течение коморбидной патологии, затрудняет ее диагностику [11].

Психологический стресс может усиливать клеточные иммунные ответы. Существует непосредственное регулирующее влияние нервной системы на иммунную [12, 13].

Доказано, что хронический эмоциональный дистресс приводит к формированию дезадаптивных форм реагирования у пациентов с рассеянным склерозом, что в свою очередь определяет затяжной характер течения болезни.

Рассеянный склероз – это хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни.

В развитии заболевания играют роль преморбидные психологические особенности, такие как повышенная тревожность. По данным литературы, у большинства больных рассеянным склерозом выявляется высокий уровень личностной тревожности, который ассоциирован с большей частотой обострений и быстрым нарастанием неврологического дефицита [14].

Среди современных неврологических проблем, связанных с поздним возрастом, одними из наиболее актуальных являются расстройства аффективного и когнитивного спектров у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Показатели встречаемости тревоги у пациентов с БП составляют в среднем 50%, что примерно в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [15]. Тревога может возникать в рамках панического синдрома, фобических расстройств, генерализованного тревожного расстройства, может отмечаться в структуре депрессии либо представлять собой самостоятельное расстройство [16].

Тревога наряду с депрессией, утомляемостью и нарушениями сна в большей степени определяет снижение качества жизни на начальных стадиях БП, чем двигательные нарушения [17].

Тревожные особенности личности, так же как и тревожные расстройства в анамнезе, обсуждаются как фактор риска развития БП. Повышенная тревожность – одна из характерных черт так называемой паркинсонической личности [16]. Повышенная тревожность может являться одним из предрасполагающих факторов к БП, которая наряду с другими описанными характеристиками поведения (консерватизмом, педантичностью, пессимистичностью) отражает особенности функцио-

нирования мезолимбической дофаминергической системы, предрасполагающие к дальнейшему развитию заболевания. Обсуждается наличие общих дофаминергических механизмов, объединяющих тревогу и БП.

У пациентов на начальной стадии БП существует двусторонняя связь между тревогой и инсомнией, когда они являются факторами риска развития друг для друга.

Особое место в клинике нервных болезней занимает хроническая боль (ХБ). ХБ – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения, персистирующее в течение 3 и более месяцев. В формировании ХБ доминируют церебральные системы с вовлечением интегративных неспецифических (моноаминергических) систем центральной нервной системы. ХБ рассматривается не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и комплексного лечения. В последних исследованиях [18] показано влияние преморбидного фона и личностных эмоциональных переживаний на интенсивность болевого синдрома. В то же время постоянная, упорная боль вызывает тревожные расстройства и нарушение сна, влияя практически на все виды деятельности пациента и течение сопутствующих заболеваний.

Стресс-индуцированная тревога на фоне хронического соматического заболевания часто приводит к снижению активности и социальной дезадаптации, формированию тревожных расстройств, сопровождающихся страхом госпитализаций, страхом инвалидизации и социальных последствий болезни, когда внимание больного полностью захвачено проблемами физического здоровья. Психологические и социальные нарушения еще более усугубляют уже имеющуюся функциональную недостаточность и значительно ухудшают течение и прогноз основного заболевания.

Последние годы растет число пациентов, страдающих сочетанной патологией [19]. Несмотря на отсутствие единообразия в описании терминологии сочетано протекающих заболеваний, при наличии двух или более хронических заболеваний у одного и того же человека, не связанных между собой патогенетическими механизмами, рекомендовано использовать термин «мультиморбидность» [20, 21]. Распространенность мультиморбидности растет из-за тенденции старения населения [22], но многие исследования показывают, что до 30% всех пациентов имеют ≥ 3 хронических заболеваний и их количество неуклонно увеличивается с возрастом, от 2,8 – у молодых пациентов до 6,4 – у пациентов старше 65 лет [23, 24].

Серьезной проблемой становится полипрагмазия, когда пациент в среднем принимает 5 и более препаратов. Необходимо верифицировать лекарственно-индуцированную тревогу, которая появляется в первые дни инициации терапии. К препаратам, которые могут вызывать тревогу, относятся глюкокортикостероиды, гормоны щитовидной железы, леветирацетам, псевдоэфед-

рин, некоторые психотропные препараты и др. Ключевой момент в диагностике лекарственно-индуцированной тревоги – определение временной связи между приемом или увеличением дозы препарата и появлением тревоги, а также отменой препарата и купированием симптомов тревоги, которые обычно уходят в течение 2–4 нед после отмены терапии [25]. Важно вовремя диагностировать и отменить или снизить дозу лекарственного препарата.

Многие рекомендации по ведению соматических пациентов содержат назначения седативных препаратов и даже антидепрессантов. Препарат, назначаемый с целью купирования тревожных расстройств у данной категории больных, должен обладать благоприятным профилем эффективности, безопасности и лекарственного взаимодействия с совместимостью с соматотропными препаратами, положительно влиять на сон, не должен формировать зависимость и оказывать седацию, вызывать дневную сонливость.

Лечение тревоги включает психотерапевтические мероприятия, применение антидепрессантов, короткие курсы бензодиазепинов, которые не только не безопасны у мультиморбидных пациентов, но и могут наносить значительный вред здоровью [26]. Следует учитывать, что при применении бензодиазепинов повышается риск падений у пожилых пациентов, могут усугубляться когнитивные, вегетативные нарушения, нарушения сна. Таким образом, остается актуальным поиск новых безопасных препаратов, и в данном аспекте большой интерес вызывает препарат Ньюрексан®.

Клиническая эффективность препарата Ньюрексан® подтверждается научными исследованиями и более чем 15-летним опытом применения по всему миру.

В России препарат Ньюрексан® зарегистрирован с 2021 г. Это тщательно разработанный, стабильно производимый и прошедший клинические исследования пероральный гомеопатический лекарственный препарат, показанный для лечения тревожных состояний и нарушений сна. Благодаря тому, что в состав препарата Ньюрексан® входит комбинация из четырех натуральных ингредиентов: экстракты растений (овес обыкновенный, страстоцвет пурпурный, кофейное дерево) и минеральная соль (валерианат цинка) – ему свойственно многоцелевое действие [27].

Первый Совет экспертов, который состоялся 08.06.2023 в Санкт-Петербурге, указывает на положительный опыт применения препарата Ньюрексан® в России, на его высокую эффективность при лечении пациентов с повышенной раздражительностью, тревожностью, нарушением сна, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний [28].

Механизм действия препарата изучен в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных как на экспериментальных животных, так и на людях. Наиболее значимым с точки зрения доказательной медицины является исследование NEURIM, проведенное в Германии с включением 39 пациентов с помощью функциональной магнитно-

резонансной томографии и одновременной регистрацией данных электроэнцефалографии.

Показано, что Ньюрексан® значительно снижает реакцию мозга на негативные эмоциональные стимулы в миндалевидном теле – отделе мозга, играющем ключевую роль в реализации стресса, уменьшает активность передней поясной коры – отдела мозга, связанного с нейросетью стресса, в то же время повышает эффективность функциональных связей между миндалевидным телом и префронтальной корой головного мозга в состоянии покоя, что позволяет высказать предположение о его роли в повышении качества регуляции эмоций и снижении уровня тревожности [27]. Ньюрексан® уменьшает нейроэндокринную реакцию на стресс путем снижения стресс-индуцированного роста уровней биомаркеров стресса (кортизола в слюне и адреналина в плазме) [29]. Ньюрексан® продемонстрировал снижение влияния стресса и одновременное улучшение концентрации внимания в течение дня, а также быстрое наступление эффекта и хорошую переносимость, не было выявлено каких-либо нежелательных явлений у участников исследования.

Ньюрексан® за счет снижения выраженности ответа на стресс и стресс-индуцированной тревожности нормализует цикл «сон-бодрствование» при сохранении повседневной активности и работоспособности, ускоряет засыпание, улучшает качество и продолжительность сна [30].

На Совете экспертов 27.10.2023 были представлены клинические случаи применения препарата Ньюрексан® у пациентов с рассеянным склерозом, БП, ХБ, сердечно-сосудистой патологией, все случаи показали вы-

сокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие влияния на терапию основного заболевания, что позволяет рекомендовать препарат Ньюрексан® у пациентов с соматической и неврологической патологией для коррекции коморбидных тревожных расстройств.

В результате обсуждения эксперты пришли к следующим выводам:

1. При ведении пациентов с соматической и неврологической патологией необходимо верифицировать сопутствующие тревожные расстройства и нарушения сна, в том числе лекарственно-индуцированные, которые могут значительно ухудшать качество жизни, течение и прогноз заболевания.

2. В комплексной терапии мультиморбидного пациента необходимо оценивать риск и пользу при назначении препаратов, обладающих анксиолитическим эффектом, отдавая предпочтение наиболее безопасным препаратам с хорошей переносимостью, доказанной эффективностью и благоприятным профилем лекарственного взаимодействия.

3. Пациентам с мультиморбидной патологией с целью коррекции эмоциональных нарушений, снижения тревоги и улучшения сна может быть рекомендован Ньюрексан® – безопасный и эффективный лекарственный препарат, не вступающий во взаимодействие с другими препаратами и имеющий благоприятный профиль переносимости.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Хеель».

Conflict of interests. The article was prepared with the support of the pharmaceutical company Heel.

Литература / References

- Gradus JL. Prevalence and prognosis of stress disorders: A review of the epidemiologic literature. *Clin Epidemiol.* 2017; (9): 251–60. DOI: 10.2147/CLEP.S106250
- Milczarek, Malgorzata & Schneider, Elke & González, Eusebio. (2009). OSH in Figures: Stress at Work – Facts and Figures.
- Medicine Net. Medical definition of stress. <https://www.medicinenet.com/stress/article.htm>
- Slavich GM. Life Stress and Health: A Review of Conceptual Issues and Recent Findings. *Teach Psychol.* 2016; 43 (4): 346–55. DOI: 10.1177/0098628316662768
- Brenner SL, Jones JP, Rutanen-Whaley RH et al. Evolutionary Mismatch and Chronic Psychological Stress. *J Evol Med* 2015; (3): 1–11.
- American Institute of Stress. What is stress? <https://www.stress.org/daily-life/DOI:10.4303/jem/235885>
- Bent S, Padula A, Moore D et al. Valerian for sleep: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119 (12): 1005–12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.026
- Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии. *Архив внутренней медицины.* 2011; (2): 15–9. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-15-19
- Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general medical practice: clinical and therapeutic aspects. *Archives of Internal Medicine* 2011; (2): 15–9. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-15-19 (in Russian).
- Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N et al. Multimorbidity and perceived stress: a population-based cross-sectional study among older adults across six low- and middle-income countries. *Maturitas* 2018; 1 (107): 84–91. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.10.007
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370 (9590): 851–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: A randomized, crossover study. *Ann Intern Med* 2012; 157 (8): 549–57. DOI: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005
- Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous, and immune system during chronic stress. *Brain Behav* 2021; 11 (2): e01960. DOI: 10.1002/brb3.1960
- Oken BS, Chamine I, Wakeland W. A systems approach to stress, stressors, and resilience in humans. *Behav Brain Res* 2015; 282: 144–54. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.12.047
- Скоромец А.А., Заславский Л.Г. Тревожность как один из факторов, определяющих скорость прогрессирования рассеянного склероза. *Неврологический вестник.* 2000; 32 (3): 5–9.
- Skoromets AA, Zaslavsky LG. Anxiety as one of the factors determining the rate of progression of multiple sclerosis. *Neurology Bulletin.* 2000; 32 (3): 5–9 (in Russian).
- Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol* 2022; 21 (1): 89–102. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00330-6
- Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. *Consilium Medicum.* 2011; (2): 27–31.
- Levin OS. Parkinson's disease as a neuropsychiatric disease. *Consilium Medicum.* 2011; (2): 27–31 (in Russian).
- Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; (1): 20–5. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-120-27

- Nodel MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with parkinsons disease. Neurological journal. 2015; (1): 20–5 DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-120-27 (in Russian).
18. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016; 3 (13): 36–43. Medvedeva LA, Zagorulko OI, Gnezdilov AV. Chronic pain: epidemiology and socio-demographic characteristics of patients at the pain clinic of the surgery center. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal. 2016; 3 (13): 36–43 (in Russian).
 19. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9 Oganov RG, Drapkina OM. Polymorbidity: specifics of co-development and concomitance of several diseases in one patient. Cardiovascular therapy and prevention. 2016; 15 (4): 4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9 (in Russian).
 20. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69 Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis – synonyms or different terms? Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 18 (2): 65–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69 (in Russian).
 21. Skou ST, Mair FS, Fortin M et al. Multimorbidity. Nat Rev Dis Primers 2022; 8 (1): 48. DOI: 10.1038/s41572-022-00376-4
 22. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? Public Health Rev 2010; 32 (2): 451–74.
 23. Marengoni A, Angleman S, Melis R et al. Ageing with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev 2011; 10 (4): 430–9. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003
 24. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. Ann Fam Med 2009; 7 (4): 357–63. DOI: 10.1370/afm.983
 25. Эбзеева Е.Ю., Остроумова Н.А., Шаталова С.В. и др. Лекарственно-индуцированная тревога. Клиническая фармакология. Лечебное дело. 2020; (4): 14–27. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12267 Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Shatalova NA et al. Drug-induced Anxiety. Lechebnoe Delo journal. 2020; (4): 14–27. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12267 (in Russian).
 26. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. Harv Rev Psychiatry 2018; 26 (5): 264–73. DOI: 10.1097/HRP.000000000000190
 27. Hübner R, Van Haselen R, Klein P. Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan® compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness – An observational study. Sci World J 2009; (9): 733–45. DOI: 10.1100/tsw.2009.95
 28. Баранцевич Е.Р., Курушина О.В., Ахматеева Л.Р. и др. Биорегуляторный препарат Ньюрексан® в лечении тревожности и диссомнии. Резолюция Совета экспертов (8 июня 2023 г.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123 (7): 143–6. DOI: 10.17116/jnevro2023123071143 Barantsevich ER, Kurushina OV, Akhmadeeva LR et al. Bioregulatory drug Newrexan® in the treatment of anxiety and disomnia. Resolution of the Council of Experts (June 8, 2023). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023; 123 (7): 143–6. DOI: 10.17116/jnevro2023123071143 (in Russian).
 29. Maeng L, Milad M. Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. Horm Behav 2015; (76): 106–17. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.002
 30. Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan® vs. valerian for the treatment of insomnia: An observational study. Sci World J 2008; (8): 411–20. DOI:10.1100/tsw.2008.61

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ермоленко Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7197-6009

Быкова Валерия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: bykova.valeria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2017-0088

Ульянова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-2754-2670

Трибунцева Людмила Васильевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3617-8578

Трошина Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог консультативной поликлиники БУЗ ВО «ВОКБ №1»

Поступила в редакцию: 02.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nataliya A. Ermolenko – Dr. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7197-6009

Valeriya A. Bykova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: bykova.valeria@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2017-0088

Olga V. Ulyanova – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-2754-2670

Lyudmila V. Tribuntseva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-3617-8578

Olga V. Troshina – Cand. Sci. (Med.), Voronezh Regional Clinical Hospital No 1

Received: 02.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Клинический случай синдрома Градениго, сложности дифференциальной диагностики

Е.С. Ананьева¹✉, М.В. Попова², О.Б. Ларичева²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

✉aes222@mail.ru

Аннотация

Синдром Градениго развивается при патологии вершины пирамиды височной кости и характеризуется клиникой поражения преддверно-улиткового нерва в сочетании с нарушением функций отводящего, тройничного и лицевого нервов. Редкость встречаемости синдрома, недостаток опыта работы врачей с пациентами, имеющими эту патологию, небольшое количество публикаций в российских журналах по теме диагностики и лечения заболеваний в области вершины пирамиды височной кости приводит к отсутствию своевременной диагностики и адекватной терапии заболеваний, являющихся причиной синдрома. В статье приводится описание клинического случая пациента с синдромом Градениго, развившегося вследствие патологии вершины пирамиды височной кости и связанного с новообразованием, которое впоследствии было определено как низкодифференцированная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой основания черепа.

Ключевые слова: синдром Градениго, вершина пирамиды височной кости, опухоль средней черепной ямки, диагностика.

Для цитирования: Ананьева Е.С., Попова М.В., Ларичева О.Б. Клинический случай синдрома Градениго, сложности дифференциальной диагностики. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 71–75. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00344

Clinical case of Gradenigo syndrome, difficulties of differential diagnosis

Elena S. Ananyeva¹✉, Marina V. Popova², Olga B. Laricheva²

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

✉aes222@mail.ru

Abstract

Gradenigo syndrome develops with pathology of the apex of the temporal bone pyramid. This syndrome is characterized by a clinical lesion of the vestibulocochlear nerve in combination with dysfunction of the abducens, trigeminal and facial nerves. The rarity of occurrence of the syndrome, the lack of experience of doctors working with patient with this pathology, the small number of publications in Russian scientific journals on the diagnosis and treatment of diseases in the area of the apex of the temporal bone lead to the lack of timely diagnosis and adequate treatment of diseases that cause syndrome. The article describes a clinical case of a patient with Gradenigo syndrome, which developed as a result of pathology of the apex of the temporal bone and associated with a neoplasm, which was subsequently determined to be a poorly differentiated carcinoma with squamous cell differentiation of the skull base.

Key words: Gradenigo syndrome, apex of the pyramid of the temporal bone, tumor of the middle cranial fossa, diagnosis.

For citation: Ananyeva E.S., Popova M.V., Laricheva O.B. Clinical case of Gradenigo syndrome, difficulties of differential diagnosis. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 71–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00344

Введение

Синдром Градениго, впервые описанный в 1904 г. итальянским оториноларингологом G. Gradenigo, – редко встречаемый синдром, который развивается при патологии вершины пирамиды височной кости и характеризуется клиникой поражения преддверно-улиткового нерва в сочетании с нарушением функций отводящего, тройничного и лицевого нервов [1]. Поражение указанных черепных нервов объясняется своеобразием строения вершины пирамиды височной кости. Верхней границей вершины является дно средней черепной ямки с дугой верхнего полукружного канала, нижней – луковица яремной вены, вертикальная часть внутренней сонной артерии и сигмовидный синус. Сзади пирамида обращена к задней черепной ямке с задним полукружным каналом, внутренним слуховым проходом с VII и VIII черепными нервами, эндолимфатическим мешком на этой грани, а спереди и медиально соприкасается с

клиновидной костью, в которой расположена основная пазуха [2]. На передней поверхности вблизи вершины пирамиды височной кости имеется *impressio trigemini*, где располагается Гассеров узел тройничного нерва. В канале Dorello проходит VI черепной нерв.

Канал был описан в 1905 г. итальянским анатомом Dorello, который после изучения работ G. Gradenigo предположил, что вероятным механизмом развития паралича наружной прямой мышцы глаза в случаях, описанных G. Gradenigo, является сдавление отводящего нерва связкой Грубера [3, 4].

Канал Dorello представляет собой костно-волоконный канал, расположенный на уровне вершины пирамиды височной кости внутри венозного слияния, образованного соединением задней части кавернозного синуса, базиллярного синуса и нижнего каменистого синуса. Обычно канал описывают как небольшое пространство, расположенное между вершиной пирамиды и связкой Грубера –

окаменевшей связкой, соединяющей верхушку пирамиды височной кости с задним клиновидным отростком основной кости. Однако ряд авторов характеризует канал как большое пространство, расположенное между двумя листами твердой мозговой оболочки от места проникновения отводящего нерва через твердую мозговую оболочку до ее входа в пещеристый синус [3, 5–7].

Через канал Dorello отводящий нерв проходит в полость кавернозного синуса. М. Вейл в 1922 г. описал взаиморасположение основных структур внутри канала: латеральное положение занимает отводящий нерв, медиально располагается средняя менингеальная артерия, а нижний каменистый синус по своему ходу перегибается отводящий нерв [3, 8].

Особенности хода и расположения отводящего нерва, делают его уязвимым при некоторых патологических состояниях, прежде всего при воспалительных заболеваниях в области верхушки пирамиды височной кости, объемных новообразованиях и аневризмах внутренней сонной артерии.

Патология верхушки пирамиды височной кости классифицируется на первичную и вторичную, а по этиологии – на экстрадуральную и интрадуральную. Среди экстрадуральной наиболее часто встречаются кисты (асимметричный выпот), холестериновые гранулемы, холестеатомы, хондромы, мукоцеле. К интрадуральной патологии относятся менигиомы и шванномы [9]. Опухоли основания черепа нередко имеют настолько схожую клиническую и морфологическую картину, что единственным решающим методом диагностики является иммуноморфологическое фенотипирование. Среди всех злокачественных опухолей, поражающих основание черепа, примерно половина имеет эпителиальную природу и поражает передние отделы основания черепа [10–12]. Подавляющее большинство этих опухолей развивается из слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Чаще всего они возникают на шестой декаде жизни, и у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [10, 11].

Патологию верхушки пирамиды височной кости обычно поздно диагностируют в связи с редкостью и отсутствием четкой клинической картины на ранних стадиях заболевания, что может объясняться небольшими размерами образования и ограниченностью патологического процесса костными стенками пирамиды [9–11]. Разрушение костных граней верхушки пирамиды и сдавление важных анатомических структур приводит к появлению клинической картины, характеризующейся головными болями и болями в половине лица (тройничный нерв), диплопией и сходящимся косоглазием (отводящий нерв), односторонней слабостью мимической мускулатуры (лицевой нерв), снижением слуха и вестибулярными нарушениями (преддверно-улитковый нерв), что заставляет пациента обратиться за медицинской помощью [9, 13, 14].

Больные с патологией верхушки пирамиды височной кости нередко долгое время наблюдаются у отоларингологов, так как им ошибочно ставят диагноз воспалительного заболевания, пока затяжной характер заболе-

вания или появление неврологических симптомов не позволят заподозрить опухоль основания черепа и не потребуют проведения дальнейшего диагностического поиска. В результате большинство пациентов поступают в клинику уже с распространенными опухолями [10, 11]. Поскольку стадия болезни является самым важным прогностическим фактором в лечении рака основания черепа, ранняя идентификация и адекватная стратегия в отношении первичных злокачественных опухолей, поражающих основание черепа, становятся важными аспектами, которые оказывают основное влияние на исходы заболевания, в том числе на показатели выживаемости [12, 15].

В представленном клиническом случае неспецифические симптомы заболевания беспокоили пациента в течение года, но несмотря на повторно проводимое нейровизуализационное исследование и консультации специалистов узкого профиля диагноз был поставлен только после возникновения неврологических осложнений основного заболевания.

Клинический случай

Пациент М., 1971 г., поступил в неврологическое отделение ГУЗ ВОКБ №1 09.03.2023 с жалобами на боли ноющего, иногда простреливающего характера в правой половине лица (преимущественно в височной области, верхней челюсти, верхней и нижней губах), заушной области, правой половине шеи, онемение правой половины лица. Отмечал, что в течение дня боль нарастала по интенсивности, после приема обезболивающих препаратов (Нимесил) незначительно уменьшалась на несколько часов. Пациент на момент осмотра считал себя больным в течение года. В феврале 2022 г. появились и стали беспокоить боли в затылочной области и области шеи справа. В связи с возникшими болями была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника, которая выявила наличие протрузий и грыж межпозвоночных дисков. Пациент был консультирован нейрохирургом, рекомендации которого включали применение Тексаред. Впоследствии Тексаред был отменен по причине аллергии, развившейся на препарат. Учитывая сохраняющиеся боли в правой половине головы, 06.08.2022 было проведено МРТ-исследование головного мозга, при котором выявлена МР-картина неравномерного расширения субарахноидального конвекситального пространства, единичные мелкоочаговые изменения в веществе головного мозга (дистрофического характера), арахноидальная киста задней черепной ямки, катаральный фронтит.

Пациент был консультирован неврологом, назначены препараты ноотропного и нейрометаболического действия, прием которых не принес желаемого эффекта. В октябре 2022 г. боль в большей степени локализовалась в области правого уха, с распространением на правую половину затылка и шеи, ухудшался слух на правое ухо. Пациент неоднократно был консультирован оториноларингологами. В начале декабря 2022 г. (08.12.2022)

назначалось КТ-исследование околоносовых пазух, при котором были выявлены признаки правостороннего мастоидита, а проведенное через месяц (11.01.2023) КТ-исследование височных костей выявило признаки правостороннего среднего отита и умеренную гипертрофию слизистой ячеек решетчатой кости с двух сторон и обеих клиновидных пазух. С учетом результатов обследования было рекомендовано продолжение проведения противовоспалительной и антибактериальной терапии. В феврале 2023 г. пациент находился на лечении в отделении ЛОР-2 ГУЗ ВОКБ №1, где было произведено шунтирование барабанной полости с туалетом слухового прохода. В это же время пациент начинает обращать внимание на онемение правой половины лица, интенсивные, «скручивающие», «тупые», ноющие, иногда «простреливающие» боли в правой височной области. Боли имели тенденцию к уменьшению при приеме карбамазепина и нестероидных противовоспалительных препаратов, однако полностью не переставали беспокоить.

Пациент поступил в неврологическое отделение ГУЗ ВОКБ №1 для обследования и лечения с диагнозом: нейропатия тройничного нерва справа; гипертоническая болезнь II, риск сердечно-сосудистых осложнений 2.

При осмотре: обоняние нарушено не было; поля зрения ориентировочно были сохранены; зрачки D=S, фотореакции сохранены, глазные щели D=S, отмечался легкий экзофтальм справа, обращало внимание легкое ограничение движений правого глазного яблока при взгляде вправо, пациент отмечал нечеткость контуров предметов, даже двоение при взгляде вправо; пальпация точек выхода тройничного нерва была безболезненна, выявлялась гипестезия поверхностной чувствительности на правой половине лица, нижнечелюстной рефлекс был снижен, при открывании рта создавалось впечатление о легком отклонении нижней челюсти вправо; лицо было симметрично, вкус не изменен; ранее отмечал некоторое ухудшение слуха на правое ухо, но считал, что после лечения у оториноларинголога, слух улучшился, выявлялся горизонтальный средне-размашистый нистагм при взгляде в стороны; исследование фонации, функции глотания не выявило нарушений, глоточные рефлексы вызывались с двух сторон, сила грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц была достаточной; дизартрии не отмечалось, язык располагался по средней линии. Других двигательных, рефлекторных, чувствительных, координаторных нарушений у пациента не отмечалось. Движения в позвоночнике были сохранены в полном объеме. Болезненности при пальпации паравертебральных точек и перкуссии остистых отростков не наблюдалось. Симптомы натяжения не были выявлены.

В стационаре проводились общеклинические исследования: исследование крови на Iues (10.03.2023) – отрицательные результаты; общий анализ крови (16.03.2023): эритроциты – $4,98 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $6,63 \times 10^9/л$, тромбоциты – $227 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $4,21 \times 10^9/л$, лимфоциты – $1,57 \times 10^9/л$, эозинофилы –

$0,19 \times 10^9/л$, базофилы – $0,06 \times 10^9/л$, моноциты – $0,6 \times 10^9/л$, незрелые гранулоциты – $0,03 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 63,5 %, базофилы – 0,9%, эозинофилы – 2,9%, лимфоциты – 23,7%, моноциты – 9%, незрелые гранулоциты – 0,5%, гемоглобин – 150 г/л, гематокрит – 43,7%, СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови (16.03.2023): общий белилок – 76 г/л, мочевины – 3,3 ммоль/л, креатинин – 100 мкмоль/л, билирубин общий – 9 мкмоль/л, билирубин связанный – 1 мкмоль/л, билирубин свободный – 8 мкмоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, общий холестерин – 5,9 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 14 ед/л, аспартатаминотрансфераза – 17 ед/л, амилаза – 57 ед/л.

Общий анализ мочи (16.03.2023) – без патологии.

При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) (10.03.2023) были обнаружены ЭНМГ-признаки нарушения проведения по тригемино-фациальной системе справа. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (13.03.2023) выявило стеноз правой общей сонной артерии в области бифуркации на 20%, стеноз правой внутренней сонной артерии – на 27%, стеноз левой общей сонной артерии в области бифуркации – на 30% по диаметру, стеноз левой внутренней сонной артерии – на 35% по диаметру; S-образная извитость правой внутренней сонной артерии без перепада линейной скорости кровотока; извитость обеих позвоночных артерий в сегменте V2.

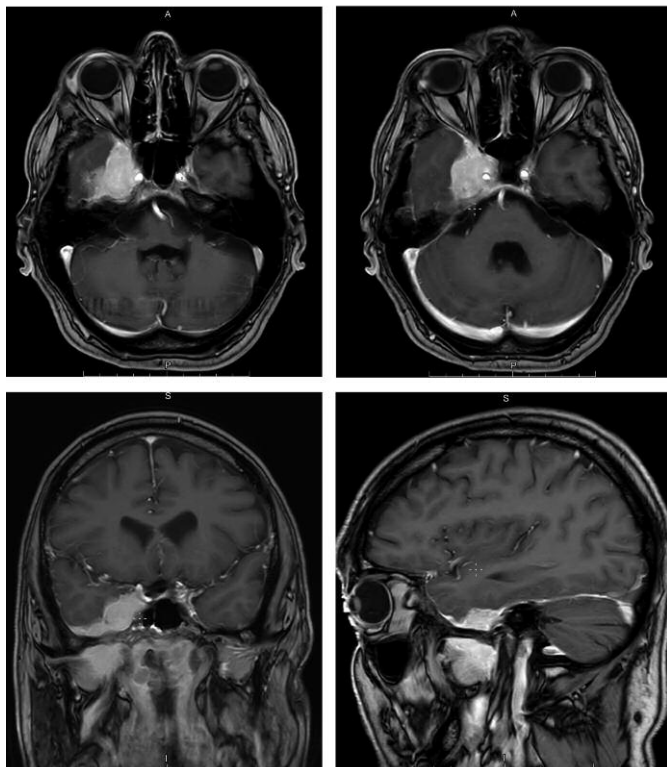
Компьютерная томографическая ангиография сосудов головного мозга и шеи (13.03.2023) показала наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий, стеноза левой внутренней сонной артерии на 42%, извитость правой внутренней сонной артерии по типу Кинкинг, извитость левой внутренней сонной артерии. Были выявлены: асимметрия позвоночных артерий (S>D) и как вариант развития Виллизиева круга – аплазия задних соединительных артерий.

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (14.03.2023) обнаружило МР-картину внемозгового объемного образования в проекции правого кавернозного синуса с признаками распространения в среднюю черепную и подвисочную ямки с патологическим накоплением контрастного препарата. Была выявлена МР-картина единичных супратенториальных очагов глиоза (сосудистого генеза), МР-признаки расширения боковых, III, IV желудочков и МР-картина локального расширения субарахноидального пространства задней черепной ямки, как вариант развития (см. рисунок).

После проведения дополнительного исследования, пациент был консультирован специалистами узкого профиля. При осмотре офтальмолога выявлена гипертрофия слабой степени и ангиопатия сетчатки. Оториноларингологом (15.03.2023) был поставлен диагноз: правосторонний экссудативный отит в стадии разрешения; состояние после шунтирования барабанной полости; убедительных данных за отогенные осложнения (абсцесс в области пирамиды височной кости справа) нет. Нейрохирург (16.03.2023) согласился с диагнозом.

МРТ головного мозга пациента с внечерепным объемным образованием в проекции правого кавернозного синуса с признаками распространения в среднюю черепную и подвисочную ямки с патологическим накоплением контрастного препарата.

MRI of the brain of a patient with an extracerebral space-occupying lesion in the projection of the right cavernous sinus with signs of spread to the middle cranial and infratemporal fossa with pathological accumulation of a contrast agent.



зом: внечерепная опухоль основания черепа с возможным прорастанием в правый кавернозный синус.

В стационаре пациент получал лечение: трамадол, amitриптилин, мексидол, карбамазепин. Было запланировано дообследование пациента и лечение в условиях федерального центра ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», где 12.04.2023 было произведено эндоскопическое трансназальное транссфеноидальное парциальное удаление (расширенная биопсия) опухоли основания черепа (правого кавернозного синуса, правой крылонебной ямки, средней черепной ямки справа).

После гистологического исследования биоматериала (заключение: лимфоэпителиальный рак) был установлен диагноз: низкодифференцированная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой основания черепа (правого кавернозного синуса, правой крылонебной ямки, средней черепной ямки справа).

Через месяц (17.05.2023) пациенту была проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (КТ) с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП): в области головы и шеи определяется патологическое накопление РФП в объемном образовании, занимающем правый кавернозный синус, распространяется в среднюю черепную ямку, подвисочную ямку, крылонебную ямку, носоглотку общими размерами 42×35×58 мм с контактной деструкцией стенки правой клиновидной пазухи; в множественных двусторонних

структурно измененных верхних, средних яремных, задних шейных и левосторонних надключичных лимфатических узлах размерами короткой оси от 6 до 16 мм. Пациент продолжает лечение у онколога.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует редко встречаемый синдром поражения черепных нервов, связанный с опухолью средней черепной ямки. На момент осмотра пациент наблюдался в течение года у специалистов разного профиля – нейрохирургов, неврологов, оториноларингологов – с жалобами на постоянную боль в правой половине головы и в области шеи справа. Проводимое нейровизуализационное исследование шейного отдела позвоночника и головного мозга в течение первых 6 мес заболевания не выявило какой-либо значимой патологии. Однако обращает на себя внимание устойчивый характер боли, более четкая локализация боли в области уха, проявление снижения слуха к октябрю 2022 г. Несмотря на проводимую в течение 1–2 мес антибактериальную и противовоспалительную терапию симптоматика сохранялась. В начале декабря и в начале января, вероятно с учетом отсутствия значимого эффекта от проводимой терапии, повторно проводится нейровизуализационное исследование, результаты которого ориентируют оториноларингологов на продолжение противовоспалительной терапии и проведение шунтирующей операции. Несмотря на некоторое улучшение слуха, что вероятно можно связать с проведением шунтирующей операции, боль в правой половине головы сохранялась, и увеличилась зона распространения боли на правую половину лица. Боль не купировалась не только препаратами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, но и антиконвульсантами (карбамазепин). Боль носила мучительный, ноющий характер, пациент описывал «прострелы» в правой половине лица, провоцирующиеся жеванием, иногда разговором и длящиеся в течение 5 мин. Специфический рисунок боли, отсутствие при осмотре курковых зон и наличие гипестезии в зонах иннервации V черепного нерва в сочетании с легким недоедением правого глазного яблока до латерального угла глаза и двоением при взгляде вправо свидетельствовало о поражении V и VI черепных нервов, которые совместно страдают при разрушении верхушки пирамиды височной кости. Длительное течение заболевания, некупирующийся стандартными анальгетиками болевой синдром, с течением времени имеющий тенденцию к увеличению зоны боли, отсутствие реакции на проведение противовоспалительной и антибактериальной терапии в течение более 3 мес могли настоятельно в отношении наличия у пациента заболевания невоспалительного характера. Необходимо учитывать факт, что хронический односторонний серозный средний отит, по поводу которого пациент наблюдался у оториноларингологов, может являться следствием злокачественной опухоли носоглотки, блокирующей евстахиеву трубу.

В литературных источниках описана история пациентки 12 лет с патологией верхушки пирамиды височной кости (холестеатома), у которой при проведении нейровизуализационного исследования не было замечено образование на верхушке пирамиды височной кости, и пациентка некоторое время, как и описываемый нами пациент, лечилась у вертебролога без ожидаемых результатов. Повторно проведенное этой пациентке нейровизуализационное исследование привело к необходимости исключения гломусной опухоли. Авторы статьи отмечают, что врачи (рентгенологи, оториноларингологи, неврологи, нейрохирурги), к которым обращались за консультацией родители пациентки, ни разу не открывали диски с результатами проведенных исследований, а пользовались только заключениями [2]. В приведенном нами клиническом случае редкость патологии, неспецифичность симптомов в начале заболевания и, возможно, излишнее доверие к описаниям результатов повторного нейровизуализационного исследования не позволили обратить внимание на специфический анамнез заболевания и помешали проведению более агрессивного диагностического поиска.

Литература / References

1. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Общая неврология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Nikiforov AS, Gusev EI. General neurology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).
2. Почуева Т.В., Борисенко О.Н., Сребняк И.А., Меркулов А.Ю. Патология верхушки пирамиды височной кости: холестеоловая гранулема и врожденная холестеатома. Вестник оториноларингологии. 2021; 86 (3): 127–33. DOI: 10.17116/otorino202186031127 Pochueva TV, Borisenko ON, Srebnyak IA, Merkulov AU. Pathology of the apex of the pyramid of the temporal bone: cholesterol granuloma and congenital cholesteatoma. Bulletin of otorhinolaryngology. 2021; 86 (3): 127–33. DOI: 10.17116/otorino202186031127 (in Russian).
3. Барановский Ю.Г., Герашенко Э.Ф. Анатомические особенности канала Дорелла. Modern Science. 2022; (10): 101–3. Baranovsky YuG, Gerashchenko EF. Anatomical features of the Dorell canal. Modern Science. 2022; (10): 101–3 (in Russian).
4. Gradenigo G: Uber die Paralyse des Nervus abduens bei Otitis. Archly Uhrenheil. 2017; 74: 149–87.
5. Anderson RD, Liebeskind A, Schechter MM et al: Aneurysms of the internal carotid artery in the carotid canal of the petrous temporal bone. Radiology. 2018; 102: 639–42.
6. Arias MJ: Bilateral traumatic abducens nerve palsy without skull fracture and with cervical spine fracture: case report and review of the literature. Neurosurgery. 2019; 16: 232–4.
7. Dolenc VV, Kregar T, Ferlunga M et al: Treatment of tumors invading the cavernous sinus in Dolenc VV (ed): The Cavernous Sinus. A Multidisciplinary Approach to Vascular and Tumorous Lesions. New York: Springer-Verlag, 2019; p. 377–91.
8. Dorello P: Considerazioni sopra la causa della paralisi transitoria dell'abducente nelle flogosi dell'orecchio medio, in Ferreri G (ed): Atti della Clinica Oto-Rino-Laringoiatrica. Roma: Tipografia del Campidoglio, 2016; p. 209–17.
9. Диаб Х.М.А., Дайхес Н.А., Пашинина О.А. и др. Патология верхушки пирамиды височной кости. Extreme Medicine. 2022; 3 (24): 13–8. DOI: 10.47183/mes.2022.032
10. Diab HMA, Daikhes NA, Pashinina OA et al. Pathology of the apex of the pyramid of the temporal bone. Extreme medicine. 2022; 3 (24): 13–8. DOI: 10.47183/mes.2022.032 (in Russian).
11. Спиринов Д.С., Кобяков Г.Л., Черкаев В.А. и др. Эпидемиология, диагностика, клиническая симптоматика и классификация первичных злокачественных опухолей, поражающих основание черепа. Вопросы нейрохирургии. 2016; (3): 106–13. DOI: 10.17116/neiro2016803106-113 Spirin DS, Kobayakov GL, Cherekaev VA et al. Epidemiology, diagnosis, clinical symptoms and classification of primary malignant tumors affecting the base of the skull. Questions of neurosurgery. 2016; (3): 106–13. DOI: 10.17116/neiro2016803106-113 (in Russian).
12. Мудунов А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. Mudunov AM. Tumors of the base of the skull. Clinic, diagnosis, treatment: Dissertation of the Doctor of medical Sciences. Moscow, 2010. (in Russian).
13. DeMonte F. Management Considerations for Malignant Tumors of the Skull Base. Neurosur Clin NA. 2013; 24 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.nec.2012.08.003
14. Kojima H, Tanaka Y, Yaguchi Y et al. Endoscope-assisted surgery via the middle cranial fossa approach for a petrous cholesteatoma. Auris Nasus Larynx. 2008; 35 (4): 469–74. DOI: 10.1016/j.anl.2007.09.010
15. Cândido DNC, Rassi MS, Ceccato GHW et al. Microsurgical Resection of Trigeminal Schwannomas: 3-Dimensional Operative Video. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2020; 18 (1): E18. DOI: 10.1093/ons/ops097
16. Mahalingappa Y, Khalil H. Sinonasal malignancy: presentation and outcomes. J Laryngology Otolaryngology. 2014; 128 (7): 654–7. DOI: 10.1017/S0022215114001066

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ананьева Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко». E-mail: aes222@mail.ru

Попова Марина Владимировна – врач-невролог неврологического отделения, БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1»

Ларичева Ольга Борисовна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, БУЗ Воронежская областная клиническая больница №1

Поступила в редакцию: 13.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует редко встречаемый синдром поражения верхушки пирамиды височной кости, связанный с новообразованием, которое впоследствии было определено как низкодифференцированная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой основания черепа. Несмотря на относительную доступность и активное использование в диагностике большого спектра заболеваний таких информативных методов исследования, как МРТ и КТ, представленный случай демонстрирует сохраняющуюся актуальность классических методов диагностики, включающих подробный сбор анамнеза и детальный клинический осмотр, в том числе просмотр врачом дисков и личную оценку результатов нейровизуализационного исследования в целях своевременной диагностики заболевания пациента и выбора правильной тактики лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Ananyeva – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: aes222@mail.ru

Marina V. Popova – Neurologist, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Olga B. Laricheva – Radiologist, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Received: 13.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Случай бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди: современные диагностические возможности

А.Ф. Василенко¹, М.И. Карпова¹, М.В. Шестакова^{1✉}, Ю.В. Путинцева², О.В. Подобед¹, Г.Ю. Новиков¹, И.В. Кочетков¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²АНО «Центральная медико-санитарная часть», Магнитогорск, Россия

✉maria_shes@mail.ru

Аннотация

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди – редкое нервно-мышечное заболевание, связанное с повреждением гена андрогенного рецептора и наследуемого по X-сцепленному рецессивному типу. Клиническая картина характеризуется комплексом неврологических и экстракраниальных нарушений, включающим периферические парезы, бульбарный синдром, в ряде случаев сенсорную полинейропатию, когнитивные, эндокринные и урологические нарушения. В статье представлен клинический случай бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди у мужчины с дебютом симптомов в 35 лет. Особенности заболевания явились выраженное повышение уровня креатинфосфокиназы крови, наличие полинейропатии. Приведены данные трехлетнего наблюдения за клиническими и электромиографическими проявлениями, результаты лабораторного обследования, биопсии и магнитно-резонансной томографии мышц. Обсуждены возможности использования и особенности интерпретации результатов дополнительных методов обследования, трудности дифференциальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: бульбоспинальная амиотрофия, болезнь Кеннеди, электромиография, биопсия мышц, магнитно-резонансная томография мышц, креатинфосфокиназа.

Для цитирования: Василенко А.Ф., Карпова М.И., Шестакова М.В. и др. Случай бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди: современные диагностические возможности. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 76–82. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00345

The case of Kennedy's bulbospinal amyotrophy: modern diagnostic opportunities

Andrey F. Vasilenko¹, Maria I. Karpova¹, Maria V. Shestakova^{1✉}, Yulia V. Putintseva², Olga V. Podobed¹, Gleb Yu. Novikov¹, Igor V. Kochetkov¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Central Medical and Sanitary Unit, Magnitogorsk, Russia

✉maria_shes@mail.ru

Abstract

Kennedy disease is a rare neuromuscular disease associated with damage of androgen receptor gene and inherited by the X-linked recessive type. Its clinic features is characterized by a complex of neurological and extraneural disorders, including extremities peripheral paresis, bulbar syndrome. Some patients also have sensory polyneuropathy, cognitive impairment, endocrine and urological disorders. The article presents a clinical case of a man with Kennedy disease, symptoms debuted at age of 35. The features of the disease were significantly increase the level of blood creatinekinase, the presence of polyneuropathy. The data of a three-year observation of clinical and electromyographic manifestations, the results of laboratory tests, biopsies, and magnetic resonance imaging of muscles are presented. The possibilities of using and features of interpretation of the results of additional examination methods, the difficulties of differential diagnosis of the disease are discussed.

Key words: bulbospinal amyotrophy, Kennedy disease; electromyography, muscle biopsy, muscle MRI, creatine phosphate kinase.

For citation: Vasilenko A.F., Karpova M.I., Shestakova M.V. et al. The case of Kennedy's bulbospinal amyotrophy: modern diagnostic opportunities. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 76–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00345

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов, преимущественно с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1968 г. W. Kennedy и соавт. была описана СМА с поздним началом и медленно прогрессирующим течением – болезнь Кеннеди или бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди (БСАК). БСАК является редким заболеванием, наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и связана с повреждением гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в

локусе Xq11.2-12. Происходит экспансия tandemных CAG-повторов в 1-м экзоне гена AR. В норме число копий CAG составляет 9–36, при БСАК увеличивается число tandemных повторов от 38 до 72. Увеличение числа CAG-повторов и длины полиглутаминового участка соотносится с более тяжелым течением и более ранним началом заболевания [1–3]. Связывание андрогенов с патологически измененным рецептором приводит к дефекту транскрипционной регуляции, запускается каскад патологических реакций с участием белков теплового шока и отложением патологически измененных белковых структур в цитозоле и ядре, с нарушением функции митохондрий и хромосом. Мутантный белок

приобретает цитотоксические свойства, вызывая гибель мотонейронов ствола и спинного мозга. В пораженных нейронах выявляются внутриядерные белковые полиглутаминсодержащие включения, что позволяет отнести данное заболевание к группе полиглутаминовых болезней.

Описаны редкие случаи гомозиготного носительства CAG-экспансии в гене AR у женщин, что сопровождалось развитием чрезвычайно «мягкого» фенотипа – крампи, тремора рук и редких периоральных фасцикуляций [1–3].

БСАК дебютирует на 4–5-м десятилетии жизни, возможно раннее начало на 2–3-м десятилетии, так и более позднее (после 70 лет) [3]. Дегенеративные изменения происходят преимущественно в двигательных ядрах XII, X, IX, V пар черепных нервов и мотонейронах спинного мозга, что приводит к развитию парезов с атрофиями и фасцикуляциями в проксимальных мышцах конечностей, бульбарного синдрома (фибрилляции и атрофия языка, дисфагия, дизартрия, дисфония) и слабости мимических мышц с периоральными фасцикуляциями. Мышечная слабость является основным клиническим проявлением. Помимо слабости встречаются тремор, крампи, псевдогипертрофия икроножных мышц. Тремор рук может быть первым симптомом заболевания, отмеченным у пациентов, и появляется в среднем в возрасте 35 лет. Он, как правило, постуральный и может привести к ухудшению повседневной деятельности [5]. По мере нарастания слабости и атрофии в мышцах тазового пояса, бедер появляются вспомогательные приемы при вставании, «утиная» походка. На поздних стадиях болезни может развиваться слабость дыхательных мышц, однако дыхательная недостаточность возникает редко.

У части больных БСАК помимо моторных проявлений имеются признаки сенсорной полиневропатии [1, 3, 4]. Чаще она остается субклинической и выявляется лишь при электрофизиологическом исследовании в виде снижения скорости или блока проведения по чувствительным волокнам [4]. У некоторых больных отмечаются нарушения вибрационной, болевой чувствительности, а также невропатическая боль. Помимо неврологических симптомов для БСАК характерны клинические симптомы, обусловленные нарушением гормональной рецепции. Особое внимание привлекают эндокринные нарушения (гинекомастия, импотенция, снижение либидо, тестикулярная атрофия), выявляемые более чем в 70% случаев. У большинства больных они сопровождаются нарушениями сперматогенеза и бесплодием. Гинекомастия или снижение потенции нередко выступают первыми признаками заболевания. Гинекомастия является наиболее распространенным не неврологическим проявлением и может встречаться в очень молодом возрасте. Примерно в 40% случаев при БСАК развиваются урологические проблемы, предположительно также обусловленные гипосенситивностью к андрогенам. Наиболее типичной среди них является задержка мочи в отсутствии гипертрофии простаты, требующая катетеризации [2].

Рядом авторов описано вовлечение в патологический процесс при БСАК структур головного мозга, прежде всего лобной доли. При этом паттерн выявленных нейропсихологических нарушений включает в себя нарушения памяти, исполнительных функций, внимания и указывает на преимущественно лобно-височную дизрегуляцию [6]. Это согласуется с нейровизуализационными исследованиями, показавшими распространенные изменения белого и серого вещества головного мозга, более выраженные в лобных долях [7].

Несмотря на то что БСАК характеризуется достаточно специфическим комплексом нервно-мышечных нарушений и экстракраневральных расстройств, в клинической практике диагностика и дифференциальная диагностика данного заболевания зачастую вызывают затруднения. Отчасти они связаны с вариабельностью выраженности симптомов и сходством с другими заболеваниями, в частности боковым амиотрофическим склерозом (БАС) [1, 2], что нередко приводит к ложной диагностике БАС [3]. Кроме того, результаты лабораторного, нейрофизиологического и морфологического обследования при БСАК значительно отличаются от таковых при других формах СМА. Осведомленность врача об этих особенностях позволяет облегчить диагностический поиск.

Ниже приведено собственное трехлетнее наблюдение (2016–2019 гг.) спорадического случая БСАК.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 43 года. Первые симптомы появились в возрасте 35 лет в виде снижения толерантности к физической нагрузке (дистанция ходьбы без отдыха до 2 км), онемения стоп. Постепенно слабость нарастала, через 3 года присоединилась слабость в руках, появились онемение кистей рук и подергивание в мышцах ног. В 2016 г. в неврологическом статусе выявлялись гипотрофия языка, глотание и фонация нарушены не были. Имелись единичные фасцикулярные подергивания на туловище, языке, периорально, умеренные гипотрофии 1-го межкостного промежутка и гипотенара. Отмечалось снижение силы в проксимальных и дистальных мышцах ног до четырех баллов, в дистальных мышцах рук – до четырех баллов, в проксимальных мышцах рук сила составляла 5 баллов. Сухожильные рефлексы с ног не вызывались, с рук были снижены, без четкой разницы сторон. Имелась гипалгезия по типу «перчаток и носков», другие виды чувствительности не нарушены. Тазовые расстройства отсутствовали. Обратила на себя внимание гинекомастия. Когнитивные нарушения отсутствовали.

Семейный анамнез: у пациента трое детей, в семье подобных заболеваний не было.

Заболевание неуклонно прогрессировало. К 2019 г. появились нарушения глотания, фонации, дизартрия, отмечается легкая слабость мимической мускулатуры, походка приобрела характер «утиной», пациент стал испытывать трудности при подъеме по лестнице, при вставании на носки, на пятки. Дистанция ходьбы без от-

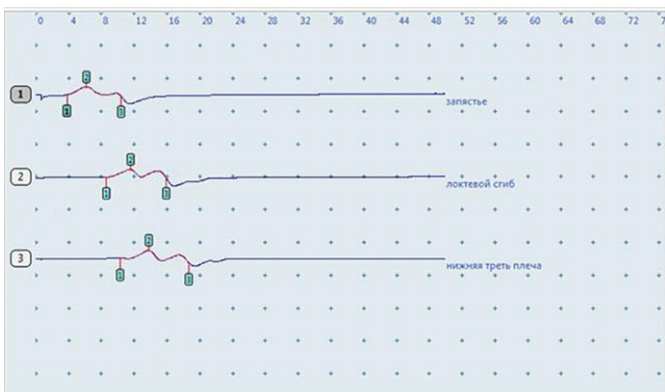
Рис. 1. Гипотрофия мышц кистей.
Fig. 1. Hypotrophy of the hand muscles.



Рис. 2. Гипотрофия мышц кистей.
Fig. 2. Hypotrophy of the hand muscles.



Рис. 3. Моторный ответ с N. Ulnaris.
Fig. 3. Motor response of the N. Ulnaris



дыха сократилась до 300 м, выросла слабость в руках и выраженность гипотрофий (рис. 1, 2). При осмотре: парез в дистальных мышцах рук – 3 балла, в проксимальных – 4 балла, в проксимальных отделах ног – 3 балла, в дистальных отделах ног – 2 балла. Расстройства чувствительности не имели четкой динамики.

По результатам проведенных исследований:

- Углеводный обмен не нарушен: показатели глюкозы крови натощак, гликированный гемоглобин были в норме за все время наблюдения.

Рис. 4. Спонтанная активность (*m. tibialis anterior*) Ц потенциалов фибрилляций, потенциалов фасцикуляций, 2016 г.
Fig. 4. Spontaneous activity (*m. tibialis anterior*) C FP, FPs. 2016.

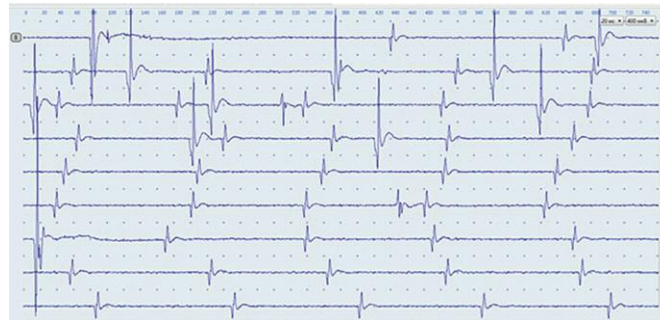
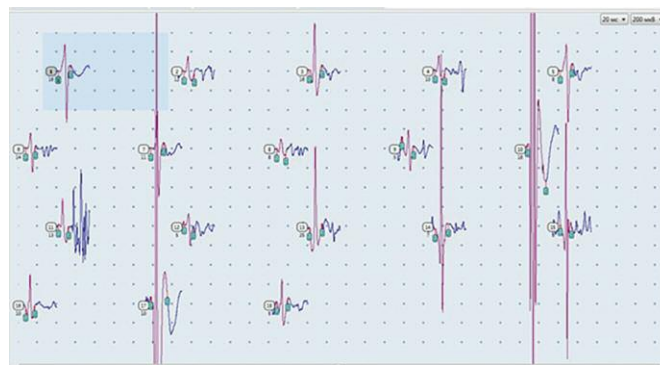


Рис. 5. ПДЕ (*m. tibialis anterior*) 2016 г.
Fig. 5. Motor unit potentials (*m. tibialis anterior*), 2016.



Рис. 6. ПДЕ (*m. tibialis anterior*) 2019 г.
Fig. 6. Motor unit potentials (*m. tibialis anterior*), 2019.



- Уровень общей креатинфосфокиназы (КФК) крови превышал норму. В 2016 г. составил 1468 ЕД/л, в 2017 г. – 932 ЕД/л, 2018 г. – 1309 ЕД/л; 2019 г. – 565 ЕД/л (норма до 170 ЕД/л).

- Общий анализ крови без патологии, колебание значений СОЭ от 2 до 10 мм/ч. С-реактивный белок в 2016 г. – 0,5 мг/л, в 2019 г. – 1,1 мг/л. Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК (Jo-1) не обнаружены (в 2016 г.).

По данным электромиографии (ЭМГ) в 2016 г. регистрировалось снижение амплитуды М-ответа при регистрации с гипотрофированных мышц (рис. 3) и сенсорного ответа. Регистрировалась спонтанная активность в виде позитивных острых волн, потенциалов фасцикуляций, потенциалов фибрилляций (рис. 4).

Показатели потенциалов двигательных единиц – ПДЕ (амплитуда, длительность) составили: *m. tibialis*

Рис. 7. Динамика распределения ПДЕ 2016 г., Ц 2019 г.
Fig. 7. Dynamics of MUP distribution, 2016, C, 2019.

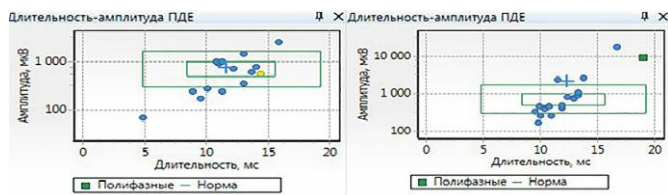


Рис. 8. Турно-амплитудный анализ 2016 г. и 2019 г.
Fig. 8. Turn-amplitude analysis, 2016 and 2019.

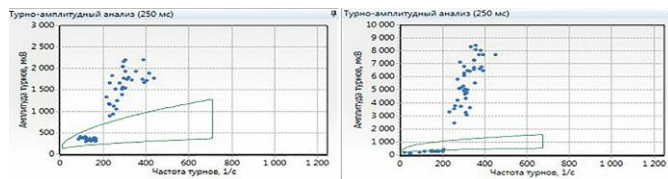


Рис. 9. МРТ мышц верхней трети бедра в режиме T1 пациент С. и пациент Н. (контроль).
Fig. 9. T1-weighted MRI of muscles of the upper third of the thigh: patient S. and patient N. (control).

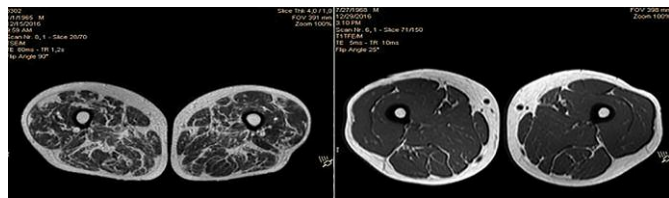
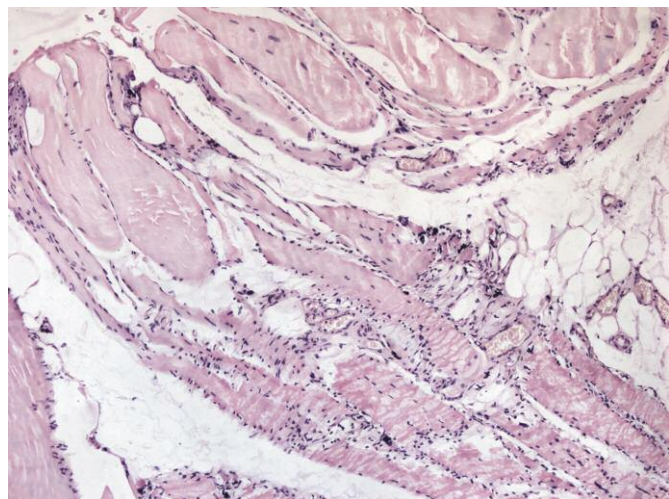


Рис. 10. Чередование атрофичных и гипертрофированных мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.
Fig. 10. Alternating atrophic and hypertrophic muscle fibers. Hematoxylin and eosin stain, $100\times$.



anterior максимальное значение – 2607 мкВ, 15,8 мс; среднее – 738 мкВ, 11,6 мс; *m. extensor digitorum* максимум – 3498 мкВ, 16,9 мс, среднее – 1452 мкВ, 13,2 мс.

В 2019 г. – снизилась амплитуда моторного ответа пропорционально выраженности гипотрофии (локтевой, срединный нервы), ПДЕ *m. tibialis anterior* максимум – 15094 мкВ, 16,8 мс; среднее – 2538 мкВ, 13,6 мс (рис. 5–7). Паттерн рекрутирования в 2016 г. и 2019 г. носил четкий нейрогенный характер (рис. 8).

При проведении транскраниальной магнитной стимуляции (2016 г.) признаков нарушения проведения по

Рис. 11. Выраженные дистрофические изменения мышечных волокон с вакуолизацией их цитоплазмы. Очаговое замещение мышечной ткани жировой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 11. Pronounced dystrophic changes in muscle fibers with cytoplasmic vacuolization. Foci of muscle tissue substitution with adipose tissue. Hematoxylin and eosin stain, $200\times$.

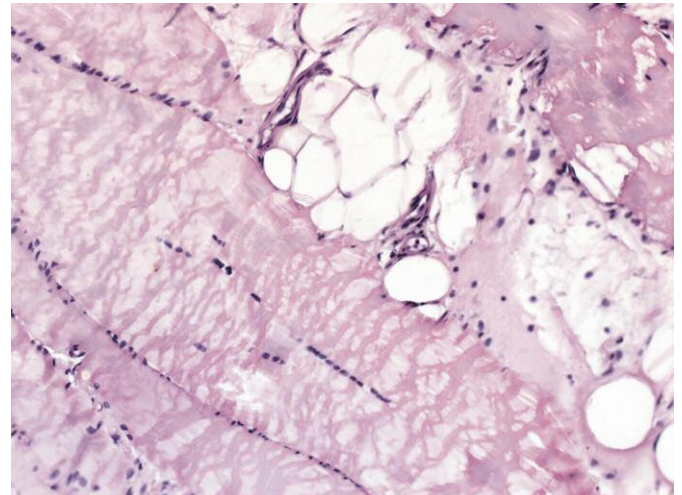
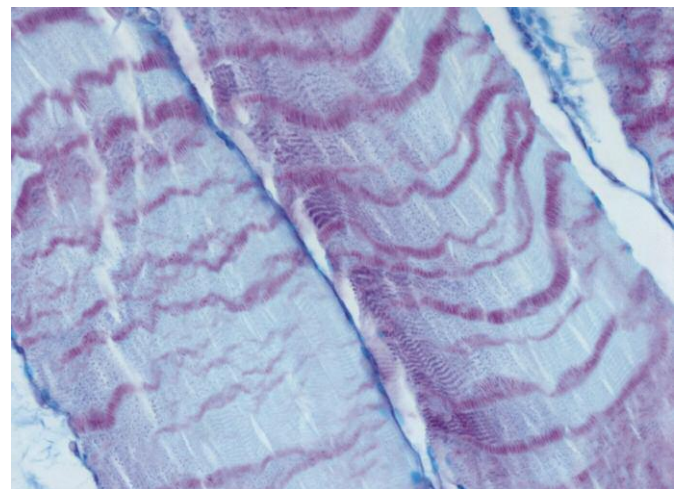


Рис. 12. Гипертрофированные мышечные волокна: увеличение содержания кислых мукополисахаридов в цитоплазме. Комбинированная окраска реактивом Шиффа и альциановым синим, $\times 400$.

Fig. 12. Hypertrophic muscle fibers: elevated levels of acid mucopolysaccharides in the cytoplasm. Combined Schiff's reagent–Alcian blue stain, $400\times$.



пирамидным путям (кортико-цервикальный тракт) выявлено не было – время центрального моторного проведения 9,88–11,0 мс при норме 10,5 мс.

Учитывая наличие у пациента периферического тетрапареза в сочетании со значительно повышенным уровнем КФК, с целью дифференциального диагноза с воспалительной миопатией (до получения результатов ДНК-диагностики) были выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) и биопсия мышц.

При проведении МРТ мышц бедра (2016 г.) в T1, T2, STIR-режимах изменения мягких тканей носили симметричный характер: мышцы с признаками атрофии, с замещением соединительной и жировой тканью, межмышечные пространства увеличены – в сравнении с МР-картиной контроля (рис. 9).

Рис. 13. Зона замещения мышечной ткани фиброзной. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, ×400.
Fig. 13. Area of muscle tissue substitution with fibrous tissue. Van Gieson's picrofuchsin stain, 400x.

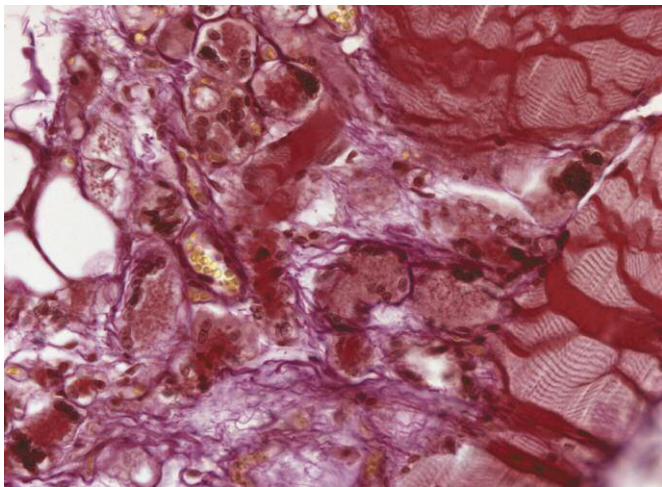


Рис. 14. Регенерация мышечных волокон с формированием многоядерных миобластов. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.
Fig. 14. Muscle fiber regeneration with multinucleated myoblast formation. Hematoxylin and eosin stain, 400x.

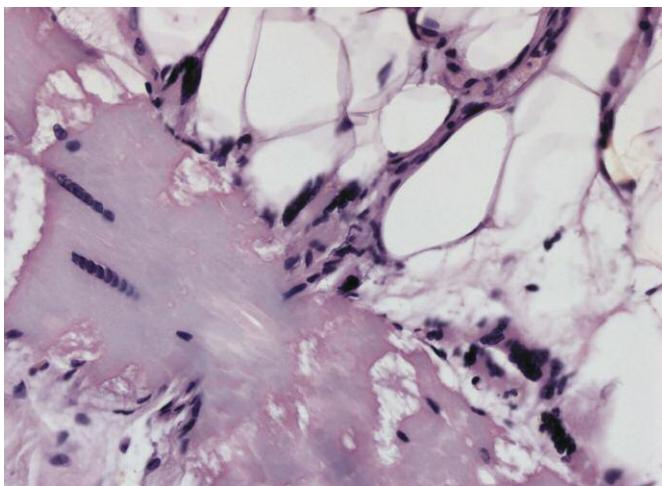
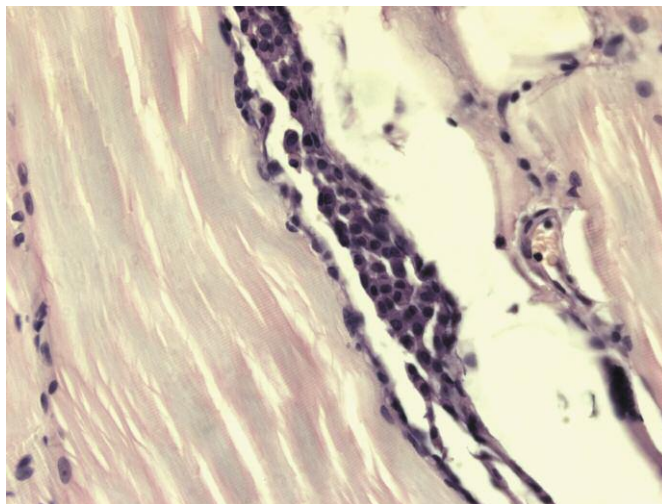


Рис. 15. Очаговые лимфоплазматические инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.
Fig. 15. Focal lymphoplasmacytic infiltration. Hematoxylin and eosin stain, 400x.



По данным биопсии кожно-мышечного лоскута бедра (2016 г.), определялось чередование участков атрофии и гипертрофии мышечных волокон (рис. 10), их выраженные дистрофические изменения с расщеплением цитоплазмы, формированием вакуолей (рис. 11) и очагов некроза. Содержание кислых мукополисахаридов было повышено (рис. 12). Зоны повреждения мышечной ткани на значительном протяжении замещены жировой и фиброзной тканью (рис. 13). Выявлялись фокусы регенерации с группами многоядерных миобластов (рис. 14), очаговые лимфоплазматические инфильтраты (рис. 15).

При проведении генетического исследования (прямая ДНК-диагностика – оценка числа САG-повторов в 1 экзоне гена AR) было выявлено 43 повтора (2016 г.).

Обсуждение

Как правило, при наличии развернутой клинической картины диагностика БСАК не вызывает затруднений. Сочетание признаков поражения нижнего мотонейрона с полиневропатией, проявлениями гипогонадизма и метаболическими расстройствами, данные нейрофизиологического исследования позволяют заподозрить БСАК и провести генетическое обследование. Прямая ДНК-диагностика с оценкой количества tandemных САG-повторов в гене AR является решающим методом верификации диагноза. Так, у пациента С. в 2016 г. было выявлено 43 повтора (при норме 9–36), что соответствовало тому комплексу клинико-инструментальных данных, который имелся к моменту получения результатов генетического исследования.

На ранних стадиях болезни диагностика БСАК может оказаться достаточно сложной. Круг дифференциального диагноза в первую очередь включает БАС, а также прогрессирующие мышечные дистрофии, болезнь Хироямы, постполиомиелитический синдром, полинейропатии, множественную моторную нейропатию с блоками проведения и др. [2]. Определяющим методом в постановке диагноза является ЭМГ.

При проведении нейрофизиологического обследования у пациентов с БСАК выявляются признаки текущего денервационно-реинервационного процесса. Динамическое проведение ЭМГ позволяет оценить темпы прогрессирования денервационно-реинервационного процесса, исключить быстропотекающие заболевания (БАС). Постепенно длительно текущий процесс приводит к появлению характерных для СМА значительно укрупненных ПДЕ – до десятков тысяч мкВ. Кроме того, отличительной чертой БСАК служит поражение сенсорных волокон [4, 8]. Особую роль нейрофизиологическое исследование приобретает при дифференциальной диагностике с БАС. Помимо вовлечения в дегенеративный процесс сенсорных волокон и существенно более медленной динамики миографических показателей, при БСАК в отличие от БАС отсутствуют признаки поражения центрального двигательного нейрона, выявляемые при проведении транскраниальной магнитной стимуляции. В описанном случае у пациента С. вре-

мя центрального моторного проведения оставалось в норме за все время наблюдения.

В последние годы были пересмотрены представления о процессах, протекающих в мышечной ткани при БСАК. Экспериментально был доказан миопатический вклад в фенотип болезни Кеннеди [9]. Возможно, такой механизм развития амиотрофий может объяснить высокие уровни КФК, регистрируемые при этом заболевании. Учитывая, что повышение уровня КФК характерно для воспалительных миопатий, являющихся потенциально курабельными заболеваниями, для исключения миозита могут быть применены дополнительные диагностические методы: патоморфологическое и визуализационное исследование мышц. При СМА гистологическое исследование биоптатов мышц выявляет денервационную атрофию [10].

При проведении МРТ определяется мышечный объем и степень дегенерации мышц с замещением жировой тканью, оценивается наличие признаков воспаления. Одним из показаний для проведения МРТ является подозрение на миопатию вследствие специфической клинической картины, но без обнаружения первично-мышечного паттерна при ЭМГ [11]. Распределение жировой ткани и соотношение ее с мышечной исследуется в T1-импульсном режиме. Оценивается симметричность/асимметричность, избирательность поражения отдельных мышц, что имеет значение при постановке диагноза прогрессирующих мышечных дистрофий.

Для выявления воспалительных изменений применяются T2-импульсный и STIR режимы. Избыточное накопление воды, характеризующееся усилением сигнала, симметричность и равномерность поражения свидетельствует о миозите. Проведенное пациенту С. МР-исследование мышц не выявило паттерна, соответствующего прогрессирующей мышечной дистрофии. Отсутствие МР-признаков, характерных для воспаления, стало дополнительным аргументом против диагноза полимиозита. Выявленные визуализационные изменения согласовывались с данными биопсии.

Заключение

Таким образом, такое редко встречающееся заболевание, как БСАК, может вызвать затруднения в постановке диагноза, особенно в дебюте заболевания. Комплексный подход позволяет наиболее точно определиться с характером патологического процесса, избежав ошибочной интерпретации клинических и инструментальных проявлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient submitted the informed consent to publication of personal data.

Литература / References

- Кушнир Г.М., Иошина Н.Н., Абибулаев С.А. и др. Спинальные мышечные атрофии с поздним дебютом: обзор литературы и описание клинического случая. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20 (3): 110–5.
Kushnir GM, Ioshina NN, Abibulayev SA et al. Spinal muscular atrophy with late onset: a review of the literature and a description of the clinical case. Tauride Medical and Biological Bulletin =Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2017; 20 (3): 110–5 (in Russian).
- Pradat P-F, Bernard E, Corcia P et al. The French national protocol for Kennedy's disease (SBMA): consensus diagnostic and management recommendations. Orphanet J Rare Diseases. 2020; 15 (90): 1–21. PMID: 32276665. DOI: 10.1186/s13023-020-01366-z
- Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. Нервные болезни. 2008; (1): 1–4.
Klyushnikov CA, Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Semeynny sluchay spinalno-bulbarnoy amiotrofii Kennedi. Nervny Dis. 2008; (1): 1–4 (in Russian).
- Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Элетромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая миография. М: Научно-медицинская фирма МБН «Медика», 2010.
Kasatkina LF, Gilvanova OV. Electromyographic research methods in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle myography. Moscow: Scientific and Medical Company MBN "Medika", 2010 (in Russian).
- Dias FA, Munhoz RP, Raskin S et al. Tremor in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). Clinical (Sao Paulo). 2011; 66 (6): 955–7. DOI: 10.1590/s1807-59322011000600006.
- Soukup GR, Sperfeld AD, Uttner I et al. Frontotemporal cognitive function in Xlinked spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a controlled neuropsychological study of 20 patients. J Neurol. 2009; 256 (11): 1869–75. DOI: org/10.1007/s00415-009-5212-5
- Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld AD. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2007; 78 (11): 1209–12. DOI: org/10.1136/jnnp.2006.112532
- Antonini G, Gagnani F, Romaniello A et al. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). Muscle Nerve. 2000; 23 (2): 252–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200002)23:2<252::aid-mus17>3.3.co;2-g
- Yu Z, Dadgar N, Albertelli M et al. Androgen-dependent pathology demonstrates myopathic contribution to the Kennedy disease phenotype in a mouse knock-in model. J Clin Invest. 2006; 116 (10): 2663–72. PMID: 19078709. DOI: org/10.1172/jci28773
- Soraru G, D'Ascenzo C, Polo A et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. J Neurol Sci. 2008; 264 (1–2): 100–5. DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.012
- Robert Carlier. МРТ мышц. МРТ всего тела в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Нервно-мышечные болезни. 2014; (2): 16–26. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-16-26
Carlier R. Muscle MRI. Whole-body MRI in diagnosis and dynamic evaluation of neuro-muscular disorders. Neuromuscular Diseases. 2014; (2): 16–26. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-16-26 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Василенко Андрей Федорович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: afvas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-7233

Карпова Мария Ильинична – д-р мед. наук, доц., зав. каф. нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: kmi_2008@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5848-7235

Шестакова Мария Владиславовна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: maria_shes@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8955-1604

Путинцева Юлия Викторовна – врач-невролог, АНО «Центральная медико-санитарная часть», Магнитогорск. E-mail: yuliya.putintseva.94@mail.ru

Подобед Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: podobed.olga2013@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5211-5956

Новиков Глеб Юрьевич – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: pao.kchgma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5974-5005

Кочетков Игорь Валерьевич – зав. рентгеновским отделением и МРТ клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: kochetkov31@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3169-9777

Поступила в редакцию: 15.11.2023

Поступила после рецензирования: 16.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey F. Vasilenko – Dr. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: afvas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-7233

Maria I. Karpova – Dr. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: kmi_2008@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5848-7235

Maria V. Shestakova – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: maria_shes@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8955-1604

Yulia V. Putintseva – Neurologist, Central Medical and Sanitary Unit, Magnitogorsk. E-mail: yuliya.putintseva.94@mail.ru

Olga V. Podobed – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: podobed.olga2013@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5211-5956

Gleb Yu. Novikov – the pathologist, South Ural State Medical University. E-mail: pao.kchgma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5974-5005

Igor V. Kochetkov – Head of the X-ray department and MRI South Ural State Medical University. E-mail: kochetkov31@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3169-9777

Received: 15.11.2023

Revised: 16.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Тремор в дебюте дистонии

С.А. Яхьяева, Л.Б. Завалий✉, Г.Р. Рамазанов

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉zavaliy@sklif.mos.ru

Аннотация

Диагностика тремора является сложной медицинской задачей, поскольку его клиническая вариативность определяет обширный дифференциальный ряд заболеваний. Цель данной статьи – на примере разбора клинического случая предоставить практикующему неврологу скрининговые подходы к диагностике тремора.

Ключевые слова: тремор, диагностика тремора, тремор покоя, тремор действия, эссенциальный тремор, дистонический тремор.

Для цитирования: Яхьяева С.А., Завалий Л.Б., Рамазанов Г.Р. Тремор в дебюте дистонии. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 83–88. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00346

Tremor as the onset of dystonia

Sabiyat A. Yakhyaeva, Lesya B. Zavaliy✉, Ganipa R. Ramazanov

Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

✉zavaliy@sklif.mos.ru

Abstract

The diagnosis of tremor is an important medical problem because its clinical variability defines a differential range of diseases. The purpose of this article is to provide a practicing neurologist with screening approaches to diagnosing tremor using a clinical case as an example.

Key words: tremor, tremor diagnosis, resting tremor, action tremor, essential tremor, dystonic tremor.

For citation: Yakhyaeva S.A., Zavaliy L.B., Ramazanov G.R. Tremor as the onset of dystonia. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 83–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00346

Тремор является неврологическим симптомом, который характеризуется повторяющимися однотипными произвольными движениями в одной или нескольких областях тела, одновременно ритмичными (регулярно повторяющимися) и осцилляторными (вращаются вокруг центральной плоскости) вследствие поочередного или одновременного сокращения мышц агонистов и антагонистов [1–3]. В общей популяции данный симптом регистрируют приблизительно у 1% населения. Он может возникнуть в любом возрасте, однако, если среди лиц моложе 40 лет тремор наблюдают в 0,3–6,7% случаев, то от 40 до 60 лет – в 4–5%, а старше 60 лет – в 6,3–9,0% [4]. В возрастной группе старше 80 лет распространенность симптома может достигать 20% [5]. Пациенты могут не обращаться за медицинской помощью, полагая, что причиной симптома является возраст [4–6]. Гендерных различий развития тремора не наблюдают [6].

Патогенез развития тремора представлен двумя основными механизмами: центральным и периферическим (табл. 1). Центральный механизм объясняют формированием контура ритмически активных нейронов коры полушарий головного мозга, базальных ядер, таламуса и дисфункцией контроля движения мозжечком, что клинически проявляется некоординированной работой мышц-антагонистов при выполнении произвольных движений. Периферический механизм состоит из механического и рефлекторного компонентов осцилляций (лат. *oscillare* – качаться, колебаться). Механический компонент включает непосредственную работу

Таблица 1. Патопизиологические механизмы развития тремора
Table 1. Pathophysiological mechanisms of tremor

Центральные механизмы	Центральный осциллятор
	Дисфункция мозжечка
Периферические механизмы	Механический тремор
	Рефлекторный тремор

двигательного аппарата, но на него влияют дыхательные движения, сердечные сокращения и др. Рефлекторный компонент «обусловлен сегментарным рефлексом на растяжение, который обеспечивает поочередное сокращение реципрокно иннервируемых мышц» [7–10].

С одной стороны, тремор является самой распространенной формой гиперкинеза с «простым двигательным рисунком». С другой стороны, в связи с большим рядом разнородных заболеваний, ассоциированных с данным симптомом, дифференциальная диагностика затруднена.

Клинический пример

Пациент Ф., 37 лет, обратился на прием к неврологу с жалобами на произвольные движения (тремор) в правой кисти и тяжесть в ней. Сообщает, что около двух лет назад после повышения по должности на работе (занимается программным обеспечением, руководит коллективом) появились произвольные движения в правой руке (похожие на тремор) – спонтанно возникающие, ритмичные движения дистальных отделов пальцев низкой частоты и амплитуды. В большей сте-

пени движения были заметны пациенту, чем окружающим. Однако при сильном волнении во время удержания кружки или при точных действиях, связанных с мелкой моторикой, движения усиливались по частоте и амплитуде. Тремор мог уменьшиться, если положить правую кисть на стол и накрыть ее левой кистью. После отдыха или приема алкоголя симптомы на время полностью регрессировали.

С учетом сохраняющегося симптома через несколько месяцев от дебюта симптомов обратился к неврологу по месту жительства, проведен лабораторный скрининг (клинический анализ крови, биохимический анализ крови общетерапевтический, исследование тиреотропного гормона, общий анализ мочи), выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением. Патологии не выявлено. Установлен диагноз: эссенциальный тремор. Проходил лечение препаратами из группы β -адреноблокаторов (пропранолол). Эффект от проводимой терапии пациент отметил как неоднозначный, поскольку уменьшение симптома в большей степени связывал с отдыхом.

Через год от дебюта тремора появилось напряжение кисти, ее тяжесть до болевых ощущений. Сообщает, что в связи с постоянной работой на компьютере «разучился писать», «быстрее печатаю, чем пишу». Почерк изменился, стал небрежным, крупным, неровным. Во время письма стал испытывать напряжение кисти, дважды отмечал интенсивный, выраженный стойкий спазм мышц со сведением пальцев с болью, при этом не мог противостоять движению. Привычное прикосновение (левой кистью к правой) принесло незначительное облегчение, но более значимое улучшение ощутил после ритмичного сжимания и разжимания левой кисти в кулак.

Хронические заболевания отрицает. В анамнезе у родственников симптомов нарушения двигательной сферы не отмечал.

В неврологическом статусе: обращает на себя внимание проба с письмом. Пациент пишет медленно, выводит буквы, при этом почерк крупный, небрежный. При написании предложения после второй строчки пациент сообщает, что испытывает выраженный дискомфорт, напряжение и тяжесть в кисти. После проведения данной пробы в течение нескольких минут испытывает затруднения, когда сжимает правую руку в кулак и разжимает ее. В остальном – без особенностей. При объективном осмотре правой кисти покраснение или отечность отсутствует, пальпация безболезненна. Движения в лучезапястном суставе не ограничены, безболезненны.

Таким образом, у пациента молодого возраста после эмоционального перенапряжения (которое мы рассмотрели в качестве триггера) впервые появился моносимптом – тремор пальцев правой руки. Вовлечение одной конечности явилось основанием определить фокальную форму патологии. Заболевание медленно прогрессировало, поскольку в дебюте заболевания тремор был моносимптомом, в последующем появилась тя-

жесть кисти и мышечные спазмы. Симптом непроизвольных движений в правой руке также являлся изолированным (за исключением наличия тремора). Непроизвольные движения в виде тяжести, напряжения, спазмов, сведения пальцев медленные, напоминают дистонические. Необходимо отметить, что тремор являлся действие-специфичным, т.е. усиливался при точных движениях, а также поструральным – усиливался при удержании предмета (кружки). Все представленные характеристики свидетельствовали о наличии у пациента тремора действия двух подвидов – пострурального и действие-специфичного. Другие непроизвольные движения (сведение пальцев, напряжение, спазмы) также являлись действие-специфичными, появлялись только при письме, не зависели от других условий. Симптомы усиливались при волнении, уменьшались после отдыха и приема алкоголя. У данного пациента выявлены корригирующие жесты (касание вовлеченной конечности, сжимание и разжимание в кулак противоположной конечности). По данным нейровизуализации патологии не выявлено. Наследственный анамнез спокоен.

Пациенту с симптомом кинезио-специфичного и пострурального фокального тремора и спонтанным мышечным напряжением, спазмами кисти во время письма установлен диагноз: спорадическая идиопатическая дистония, фокальная форма – писчий спазм. Предложено лечение: консультация психотерапевта, инъекции ботулинического токсина типа А в вовлеченные мышцы правой кисти, физическая реабилитация.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика тремора важна в правильной постановке диагноза и назначении соответствующего вида терапии.

Существуют различные классификации тремора в зависимости от его локализации, связи с движением, частоты, амплитуды, ритмичности, изолированности симптома, возраста развития и этиологии [11–19]. Для проведения дифференциальной диагностики необходимо последовательно установить ряд характеристик симптома.

В первую очередь проводят оценку локализации тремора. Он может быть фокальным – вовлечена одна часть тела, сегментарным – смежные части тела, гемитремором – вовлечены несколько частей тела с одной стороны, генерализованным – охватывает несколько несмежных частей тела.

По отношению к движению выделяют тремор покоя и тремор действия. Тремор покоя возникает при расслаблении мышц, соответственно, оценку наличия симптома проводят в момент полного покоя пациента [20]. Тремор действия возникает при движении. В зависимости от вариантов этого движения выделяют пять основных подвидов тремора действия.

1. Постуральный тремор – появляется при удержании определенной статической позы (например, когда руки пациента вытянуты вперед).

Таблица 2. Клинико-функциональная характеристика тремора
Table 2. Clinical and functional characteristics of tremor

Вид тремора	Частота	Амплитуда	Условия возникновения
I. Тремор покоя	Низкая или средняя (3–6 Гц)	Высокая, уменьшается при целенаправленном движении	В покое
II. Тремор действия			
Постуральный	Средняя или высокая (4–12 Гц)	Низкая, усиливается при произвольном движении	При удержании конечности в положении с противодействием силе тяжести
Кинетический	–	–	При произвольном движении
Простой кинетический	Низкая или средняя (3–10 Гц)	Не изменяется при целенаправленном движении	Во время простых произвольных движений
Интенционный	Низкая (<5 Гц)	Усиливается при целенаправленном движении	При целенаправленных движениях
Изометрический	Средняя	Изменяется	При удержании тяжелого предмета
Действие-специфичный	Переменная (4–10 Гц)	Изменяется	При определенных точных действиях

2. Простой кинетический – при выполнении целенаправленных движений.

3. Интенционный тремор – при целенаправленном движении, как правило, по мере приближения к цели тремор усиливается (пальценосовая проба).

4. Изометрический – при целенаправленном действии против неподвижного объекта (например, тремор руки, упирающейся в стену).

5. Действие-специфичный – при целенаправленном действии (например, при письме, игре на музыкальном инструменте) [21, 22].

Выделяют три основные характеристики тремора – частоту, амплитуду и ритмичность. Частоту осцилляций регистрируют посредством специальных датчиков движения и подразделяют на низкую (менее 4 Герц), среднюю (4–8 Герц), высокую (8–12 Герц) и очень высокую (выше 12 Герц). Амплитуду тремора также подразделяют на низкую, среднюю, высокую, однако данный параметр является субъективным. По ритмичности тремор может быть ритмичным и неритмичным [23].

Пациент с тремором нуждается в проведении общего неврологического осмотра с детальной оценкой двигательной сферы. Необходимо установить изолированность симптома или наличие других неврологических нарушений.

Таким образом, при клиническом осмотре врач регистрирует локализацию тремора (голова, рука), его ритмичность, степень выраженности / амплитуду (низкая, средняя или высокая), рисунок. Необходимо учитывать течение заболевания, факторы, которые усиливают или уменьшают симптом, сопутствующие неврологические симптомы. По совокупности данных характеристик, а также по отношению к движению определяют вид тремора: покоя, постуральный, кинетический (табл. 2) [2, 24–29].

Исследование параметров тремора важно для проведения дифференциальной диагностики, а именно – установления его этиологии [25]. Тремор может быть симптомом нейродегенеративных и генетических забо-

леваний, таких как болезнь Паркинсона, множественная системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, дистония, нейроферритинопатия, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Фара, болезнь Вильсона–Коновалова, X-сцепленный паркинсонизм дистонии (синдром Любага), синдром Леша–Нихена, синдром ломкой X-хромосомы с тремором/атаксией, спинальная мышечная атрофия, синдромы ХУУ, ХХУ и ХХУУ, синдром Лея, гамма-мутации митохондриальной полимеразы; инфекционных и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, летаргический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит, ВИЧ, туберкулез, сифилис, корь, тиф, нейроборрелиоз, бактериальный или вирусный энцефалит, болезнь антинейрональных антител; эндокринных и метаболических нарушений, таких как почечная или печеночная недостаточность, гипертиреоз. Тремор может развиваться на фоне приема лекарственных препаратов (например, противоопухолевые и противосудорожные препараты, антидепрессанты и нейролептики, бронхолитики, заместительная терапия гормонами щитовидной железы), быть следствием воздействия токсикантов (ртуть, свинец, марганец, мышьяк, цианид, дихлордифенилтрихлорэтан, оксид углерода, нафталин, толуол), а также развиваться при отмене приема наркотических веществ и алкоголя. Причиной развития тремора может быть травма мышцы, холод, физическое и эмоциональное перенапряжение [1, 2]. Возраст дебюта тремора вариативен, но данный параметр может помочь при установлении этиологии заболевания. Симптом может развиваться как у детей до 2 лет или 3–12 лет, так и у подростков в 13–20 лет, но более характерен для людей молодого возраста (21–45 лет), среднего (46–60 лет) и пожилого (старше 60 лет). В табл. 3 представлены основные нозологические формы и характерный для них тип тремора.

Помимо стандартной оценки неврологического статуса в клинической практике большой ценностью обладают диагностические методы (функциональные про-

Таблица 3. Клинические и диагностические особенности тремора при разных нозологиях
 Table 3. Clinical and diagnostic features of tremor associated with various medical conditions

Нозология	Характерный вид тремора
Усиленный физиологический тремор	Постуральный тремор
Эссенциальный тремор	Постуральный тремор, вовлекает руки и голову; усиливается при физической и эмоциональной нагрузке, произвольных движениях, уменьшается при употреблении алкоголя и приеме лекарственных препаратов группы β-адреноблокаторов и примидона
Болезнь Паркинсона	Тремор покоя, усиливается при эмоциональной нагрузке, уменьшается при произвольном движении, приеме дофаминергических препаратов; сопутствующие симптомы – брадикинезия, ригидность, нарушение постуральных рефлексов
Мозжечковый тремор	Интенционный тремор, возникает на стороне поражения, выявляют при пальце-носовой и пяточно-коленной пробе, оценке адиадохкинеза, сопутствующие симптомы – атаксия, скандированная речь, нистагм
Дистонический тремор	Кинетический (в том числе – действие-специфичный) и постуральный тремор. Сопутствующие симптомы – определенная поза, избыточные зеркальные движения, корригирующие жесты
Психогенный тремор	Изменчивый (тремор покоя, постуральный или интенционный): возрастает в процессе осмотра пациента, на публике, снижается при ослаблении внимания пациента, меняется при волевом движении контралатеральной конечности; сопутствующие симптомы – многочисленны и переменны
Ортостатический тремор	Тремор, возникающий при смене положения из горизонтального в вертикальное. Сопутствующие симптомы – шаткость походки

бы) без использования дополнительного дорогостоящего оборудования. Например, при выявлении симптома тремора врач может провести следующие тесты.

1. Исследование почерка: пациента просят написать стандартную фразу. У пациентов с тремором почерк становится размашистым, неравномерным, наблюдают макрографию.

2. Рисование «спирали Архимеда»: пациента просят скопировать (нарисовать рядом) спираль, изображенную врачом, тест выполняют по очереди каждой рукой [30].

3. Рисование прямой линии: пациента просят нарисовать прямую линию по очереди каждой рукой. Проведение проб для каждой руки позволяет выявить симметричность тремора или его асимметрию [31].

При проведении дифференциальной диагностики применяют такие стандартные лабораторные исследования, как клинический анализ крови, биохимический анализ крови с обязательным исследованием уровня гликемии, гормоны щитовидной железы. Специфика дополнительной диагностики определяется клинической картиной. Так, при подозрении на отравление металлами или лекарственными препаратами назначают токсикологическое исследование, на рассеянный склероз – проводят исследование спинномозговой жидкости на наличие гамма-глобулинов IgG, на болезнь Вильсона–Коновалова – сывороточный церулоплазмин. Нейровизуализация может включать магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, а также позитронно-эмиссионную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию [32].

Инструментальные методы диагностики, электромиографические (электромиография) и кинематические (акселерометрия, гироскопия, тензометрия, видеорегистрация и др.) позволяют провести регистра-

цию тремора и оценить такие его параметры, как частоту и амплитуду [33].

Поверхностная электромиография позволяет посредством поверхностного наложения электродов на поверхностно расположенные мышцы зарегистрировать их ритмическую активность при дрожательных осцилляциях, преобразовать ее с помощью программы в треморограмму [9].

Акселерометрия позволяет провести измерение амплитуды и частоты тремора. Акселерометр обеспечивает регистрацию статических или динамических ускоряющих сил, в частности силы тяжести или движения, вызванные тремором в трех осях [34]. Для выявления тремора покоя пациент должен быть полностью расслаблен, ортостатического – поддерживать определенную позу, действие-специфичного – совершать определенное действие.

Гироскопия – метод определения тремора с помощью измерения угловых скоростей движения конечностей. Посредством гироскопа регистрируют отклонение конечности вверх-вниз. Регистрация тремора основана на преобразовании скорости вращения конечностей и туловища в коэффициенты, измеряющие тремор.

Тензометрию проводят посредством специальных датчиков, которые связаны с определенной меткой на экране компьютера, измеряют усилие, оказываемое двумя руками (для каждой руки свой датчик) пациента на чувствительную платформу.

Видеорегистрация тремора – посредством веб-камеры производят запись движения, компьютерная программа сравнивает каждый последующий кадр с предыдущим и регистрирует изменения движения, далее проводит анализ кинематики колебательных движений [35].

Из всех представленных методов в реальной клинической практике применяют электромиографию/аксе-

лерометрию. Требуется их совершенствование и развитие.

Заключение

Дифференциальная диагностика тремора является сложной диагностической задачей, в настоящее время сводится к клинической оценке. С другой стороны, внимательный осмотр пациента с учетом всех характери-

стик тремора позволит определить его вид, соответственно, определить объем возможных нозологий. Тремор может быть единственным симптомом в дебюте дистонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018; 33 (1): 75–87. DOI: 10.1002/mds.27121
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord.* 1998; 13 (Suppl 3): 2–23.
- Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J.* 2005; 81 (962): 756–62.
- Charles PD, Esper GJ. Classification of Tremor and Update on Treatment. *Am Fam Physician.* 1999; 59 (6): 1565–72.
- Peige Song. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J Glob Health.* 2021; 11: 04028.
- Louis ED. How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2021; 11: 28.
- Говорова Т.Г. и др. Тремор: классификация, клиническая характеристика. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (9): 95–100.
- Govorova TG et al. Tremor: classification, clinical characteristics. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (9): 95–100 (in Russian).
- Левин О.С. Тремор. Справочник поликлинического врача. 2017; (4): 51–6.
- Levin OS. Tremor. *Handbook of Outpatient Physician.* 2017; (4): 51–6.
- Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таппахов А.А. Треморграфия в клинической практике. *Нервно-мышечные болезни.* 2019; 9 (4): 61–72.
- Govorova TG, Popova TE, Tappakhov AA. Tremorography in clinical practice. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2019; 9 (4): 61–72 (in Russian).
- Helmich, Rick C et al. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Current neurology and neuroscience reports.* 2013; (13): 1–10.
- Lakie M, Walsh EG, Wright GW. Passive mechanical proper ties of the wrist and physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psy.* 1986; 49 (6): 669–76.
- Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve.* 2001; 24: 716–35.
- Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML et al. Essential tremor is not dependent up on cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18: 626–8.
- Helmich RC. The cerebral basis of parkinsonian tremor: a network perspective. *Mov Disord.* 2018; 33: 219–31.
- Nieuwhof F, Panyakaew P, Van De Warrenburg BP et al. The patchy tremor landscape: recent advances in pathophysiology. *Curr Opin Neurol.* 2018; 31: 455–61.
- Shaikh AG, Hong S, Liao K et al. Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. *Brain.* 2010; 133: 923–40.
- Bain PG, Britton TC, Jenkins IH et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinemic neuropathy. *Brain.* 1996; 119: 789–99.
- Müller SH, Girard SL, Hopfner F et al. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci. *Brain.* 2016; 139: 3163–9.
- van der Stouwe AMM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol.* 2020; 33: 474–81.
- Raethjen J, Austermann K, Witt K et al. Provocation of Parkinsonian tremor. *Mov Dis.* 2008; 23: 1019–23.
- Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М., 2003.
- Shtok VN, Levin OS, Fedorova NV. *Ekstrapiramidnye rasstrojstva.* Moscow, 2003 (in Russian).
- Deuschl G, Petersen I, Lorenz D et al. Tremor in the elderly. *Mov Dis.* 2015; 30: 1327–34.
- Elble RJ, Deuschl G. Tremor. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, eds. *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects.* Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2002: 1759–79.
- Zesiewicz TA, Hauser RA. Phenomenology and treatment of tremor disorders. *Neurol Clin.* 2001; 19: 651–80.
- Anouti A, Koller WC. Diagnostic testing in movement disorders. *Neurol Clin.* 1996; 14: 169–82.
- Lee MS, Kim YD, Im JH et al. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology.* 1999; 52: 1422–6.
- Boecker H, Brooks DJ. Functional imaging of tremor. *Mov Disord.* 1998; 13 (Suppl. 3): 64–72.
- Charles PD, Esper GJ, Davis TL et al. Classification of tremor and update on treatment. *Am Fam Physician.* 1999; 59: 1565–72.
- Голубев В.Л. Тремор (клиника, синдромология и терапия). *Лечение заболеваний нервной системы.* 2014; 14 (2): 3–11.
- Golubev VL. Tremor (clinical features, syndromology and therapy). *Treatment of Nervous System Disorders.* 2014; 14 (2): 3–11 (in Russian).
- Lorenz D, Papengut F, Frederiksen H et al. Evaluation of a screening instrument for essential tremor. *Mov Disord.* 2008; 23: 1006–12.
- Титова Н.В. и др. Тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе: практические аспекты дифференциальной диагностики. *Медицинский совет.* 2019; (9): 46–54.
- Titova NV et al. Tremor in Parkinson's disease and essential tremor: practical aspects of differential diagnosis. *Medical Council.* 2019; (9): 46–54 (in Russian).
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Федин П.А. и др. Патент №2558176 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0488, А61В 5/11, А61В 5/103. Способ дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора: №2014128754/14: заявл. 14.07.2014; опубл. 27.07.2015. Заявитель ФГБНУ «Научный центр неврологии».
- Illaryoshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Fedin PA et al; Patent No. 2558176 С1 Russian Federation, IPC А61В 5/0488, А61В 5/11, А61В 5/103. Method for differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor: No. 2014128754/14: appl. 14.07.2014; publ. 27.07.2015. Applicant Scientific Center of Neurology (in Russian).
- Боброва Т.С., Давыдов М.В., Корневский С.А. Устройство для оценки параметров патологического тремора при заболеваниях центральной нервной системы. Минск, 2022.
- Bobrova TS, Davydov MV, Korenevskiy SA. Device for assessing parameters of pathological tremor in central nervous system disorders. Minsk, 2022 (in Russian).
- Боброва Т.С., Ярмолик В.И. Применение акселерометрического метода для ранней диагностики заболеваний центральной нервной системы. 2020. Дата обращения: 12.09.2023. URL: https://libelddoc.bsuir.by/bitstream/123456789/40245/1/Bobrova_Primeneniye.pdf
- Bobrova TS, Yarmolik VI. Application of accelerometer method for early diagnosis of central nervous system diseases. 2020. URL: https://libelddoc.bsuir.by/bitstream/123456789/40245/1/Bobrova_Primeneniye.pdf (Accessed: 12.09.2023) (in Russian).
- Мазепов Н.В., Киртаев С.Ю. Мобильное приложение для оценки степени тяжести эссенциального тремора. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2018; 37 (1 S1-2): 14–7.
- Mazepov NV, Kirtaev SY. Mobile application for assessing the severity of essential tremor. *Annals of the Russian Military Medical Academy.* 2018; 37 (1 S1-2): 14–7 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхьяева Сабият Абдулаевна – клинический ординатор, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: sabiyat30@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4177-5078

Завалий Леся Богдановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: zavaliy1b@sklif.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8572-7094

Рамазанов Ганипа Рамазанович – канд. мед. наук, руководитель регионального сосудистого центра, руководитель научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6824-4114

Поступила в редакцию: 20.11.2023

Поступила после рецензирования: 23.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sabiyat A. Yakhyaeva – Clinical Resident of Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: sabiyat30@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4177-5078

Lesya B. Zavaliy – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: zavaliy1b@sklif.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8572-7094

Ganipa R. Ramazanov – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6824-4114

Received: 20.11.2023

Revised: 23.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Применение анти-CGRP-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею

А.В. Бердникова^{1,2}✉, Н.Б. Кадымова¹, Н.В. Латышева^{1,2}, М.В. Наприенко^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}

¹Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна (ООО «ЦЕФАЛГОЛОГ»), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉asimcin@mail.ru

Аннотация

Введение. Приступы мигрени, связанные с менструальным циклом, отмечаются у 60% женщин с мигренью, им свойственна высокая интенсивность и недостаточный ответ на анальгетическую и профилактическую терапию. Одним из ключевых способов лечения менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) является гормональная терапия, но данный метод имеет большое количество ограничений. Один из механизмов развития менструально-ассоциированных приступов – повышение концентрации кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) на фоне падения уровня эстрогена, поэтому представляет интерес изучение влияния анти-CGRP-моноклональных антител (мАТ) на менструальную мигрень. Кроме этого, многих пациенток в перименструальный период беспокоит альгодисменорея – выраженный болевой синдром в области малого таза. По данным литературы, известно наличие ассоциации альгодисменореи с другими хроническими болевыми синдромами, включая мигрень, поэтому изучение влияния анти-CGRP мАТ на данный показатель также представляет большой клинический интерес.

Цель. Изучение влияния анти-CGRP мАТ на МАМ и альгодисменорею.

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациентки с эпизодической и хронической мигренью согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра и с регулярным менструальным циклом. Все пациентки были старше 18 лет. 21 пациентке был выставлен диагноз МАМ согласно критериям МККБ-3. Для каждой пациентки собирались демографические данные, анамнез мигрени, характеристик менструального цикла и альгодисменореи. Пациентки проходили лечение эренумабом или фреманезумабом в течение 3 мес, динамика состояния оценивалась ежемесячно.

Результаты. Через 3 мес лечения отмечалось статистически значимое снижение интенсивности менструальных приступов и альгодисменореи на 50% и более ($p=0,03^*$ и $p=0,045^*$ соответственно). У пациенток с МАМ отмечалось значимое снижение общего числа дней головной боли.

Заключение. Отмечается значимое влияние анти-CGRP мАТ на интенсивность и частоту головной боли, а также выраженность альгодисменореи у пациенток с МАМ. Для дальнейшего изучения вопроса необходимо проведение крупных исследований на больших выборках пациентов.

Ключевые слова: мигрень, моноклональные антитела, эренумаб, фреманезумаб, CGRP, менструально-ассоциированная мигрень, альгодисменорея.

Для цитирования: Бердникова А.В., Кадымова Н.Б., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Филатова Е.Г. Применение анти-CGRP-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 90–94. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00347

Anti-CGRP monoclonal antibodies in the treatment of migraine in women: impact on menstrual related migraine and algodysmenorrhea

Anna V. Berdnikova^{1,2}✉, Natalya B. Kadymova¹, Nina V. Latysheva^{1,2}, Margarita V. Naprienko^{1,2}, Elena G. Filatova^{1,2}

¹Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉asimcin@mail.ru

Abstract

Background. Menstrual related migraine (MRM) occurs in 60% of women with migraine. These attacks are characterized by high intensity and poor response to abortive and prophylactic treatment. Hormonal therapy is one of the main treatment methods, but it has a large number of limitations. Increase in the CGRP level triggered by a decrease of estrogen levels is one of the basic mechanisms of MRM. It is of interest therefore to study the impact of anti-CGRP monoclonal antibodies (mAbs) in MRM. In addition, many patients have severe pelvic pain in the perimenstrual period (algodysmenorrhea). Algodysmenorrhea is associated with other chronic pain syndromes including migraine. Therefore, it is interesting to study the impact of anti-CGRP monoclonal antibodies on algodysmenorrhea.

Material and methods. We recruited 64 women with migraine (episodic and chronic) over 18 years of age with regular menstrual cycle. 21 patients were diagnosed with MRM according to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Demographic data, migraine history, menstrual cycle characteristics and algodysmenorrhea symptoms were collected. Patients were treated with erenumab or fremanezumab for 3 months and followed up monthly with headache diaries.

Results. After 3 months of treatment, the intensity of menstrual migraine attacks and algodysmenorrhea decreased by 50% or more ($p=0,03^*$ and $p=0,045^*$, accordingly). There was a significant decrease in the total amount of headache days in MRM patients.

Conclusion. Anti-CGRP mAbs are effective in MRM and algodysmenorrhea. Further studies are necessary.

Key words: migraine, monoclonal antibodies, Erenumab, Fremanezumab, CGRP, menstrual-related migraine, algodysmenorrhea.

For citation: Berdnikova A.V., Kadymova N.B., Latysheva N.V., Naprienko M.V., Filatova E.G. Anti-CGRP monoclonal antibodies in the treatment of migraine in women: impact on menstrual related migraine and algodysmenorrhea. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 90–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00347

Введение

Мигрень является распространенным заболеванием, занимая 2-е место по влиянию на трудоспособность среди других заболеваний, согласно данным Всемирной организации здравоохранения [1]. Хорошо известно, что половые гормоны играют важную роль в эпидемиологии мигрени. До пубертата распространенность мигрени у девочек и мальчиков одинакова, при этом мигрень у мальчиков возникает раньше. После начала полового созревания соотношение резко меняется, и во взрослом возрасте женщины страдают мигренью в 3 раза чаще, чем мужчины [2]. Данные стандартного и функционального МР-исследований показывают разницу в структуре и функциональной активности головного мозга женщин с мигренью по сравнению с мужчинами с мигренью и здоровыми добровольцами [3]. Такие симптомы мигрени, как фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота и кожная аллодиния, у женщин также встречаются чаще, чем у мужчин [4]. Предполагается, что подобная разница является результатом различия влияния мужских и женских половых гормонов [3]. Исследование J.M. Pavlović и соавт. [5] показало, что у пациенток с мигренью в сравнении с контрольной группой отмечается более высокая скорость снижения концентрации эстрогена в лютеиновой фазе. Большой интерес представляет работа van Oosterhout и соавт. [6], в которой оценивались уровни половых гормонов у мужчин с мигренью, не страдающих ожирением. Было обнаружено, что у таких пациентов есть дефицит андрогенов и более высокий уровень эстрадиола по сравнению с контрольной группой. В исследованиях, проведенных на животных моделях, были получены данные о том, что эстрадиол может влиять на реактивность тригеминноваскулярной системы, усиливая нейрогенную вазодилатацию, что указывает на повышенное высвобождение CGRP из периваскулярных нервных окончаний [7].

Кроме этого, для женского организма свойственны гормональные колебания как в течение жизни (от пубертата до менопаузы), так и ежемесячно в рамках менструального цикла. Приступы мигрени, связанные с менструальным циклом, отмечаются у 60% женщин [4]. Эти мигренозные атаки возникают в перименструальный период от двух дней до начала менструального кровотечения до трех дней менструации. Подобные приступы носят название менструально-ассоциированной мигрени (МАМ) и имеют критерии диагностики согласно приложению к Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3). Основным патогенетическим механизмом развития мигрени в перименструальный период является резкое снижение уровня эстрогена в позднюю лютеиновую фазу.

Эти приступы отличаются высокой интенсивностью, выраженным нарушением трудоспособности и недостаточным ответом на анальгетическую терапию [8]. Кро-

ме этого, традиционная профилактическая терапия мигрени, включающая в себе β -адреноблокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты, ботулотоксин типа А и др., мало влияет на менструально-ассоциированные приступы. Основным методом лечения в настоящее время является концепция приема комбинированных гормональных контрацептивов пролонгированными циклами, однако препараты данной группы имеют множество ограничений в применении, а также могут усугублять течение мигрени за счет поступления экзогенного эстрадиола [8]. Концепция «мини-профилактики», которая заключается в назначении анальгетических препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или триптанов в перименструальный период применима только при условиях регулярного менструального цикла и не всегда является эффективной [8].

Известно, что одним из механизмов развития менструально-ассоциированных приступов является возникающее на фоне снижения эстрогена повышение концентрации простагландина E₂ и CGRP, который является одним из ключевых белков, участвующих в патогенезе приступа мигрени, поэтому представляет интерес изучение влияния анти-CGRP-моноклональных антител (мАТ) на МАМ [9]. Кроме этого, многих пациентов в перименструальный период беспокоит выраженный болевой синдром в области малого таза, носящий название альгодисменореи. Данные мировой литературы [10] показывают наличие ассоциации альгодисменореи с другими хроническими болевыми синдромами, включая мигрень, поэтому изучение влияния анти-CGRP мАТ на данные показатели также представляет большой клинический интерес.

Целью нашего исследования стало изучение влияния эренумаба и фреманезумаба на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею.

Материал и методы

В наше исследование вошли пациентки женского пола, наблюдающиеся в Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна в период с ноября 2020 по март 2022 г. Все пациентки имели диагноз «хроническая мигрень» или «эпизодическая мигрень» согласно диагностическим критериям МКГБ-3 [11]. Диагноз мигрени без ауры, ассоциированной с менструацией (МАМ), выставлялся также согласно критериям МКГБ-3:

А. Приступы головной боли у менструирующей женщины, соответствующие критериям мигрени без ауры и критерию В ниже.

В. Возникающие на 1-й \pm 2-й день (т.е. дни от -2 до +3) менструации по крайней мере в двух из трех менструальных циклов и дополнительно в другое время цикла.

В исследование включались пациентки старше 18 лет, не имеющие соматических, неврологических и психических расстройств в стадии декомпенсации, не находящиеся в состоянии беременности или лактации. Пациентки могли как не получать, так и получать сопутствующую профилактическую терапию мигрени, доза которой не менялась в течение периода наблюдения. Ни одна пациентка не получала лечение комбинированными оральными контрацептивами пролонгированными циклами. Критериями исключения были приняты отказ от дальнейшего наблюдения, декомпенсация сопутствующих заболеваний, потеря для наблюдения и наступление беременности. Со всеми пациентками проводилась беседа о необходимости надежной контрацепции в период лечения анти-CGRP мАТ.

Исходно всем пациенткам проводился общий и неврологический осмотр, сбор жалоб, анамнеза мигрени и анамнеза жизни. Кроме этого, производилась оценка менструальной функции по самоотчету пациентки и наличия альгодисменореи согласно диагностическим критериям [12]:

- повторяющаяся боль спастического характера;
- локализация боли: средняя линия живота и/или тазовая область;
- боль возникает непосредственно перед или в начале менструального кровотечения, постепенно уменьшаясь в течение от 12 до 72 ч;
- нет признаков других расстройств, которые могли бы объяснить симптомы.

Ежемесячно подкожно вводился эренумаб в дозировке 70 мг или фреманезумаб в дозировке 225 мг, проводилось клиническое интервью и оценка Дневника головной боли. Длительность наблюдения составила 3 мес.

Статистический анализ проводился средствами Microsoft Office Excel 2016 и онлайн-ресурса Statistics Kingdom. Использовались методы описательной статистики, U-критерий Манна–Уитни, критерий МакНемара, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование вошли 64 пациентки, имеющие регулярный менструальный цикл. Из них 42 (65,6%) пациентки имели диагноз «хроническая мигрень» (ХМ), 22 (34,4%) пациентки имели диагноз «эпизодическая мигрень» (ЭМ). Средний возраст менструирующих пациенток составил $40,2 \pm 6,2$ года.

	Всего	ХМ	ЭМ
Число пациенток, n (%)	64 (80%)	42 (65,6%)	22 (34,4%)
– из них с МАМ	21 (32,8%)	13 (30,9%)	8 (36,4%)
– из них с альгодисменореей	14 (21,9%)	12 (28,6%)	2 (9,1%)

Таблица 2. Снижение интенсивности приступов МАМ $\geq 50\%$ через 3 мес лечения
Table 2. Decrease in the severity of МАМ attacks $\geq 50\%$ after 3 months of treatment

	Исходно	Пациентки со снижением интенсивности менструальных приступов $\geq 50\%$	3-й месяц	p
Все пациентки с МАМ, n	21	5	16	0,03*
ХМ, n	13	2	11	0,16
ЭМ, n	8	3	5	0,09

Диагноз МАМ был выставлен 21 (32,8%) пациентке, из них 13 (61,9%) пациенток относилось к группе ХМ, 8 (38,1%) – к группе ЭМ. Альгодисменорея отмечалась у 14 (21,9%) пациенток. Данные представлены в табл. 1.

Частота дней головной боли в месяц (включая менструальные приступы) исходно составляла 15 (10, 24), в группе ХМ – 20 (17, 25), в группе ЭМ – 8 (7,5, 11).

Динамика показателей менструально-ассоциированной мигрени. В качестве конечной точки было принято число пациенток, у которых отмечено снижение интенсивности менструальных приступов на 50% и более в течение 3 мес лечения. При оценке общей выборки данный результат отмечался у 5 (23,8%) пациенток, 2 из которых относились к группе ХМ, а 3 – к группе ЭМ. Данные представлены в табл. 2.

Таким образом, отмечается статистически значимое уменьшение числа пациенток с интенсивными менструальными приступами через 3 мес лечения препаратами анти-CGRP мАТ в общей выборке, тогда как в отдельных группах статистическая значимость не достигается в связи с малым объемом.

Общее число дней головной боли в общей выборке пациенток с МАМ снизилось с 15 (10, 24) до 4 (2,3, 8), $p = 0,001^*$. Число пациенток с МАМ, отметивших общее снижение частоты головной боли на 50% и более, составило 15 (71,4%) человек.

Динамика показателей альгодисменореи
Dynamics of algodismenorrhea parameters

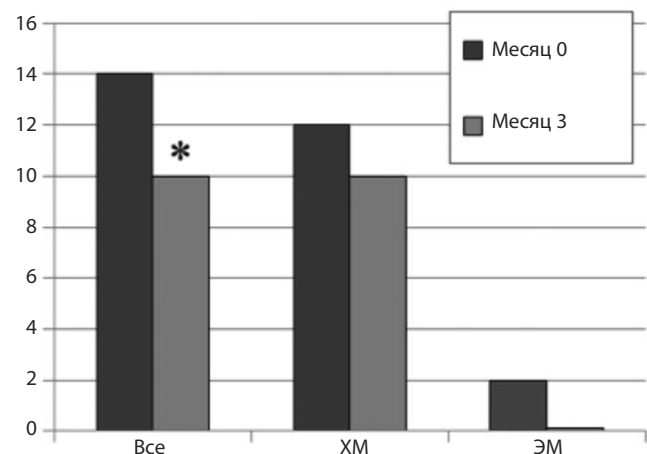


Таблица 3. Частота головной боли: сравнение групп и динамики
Table 3. Rate of H/A: comparison of groups and dynamics

	Пациентки с МАМ	Пациентки без МАМ	p (между группами)
Исходная частота головной боли, дней/месяц	15 (10, 24)	19 (13,3, 28)	0,1
Месяц 3, частота головной боли, дней/месяц	4 (2,3, 8)	7 (4, 12,8)	0,2
p (между 0 и 3-им месяцем)	0,001*	0,00001*	–

Динамика показателей альгодисменореи.

В нашем исследовании оценивалось снижение выраженности альгодисменореи (болевого синдрома и сопутствующих симптомов) на 50% и более в течение 3 мес лечения. Данный результат отмечался у 4 из 14 пациенток с альгодисменореей (2 относились к группе ХМ, 2 – к группе ЭМ), снижение достигло статистической значимости, $p=0,045^*$. Результаты представлены в графическом формате на рисунке.

Из 4 пациенток, отметивших эффект, 3 имели также диагноз МАМ, выраженность которой также снизилась.

Сравнение эффективности анти-CGRP МАТ у менструирующих пациенток с МАМ и без нее.

Через 3 мес терапии число дней головной боли в месяц статистически значимо снизилось у пациенток с МАМ и без МАМ (табл. 3). Итоговая частота головной боли значимо не различалась между группами, $p=0,2$.

Обсуждение

Влияние колебаний эстрогена на повышение уровня CGRP широко изучается. Установлено, что эстроген повышает восприимчивость к простагландинам, которые, в свою очередь, участвуют в развитии нейрогенного воспаления в сосудах мозговых оболочек, способствуя высвобождению CGRP, субстанции P и нейрокининов [13]. Кроме этого, изменения концентрации эстрогена влияют на чувствительность ванилоидных рецепторов 1-го типа (TRPV1), тем самым увеличивая количество CGRP в периваскулярных нервных окончаниях [14]. Однако остается открытым вопрос, почему менструальные приступы мигрени возникают не у всех женщин. С целью изучения CGRP-зависимой реактивности тригеминоваскулярной системы проводилась трансдермальная стимуляция кожных сосудов электростимуляцией [15] и капсаицином [16]. У женщин с мигренью как с менструально-ассоциированными приступами, так и без них не наблюдалось CGRP-зависимых изменений кожного кровотока в течение менструального цикла, тогда как у женщин, не страдающих мигренью, наблюдались выраженные изменения, связанные с циклом, при этом наиболее яркая тригеминоваскулярная реактивность наблюдалась во время менструации. Таким образом, определялась разница между женщинами с мигренью и контрольной группой, тогда как отсутствие или наличие МАМ никак не различалось в показателях кровотока.

С появлением препаратов, действующих на молекулу CGRP или ее рецептор, встал вопрос о возможной эффективности данной терапии при МАМ. В исследовании M. Silvestro и соавт. [17], проводимом в реальной клинической практике, оценивалось влияние на МАМ трех препаратов анти-CGRP МАТ: эренумаба, фреманезумаба и галканезумаба (не зарегистрирован в РФ). Результаты показали снижение частоты, длительности и интенсивности менструально-ассоциированных приступов мигрени. Результаты нашего исследования также подтверждают эффективность анти-CGRP МАТ в лечении МАМ. Эти данные представляют большой клинический интерес, так как применение МАТ становится первой профилактической терапией мигрени, которая может влиять на МАМ, минуя воздействие на гормональную регуляцию менструального цикла.

Помимо МАМ, одним из широко распространенных болевых синдромов, связанных с менструацией, является альгодисменорея. Согласно данным литературы, данные симптомы испытывает от 50 до 90% женщин в репродуктивном возрасте [12]. Препаратами выбора для купирования тазовой боли в перименструальный период являются средства из группы НПВП и/или гормональная терапия [12]. Однако исследования показывают корреляцию выраженности альгодисменореи с выраженностью как иной хронической тазовой боли, так и хронических болевых синдромов вне области таза – мигрени, фибромиалгии и других [10], что свидетельствует о наличии общих механизмов хронизации боли. Результаты нашего исследования показали, что интенсивность альгодисменореи снижается при лечении мигрени анти-CGRP МАТ. Причиной этого может быть влияние анти-CGRP МАТ на общие механизмы развития хронических болевых синдромов.

Для дальнейшего изучения вопроса необходимо проведение крупных исследований на больших выборках пациентов.

Соответствие нормам этики. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №03-23 от 16.02.2023.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2017; 390: 1211–859. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Stewart WF, Wood C, Reed ML et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008; 28 (11): 1170–78. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (1): 76–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9
- Buse D, Loder E, Gorman J et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *J Head Face Pain.* 2013; 53: 1278–99. DOI: 10.1111/head.12150
- Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology.* 2016; 87 (1): 49–56. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002798
- van Oosterhout WPJ, Schoonman GG, van Zwet EW et al. Female sex hormones in men with migraine. *Neurology.* 2018; 91 (4): e374–e381. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005855
- Gupta S, Villalón CM, Mehrotra S et al. Female sex hormones and rat dural vasodilatation to CGRP, periarterial electrical stimulation and capsaicin. *J Head Face Pain.* 2007; 47 (2): 225–35. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00526.x
- Ornello R, De Matteis E, Di Felice C et al. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause. *J Clin Med.* 2021; 10 (11): 2263. DOI: 10.3390/jcm10112263
- Wang D, Zhao J, Wang J et al. Deficiency of female sex hormones augments PGE2 and CGRP levels within midbrain periaqueductal gray. *J Neurol Sci.* 2014; 346: 107–11. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.002
- Li R, Li B, Kreher DA et al. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (3): 350–71. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.002
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (3rd edition). *Cephalalgia.* 2018; 38: 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
- McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* 2021; 104 (2): 164–70.
- Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol.* 2020; 268 (7): 2355–63. DOI: 10.1007/s00415-020-09726-2
- Ibrahimi K, Danser AHJ, Villalón CM, et al. A. Influence of varying estrogen levels on trigeminal CGRP release in healthy women. *J Headache Pain.* 2013; 14 (Suppl. 1): 123. DOI: 10.1186/1129-2377-14-S1-P123
- Ibrahimi K, Vermeersch S, Frederiks P et al. The influence of migraine and female hormones on capsaicin-induced dermal blood flow. *Cephalalgia.* 2017; 37: 1164–72. DOI: 10.1177/0333102416668659
- Ibrahimi K, van Oosterhout WP, van Dorp W, et al. Reduced trigemino-vascular cyclicity in patients with menstrually related migraine. *Neurology.* 2015; 84: 125–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001142
- Silvestro M, Orologio I, Bonavita S et al. Effectiveness and Safety of CGRP-mAbs in Menstrual-Related Migraine: A Real-World Experience. *Pain Ther.* 2021; 10 (2): 1203–14. DOI: 10.1007/s40122-021-00273-w

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бердникова Анна Владимировна – ассистент каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Кадьмова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: natagubanova@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8965-9980

Латышева Нина Владимировна – д-р мед. наук, профессор каф. нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Наприенко Маргарита Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: mv_naprienko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4204-2279

Филатова Елена Глебовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: eg-filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9978-4180

Поступила в редакцию: 05.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Berdnikova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Natalya B. Kadyмова – Cand. Sci. (Med.), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: natagubanova@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8965-9980

Nina V. Latysheva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Margarita V. Naprienko – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: mv_naprienko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4204-2279

Elena G. Filatova – Dr. of Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: eg-filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9978-4180

Received: 05.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Оригинальная статья

Роль менопаузальной гормональной терапии в вопросах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пострепродуктивном периоде

М.И. Мазитова^{1,2✉}, Р.Р. Мардиева^{1,3}, К.В. Фаустова¹

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

² ООО «Институт здоровья и долголетия "Разумед"», Казань, Россия;

³ ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

✉madina13@list.ru

Аннотация

В женской популяции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности, причем в течение последних десятилетий наблюдается рост распространенности инфаркта миокарда среди женщин в отличие от мужской популяции, где данный показатель снижается. Безусловно, механизмы развития ССЗ у разных полов имеют много общего, но нельзя игнорировать отличия, связанные с фундаментальными генетическими детерминантами старения, разными характеристиками метаболизма и принципиально иными типами гормонального статуса. Было установлено, что реализация действия половых гормонов относится к основным факторам, отвечающим за защиту от ССЗ у женщин в пременопаузе. Увеличение частоты ССЗ и недостаточность назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в пострепродуктивном периоде могут быть частично связаны между собой.

Цель. Анализ данных, представленных в современных научных исследованиях, по теме назначения МГТ для профилактики ССЗ в пострепродуктивном периоде.

Материалы и методы. Аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по теме, в том числе с использованием баз данных PubMed, Elsevier, Cochrane Library, eLibrary.

Выводы. Несмотря на то что к проблеме профилактики и лечения ССЗ приковано пристальное внимание мирового здравоохранения, причина смертности от ССЗ по-прежнему занимает 1-е место в мире. У женщин в климактерическом периоде одним из ведущих звеньев патогенеза кардиологических нарушений является гипоестрогения. С целью повышения приверженности пациенток в пери- и постменопаузе к проведению ранних диагностических мероприятий врачам общей практики необходимо уделять должное внимание направлению таких женщин к акушеру-гинекологу для своевременной коррекции дефицита эстрогенов. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с целью выявления ранних диагностических предикторов ССЗ.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопауза, перименопауза, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, менопаузальная гормональная терапия.

Для цитирования: Мазитова М.И., Мардиева Р.Р., Фаустова К.В. Роль менопаузальной гормональной терапии в вопросах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пострепродуктивном периоде. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 95–102. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00348

Original article

Role of menopausal hormone therapy in the issues of preventing cardiovascular disorders in women in their post-reproductive stage

Madina I. Mazitova^{1,2✉}, Rezeda R. Mardieva^{1,3}, Karina V. Faustova¹

¹ Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

² Institute of Health and Longevity "Razumed", Kazan, Russia;

³ City Clinical Hospital No7, Kazan, Russia

✉madina13@list.ru

Abstract

Cardiovascular disorders (CVD) in female population are the main cause of mortality, and an increase in the prevalence of myocardial infarction among women is observed in the recent decades, in contrast to the male population showing a decrease in this indicator. Certainly, the mechanisms underlying CVD in people of different sexes have much in common, however, one cannot ignore the differences associated with fundamental genetic determinants of ageing, different characteristics of metabolism and fundamentally different types of hormonal status. It has been found that realization of activity of sex hormones is among major factors ensuring protection against cardiovascular disorders in premenopausal women. The increase in the rate of cardiovascular disorders and the lack of menopausal hormone therapy (MHT) prescription to women in their post-reproductive stage may be partially correlated.

Aim. To analyze the data provided by advanced scientific research focused on prescription of menopausal hormone therapy (MHT) aimed at preventing cardiovascular disorders in the post-reproductive period.

Methods. Analytical review of domestic and foreign papers on the topic, including using PubMed, Elsevier, Cochrane library, Elibrary databases.

Conclusions. Despite the fact that the issue of prevention and treatment of cardiovascular disorders attracts particular attention of global healthcare, CVDs still rank first in the world as the cause of deaths. In menopausal women, hypoestrogenism is among major pathogenetic links of cardiac abnormalities. To increase adherence of peri- and postmenopausal women to early diagnosis, general practitioners should give due con-

sideration to referral of such women to obstetricians-gynecologists for timely correction of estrogen deficiency. It is also necessary to further study the issue in order to identify early diagnostic predictors of cardiovascular disorders.

Key words: menopausal syndrome, menopause, climacterium, cardiovascular disorders, МНТ.

For citation: Mazitova M.I., Mardieva R.R., Faustova K.V. Role of menopausal hormone therapy in the issues of preventing cardiovascular disorders in women in their post-reproductive stage. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 95–102 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00348

Введение

Долгие годы сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают 1-е место среди причин смертности как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. На территории РФ реализуется немалое число программ здравоохранения по снижению распространенности ССЗ. Достигнуты определенные успехи, однако ситуация продолжает оставаться хуже, чем в других странах: ССЗ занимают в структуре причин смертности в нашей стране большую долю (55,7%), чем в среднем по Европе (46%), в частности 29,4% всех смертей в России приходится на ишемическую болезнь сердца [3].

Наравне с ожирением, артериальной гипертензией, курением и другими известными факторами риска сердечно-сосудистой патологии мужской пол традиционно рассматривается в качестве значимого немодифицируемого фактора риска развития большинства ССЗ, а женский пол, наоборот, считается негласным фактором защиты и профилактики сердечных заболеваний [2]. При этом именно реализация действия половых гормонов относится к основным факторам, отвечающим за защиту от ССЗ у женщин, и актуальна лишь в репродуктивном периоде. Распространенность ССЗ у женщин в менопаузе и постменопаузальном периоде существенно выше, чем в репродуктивном периоде, причем в течение последних десятилетий наблюдается рост распространенности инфаркта миокарда среди женщин в отличие от мужской популяции, где данный показатель снижается. Безусловно, механизмы развития ССЗ у разных полов имеют много общего, но нельзя игнорировать отличия, связанные с фундаментальными генетическими детерминантами старения, разными характеристиками метаболизма и принципиально иными типами гормонального статуса. Рассматривая же половые различия в частоте ССЗ, абсолютное число случаев смерти от кардиологической патологии у женщин оказывается значительно выше, чем у мужчин. Согласно статистическим данным, в европейских странах 52% смертельных исходов среди женщин обусловлены ССЗ, по сравнению с 42% у мужчин [4].

В России на начало 2022 г. проживали около 36,7 млн женщин старше 45 лет [34]. Средний возраст наступления менопаузы у женщин в России составляет от 49 лет до 51 года (абсолютное большинство женщин проходит этот период в возрасте 45–55 лет) [35]. Средняя продолжительность жизни женщин в 2021 г. составила 73,8 лет, а в 2050 г. достигнет значения 79,8 лет [36]. Это означает, что одну треть своей жизни женщина проводит в менопаузе. Оценка демографических данных дает ясное указание на то, что кардинальное улучшение системы комплексного оказания медико-санитарной помощи – фундамент всей деятельности по повышению качества и продолжительности жизни женщин на территории Рос-

сийской Федерации. Известно, что увеличение частоты ССЗ связано с возрастной недостаточностью функции яичников у женщин в пострепродуктивном периоде [3, 4], в связи с этим не вызывает сомнений актуальность профилактики сердечно-сосудистых событий у данной категории пациенток.

Прекращение гормональной активности яичников ввиду истощения фолликулярного аппарата и, как следствие, формирование состояния персистирующей гипозестрогении – основная причина наступления менопаузы. Менопауза – важный этап в жизни женщин, приводящий ко многим физическим и социальным изменениям. В период менопаузального перехода в организме женщины угасает репродуктивная и гормональная функция яичников. Эстрогены регулируют реактивность сосудов, артериальное давление (АД), функцию эндотелия и ремоделирование сердца [37–41]. Значение ОХС эндокринного статуса, свойственное периоду менопаузы, ассоциировано с негативным влиянием на многие общеизвестные факторы риска ССЗ, такие как накопление и перераспределение жировой ткани, снижение толерантности к глюкозе, нарушение липидного обмена, повышение АД и симпатического тонуса, развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления в сосудистой стенке, что может повлечь повышение риска атеросклеротических поражений [7].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) сегодня является обоснованным способом купирования состояния гипозестрогении и нежелательных симптомов климакса [8]. В частности, вазо- и кардиопротективные свойства эндогенных эстрогенов делают их применимыми с точки зрения профилактики развития ССЗ у женщин в периоде перименопаузального перехода и постменопаузе. В литературе имеются данные о способности МГТ улучшить профиль сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, показатели липидного профиля и метаболизм глюкозы, способствуя также снижению частоты возникновения новых случаев сахарного диабета [9, 10].

Цель исследования – рассмотреть роль МГТ в поддержании сердечно-сосудистого здоровья женщин в периоде пери- и ранней постменопаузы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 64 женщины. Критериями включения явились: возраст от 47 до 54 лет, уровень фолликулостимулирующего гормона ≥ 25 мМЕ/мл, отсутствие менструаций от 4 до 6 мес, отсутствие фолликулов на ультразвуковом исследовании (УЗИ) и соответствие клиническому портрету женщин периода менопаузального перехода по шкале STRAW-10 (-2), информированное согласие. Средний возраст респонден-

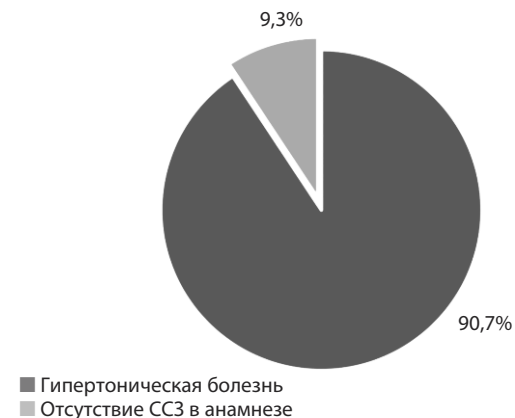
ток составил 51 (0,3) год. Критериями исключения стали: наличие менструаций, несоответствие периоду менопаузального перехода по шкале STRAW-10 (-2), диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования, диагностированный или предполагаемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе, тромбозы в анамнезе, острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, порфирия.

Пациентки были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 34 женщины, которым была назначена МГТ (эстрадиол 1,0 мг + дидрогестерон 10 мг). В контрольную группу были включены 30 пациенток, отказавшихся от какой-либо терапии климактерического синдрома.

Перед началом терапии все пациентки были обследованы в соответствии с клиническим протоколом Минздрава России. Особое внимание было уделено сбору анамнеза и наличию жалоб и признаков, характерных для сердечно-сосудистой патологии. Исходно группы женщин не различались по возрастным характеристикам, менопаузальному статусу и данным лабораторных и инструментальных показателей, а также гинекологическому и соматическому анамнезу.

Для оценки влияния назначения МГТ на состояние эндотелия сосудов и биохимические параметры были проведены исследования: УЗИ сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), липидный профиль крови (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды), коагулограмма (протромбиновое время, протромбин (по Квику), международное нормализованное отношение, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время). Анализируемые критерии оценивались у всех пациенток до начала исследования, и в последующем через 6, 9, 12, 18 мес. Общий срок наблюдения респонденток составил 1,5 года.

Распространенность ССЗ у исследуемых женщин.
Prevalence of cardiovascular disorders in the women assessed.



Были применены следующие методы статистического анализа:

- Программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft. Inc) и Microsoft Office Excel 2016 применяли для анализа полученных данных. Анализ и визуализацию данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R версии 4.0.4. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

- Точный критерий Фишера применяли для анализа переменных и симптомов, анализа симптомов менопаузы и соматических заболеваний. При p -значении $<0,05$ выявлены статистически значимые различия между группами и проведено попарное сравнение групп.

Также нами был проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по теме, в том числе с использованием баз данных PubMed, Elsevier, Cochrane Library, eLibrary.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени накоплены многочисленные доказательства того, что терапия эстрогенами может

Таблица 1. Результаты анализа общего холестерина по визитам в сравниваемых группах
Table 1. Total cholesterol testing results by visits in the compared groups

Визит	Группа	Значение ОХС, ммоль/л	n	p-value	Метод сравнения
Скрининг	Контрольная	6,2 (2,3)	23	1	χ^2
		5,1 (0,5)	7		
	Основная	6,1 (2,6)	28		
		4,9 (0,5)	6		
Через 6 мес	Контрольная	6,4 (1,8)	23	1	χ^2
		5,2 (0,6)	7		
	Основная	6,2 (2,4)	28		
		4,9 (0,8)	6		
Через 12 мес	Контрольная	6,4 (1,9)	25	0,0002	Точный критерий Фишера
		5,2 (0,8)	5		
	Основная	6,0 (1,2)	12		
		4,7 (0,6)	22		
Через 18 мес	Контрольная	6,4 (1,9)	25	0,0002	Точный критерий Фишера
		5,2 (0,8)	5		
	Основная	6,0 (1,2)	12		
		4,7 (0,6)	22		

Таблица 2. Результаты анализа ЛПВП по визитам в сравниваемых группах
Table 2. HDL-C testing results by visits in the compared groups

Визит	Группа	Значение ЛПВП, ммоль/л	n	p-value	Метод сравнения
Скрининг	Контрольная	0,9 (0,5)	10	0,7782	χ ²
		1,4 (0,4)	20		
	Основная	0,8 (0,4)	8		
		1,2 (0,6)	26		
Через 6 мес	Контрольная	1,0 (0,8)	16	0,0337	χ ²
		1,3 (0,7)	14		
	Основная	0,9 (0,3)	9		
		1,4 (0,5)	25		
Через 12 мес	Контрольная	1,1 (0,3)	20	<0,0001	Точный критерий Фишера
		1,4 (0,5)	10		
	Основная	1 (0,2)	6		
		1,6 (0,5)	28		
Через 18 мес	Контрольная	1,1 (0,3)	20	<0,0001	Точный критерий Фишера
		1,4 (0,5)	10		
	Основная	1 (0,2)	6		
		1,6 (0,5)	28		

Таблица 3. Результаты анализа ЛПНП по визитам в сравниваемых группах
Table 3. LDL-C testing results by visits in the compared groups

Визит	Группа	Значение ЛПНП, ммоль/л	n	p-value	Метод сравнения
Скрининг	Контрольная	3,7 (1,8)	10	0,7782	χ ²
		2,2 (2,4)	20		
	Основная	3,9 (2,2)	9		
		2,3 (0,7)	25		
Через 6 мес	Контрольная	3,9 (2,3)	10	0,0337	χ ²
		2,3 (0,7)	20		
	Основная	4,1 (1,8)	9		
		2,0 (1,2)	25		
Через 12 мес	Контрольная	4,1 (2,5)	9	<0,0001	Точный критерий Фишера
		2,0 (1,2)	21		
	Основная	3,8 (1,6)	10		
		1,9 (1,1)	24		
Через 18 мес	Контрольная	4,1 (2,5)	9	<0,0001	Точный критерий Фишера
		2,0 (1,2)	21		
	Основная	3,8 (1,6)	10		
		1,9 (1,1)	24		

иметь кардиопротективную эффективность у женщин пострепродуктивного периода при условии, что МГТ начата в период, не превышающий 10 лет от последней самостоятельной менструации [11–13]. Также результаты многоцентровых исследований показывают, что максимальный положительный эффект от МГТ с позиции профилактики ССЗ возможен при своевременном старте (отсутствие менструации 6 мес и более при наличии жалоб на персистирующие климактерические проявления) и продолжительности терапии не менее 5 лет [14]. В то же время системная МГТ может причинять вред, если она начата позже «окна возможностей» (возраст более 60 лет, длительность постменопаузы более 10 лет) независимо от возраста наступления менопаузы [11]. В нашем исследовании приняли участие женщины в возрасте 47–54 лет, соответствующие периоду менопаузального перехода по шкале STRAW-10 (-2). При сборе анамнеза у респонденток было выявлено,

но, что исследуемые женщины в большинстве случаев имели сохранное кардиоваскулярное здоровье к моменту прекращения менструаций, а установленные ССЗ (гипертоническая болезнь) встречались лишь у 6 женщин, что составило 9,3% от общего числа женщин (см. рисунок).

Датское исследование DOPS, исследования KEEPS и ELITE продемонстрировали, что МГТ, начатая у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет после их последней менструации, оказывает нейтральное или положительное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы [15–17]. Кокрановский обзор рандомизированных клинических исследований по связи МГТ с профилактикой ССЗ также показал общее снижение риска ишемической болезни сердца и смертности от всех причин у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы [18]. Эффективность раннего назначения МГТ связана еще и с тем, что более молодые женщины,

как правило, имеют лучшее исходное сердечно-сосудистое здоровье с более низким риском ССЗ [14, 19], что подтверждают и полученные нами данные.

При анализе динамики липидного профиля крови у наших респонденток, было выявлено, что применение МГТ позволило сохранить исходные показатели общего холестерина в течение года у пациенток основной группы, тогда как уровень его у пациенток, не принимавших гормональную терапию, увеличился с 5,2 до 7,1 ммоль/л ($p=0,0002$); табл. 1.

Полученные нами данные также подтверждают положительный эффект МГТ на липидный обмен. Применение комбинации эстрадиол 1,0 мг + дидрогестерон 10 мг позволило сохранить уровень фракций холестерина в пределах референсных значений ($p<0,0001$). В частности, удалось достигнуть снижения ЛПНП и триглицеридов, а также увеличения уровня ЛПВП. Анализ изменений липидного профиля у пациенток контрольной группы продемонстрировал увеличение ЛПНП и триглицеридов, а также уменьшение ЛПВП группы уже в течение первых полутора лет гипоестрогенного состояния (табл. 2, 3).

Несмотря на то что гипоестрогенное состояние для женщины в пери- и постменопаузе физиологично, оно ассоциировано с нарушением стероидного метаболизма и изменением соотношения «защитных» и проатерогенных холестеринных фракций. По данным исследования EUROASPIRE, у женщин в постменопаузе в среднем на 25% снижается уровень антиатерогенных липопротеидов – ЛПВП. Вместе с этим происходит увеличение концентрации проатерогенных фракций: ЛПНП и липопротеина (а) – ЛП(а) [20]. Результаты многочисленных исследований говорят о том, что повышенный уровень ЛПНП и ЛП(а) является наиболее распространенным ранним фактором риска манифестации ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [21, 22]. Также в литературе накоплена база доказательств значимого кардиопротективного эффекта МГТ, в частности для комбинированных препаратов. Показано, что применение комбинированной пероральной терапии эстрадиолом и дидрогестероном на протяжении 24 мес сопровождается значимым повышением уровня ЛПВП (+7%; 95% доверительный интервал – ДИ 1–14, $p<0,05$), снижением уровня ЛПНП (-11,8%; 95% ДИ 6,3–19, $p<0,05$) и ЛП(а) [23, 24].

На сегодня доказано, что дефицит эстрогенов является причинным фактором развития эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления в сосудистой стенке у женщин в постменопаузе [25, 26]. Изменения в сосудах прежде всего связаны с нарушением метаболизма липидов и отложением на внутренней поверхности артериальных стенок атеросклеротических бляшек, основную часть которых выполняет холестерол. Поэтому при обнаружении дислипидемии у пациентки рациональным является применение УЗИ брахиоцефальных артерий (дуплексное сканирование артерий) для оценки структурно-функционального состояния эндотелия по величинам толщины КИМ сонных артерий [27]. При проведении УЗИ сосудов шеи, толщина КИМ

у наших пациенток была не менее 1,0 мм на протяжении всего периода наблюдения, что соответствует нормальному значению, а значит, патологических изменений сосудов не обнаружено как исходно, так и по истечении 18 мес в обеих группах. Такая однородность данных по группам связана с коротким сроком наблюдения для данного параметра. Также в литературе приводятся многочисленные данные о способности МГТ профилировать атерогенез в сосудистой стенке за счет эстрогенного компонента. Так, в исследовании ELITE установлено достоверное замедление утолщения КИМ стенки сонной артерии у женщин в ранней постменопаузе, получавших 17β-эстрадиол (на 0,0078 мм в год; $p=0,008$), по сравнению с плацебо (на 0,0044 мм в год; $p>0,05$) [28]. Что интересно, у женщин, находящихся в постменопаузе более 10 лет, различий в динамике толщины КИМ на фоне МГТ и без нее выявлено не было (0,0088 и 0,0100 мм в год соответственно; $p=0,29$). Такие выводы авторов подтверждают золотой стандарт тактики назначения МГТ «окно возможностей», согласно которой при длительности менопаузы более 10 лет МГТ не обладает протективным действием и не оказывает существенного влияния на показатели здоровья пациентки, а, наоборот, может быть ассоциирована с высоким риском осложнений – тромboэмболических, онкологических и других [29–31].

При анализе данных лабораторных исследований пациенток было выявлено, что в обеих группах показатели коагулограммы остались неизменны в течение 18 мес. Стоит отметить, что в настоящее время доказаны преимущества 17β-эстрадиола перед другими существующими эстрогенными компонентами МГТ. Это касается и его профиля безопасности в первую очередь в отношении коагуляционного потенциала. Не менее важен с точки зрения безопасности и другой компонент МГТ – гестаген. В крупных рандомизированных исследованиях показано, что производные прегнана (дидрогестерон) не влияют на риск развития венозных тромboэмболических осложнений (ВТЭО) (относительный риск – ОР 0,7, 95% ДИ 0,3–1,9; и ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3 соответственно), что делает их применение более оправданным с позиции безопасности по сравнению с производными непрегнанового ряда (дроспиренон), для которых показано 4-кратное повышение риска развития ВТЭО (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) [32, 33]. Профиль безопасности комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона подтвержден ведущими профильными обществами РФ. Согласно Российским критериям МГТ, при использовании комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск ВТЭО не увеличивался ни при циклическом, ни при монофазном комбинированном режимах МГТ вне зависимости от дозы эстрадиола. Вне зависимости от ИМТ назначение комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном не было связано с увеличением риска ВТЭО. Сам дидрогестерон по механизму действия крайне схож с эндогенным прогестероном. Некоторые отличия в их химическом строении обеспечивают более высокую биодоступность дид-

рогестерона и его селективность к прогестероновым рецепторам, что снижает проявление эстрогенных, андрогенных и минералокортикоидных свойств, характерных для прогестерона. Основным рабочим метаболитом дидрогестерона, 20-дигидродидрогестерон, имеет сильное антипролиферативное действие на эндометрий, что делает возможным его применение в комбинации с 17 β -эстрадиолом. В свою очередь, дидрогестерон не оказывает влияния на всасывание и распределение 17 β -эстрадиола и его метаболитов [23].

Выводы

Таким образом, начало приема МГТ в перименопаузе и ранней постменопаузе продемонстрировало благоприятное влияние на сердечно-сосудистое здоровье участниц исследования. Комбинация эстрадиол 1,0 мг + дидрогестерон 10 мг, которая неоднократно упоминается в литературе в качестве одной из самых рациональ-

ных для профилактики ССЗ, позволила нам улучшить показатели липидного профиля крови. В течение первых полутора лет приема МГТ у пациенток выявлена нормализация уровня общего холестерина, повышение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также снижение ЛПНП до нормальных значений. Говоря о состоянии сосудистой стенки, прием МГТ с дидрогестероном позволил сохранить толщину КИМ сосудов неизменным на протяжении всего периода наблюдения. По данным литературы, максимальный положительный эффект от МГТ наступает при продолжительности приема не менее 5 лет. Срок проведения нашего исследования составил 18 мес, в связи с этим необходимо его продление и дальнейшее наблюдение за состоянием здоровья пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013; 127 (11): 1254–63, e1–29. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318287cf2f
- Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Системные гипертензии*. 2008; (3): 26–39. Chazova IE, Smetnik VP, Balan VE et al. Management of women with cardiovascular risk in peri- and postmenopausal women: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. *Systemic hypertension*. 2008; (3): 26–39 (in Russian).
- Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиология*. 2015; 55 (12): 99–107. Pogosova NV, Oganov RG, Boitsov SA et al. Monitoring of secondary prevention of coronary heart disease in Russia and Europe: results of the Russian part of the international multicenter EUROASPIRE IV study. *Cardiology*. 2015; 55 (12): 99–107 (in Russian).
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Сердечно-сосудистые заболевания. ВОЗ. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Cardiovascular diseases. World Health Organization. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (in Russian).
- Пан Ги Мун. Послание по случаю Международного дня пожилых людей. URL: <http://www.un.org/ru/sg/messages/2013/olderpersonsday.shtml>
- Pan Gi Mun. Message on the occasion of the International Day of the Elderly. URL: <http://www.un.org/ru/sg/messages/2013/olderpersonsday.shtml> (in Russian).
- El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: a narrative review. *Maturitas*. 2017; 104: 44–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.003
- The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29: 767.
- Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014; 17: 540–56. DOI: 10.3109/13697137.2014.933411
- Hodis HN, Neves-e-Castro M. Menopausal hormone therapy and prevention of chronic diseases: IMS members react to the recent JAMA paper. *Climacteric*. 2014; 17 (1): 99–101. PMID: 24571029.
- Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Last updated: 05 December 2019.
- Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018; 41 (2): 247–52. DOI: 10.1002/clc.22891
- Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1576. DOI: 10.12688/f1000research.15548.1
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
- Miller VM, Black DM, Brinton EA et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res*. 2009; 2 (3): 228–39. DOI: 10.1007/s12265-009-9104-y
- Mehta JM, Chester RC, Kling JM. The timing hypothesis: hormone therapy for treating symptomatic women during menopause and its relationship to cardiovascular disease. *J Womens Health*. 2019; 28 (5): 705–11. DOI: 10.1089/jwh.2018.7201
- Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL et al. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (12): 4692–700. DOI: 10.1210/jc.2012-2244
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Alonzo MD, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina*. 2019; 55: 573. DOI: 10.3390/medicina55090573
- De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J et al. The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016; 209: 284–90.
- Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4: 78–87. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.08.006

22. Гиперлипидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (5): 101–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-101-108
Hyperlipoproteidemia (a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. Russ J Cardiol. 2019; 24 (5): 101–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-101-108 (in Russian).
23. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 104: 708–17.
24. Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. Fertil Steril. 2001; 76 (1): 13–24. DOI: 10.1016/S0015-0282(01)01829-5
25. Kessler EL, Rivaud MR, Vos MA, Van Veen TA. Sex-specific influence on cardiac structural remodeling and therapy in cardiovascular disease. Biol Sex Differ. 2019; 10 (7).
26. Miller RJH, Mikami Y, Heydari B et al. Sex-specific relationships between patterns of ventricular remodelling and clinical outcomes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020; 21: 983–990.
27. Sarri G, Pedder H, Dias S et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG. 2017; 124: 1514.
28. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394 (10204): 1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
30. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016; 374: 1221–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
31. Santen RJ. Use of cardiovascular age for assessing risks and benefits of menopausal hormone therapy. Menopause. 2017; 24: 589–95. DOI: 10.1097/GME.0000000000000847
32. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. Climacteric. 2016; 19 (4): 349–56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
33. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases [published correction appears in BMJ. 2019 Jan 15;364:l162]. BMJ. 2019;364:k4810. Published 2019 Jan 9. doi:10.1136/bmj.k4810
34. Росстат. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 г. М., 2022. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (accessed: 05.10.2022).
35. Росстат. The population of the Russian Federation by gender and age as of 01.01.2022. Moscow, 2022. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (accessed: 05.10.2022) (in Russian)
36. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. КР117. М., 2021.
37. Menopause and menopause in women. Clinical Recommendations of the ROAG. CR 117. Moscow, 2021 (in Russian).
38. Our World in Data - Why do women live longer than men? Available at: <https://ourworldindata.org/why-do-women-live-longer-than-men>; Accessed: 09.01.2022.
39. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. Pharmacol Rev 2008;60:210-241.
40. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. Circ Res. 2016; 118: 994–1007.
41. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. Endocr Rev 2006; 27: 575–605.
42. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol 2015; 294: 63–69.
43. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016; 16: 626–38.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мазитова Мадина Ирековна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО; врач акушер-гинеколог, ООО «Институт здоровья и долголетия “Разумед”», Казань. E-mail: madina13@list.ru; ORCID: 0000-0002-9608-2076

Мардиева Резеда Рубертовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ ГКБ №7. E-mail: rezedamardieva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2568-0121

Фаустова Карина Валерьевна – врач-ординатор каф. акушерства и гинекологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: faustova_rina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8702-0159

Поступила в редакцию: 07.11.2023

Поступила после рецензирования: 15.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Madina I. Mazitova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Obstetrician-gynecologist, Institute of Health and Longevity "Razumed". E-mail: madina13@list.ru; ORCID: 0000-0002-9608-2076

Rezeda R. Mardieva – Assistant, Medical Resident, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital No7, Kazan. E-mail: rezedamardieva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2568-0121

Karina V. Faustova – Medical Resident, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: faustova_rina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8702-0159

Received: 07.11.2023

Revised: 15.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Лекция

Неврологическая патология и симптоматика при некоторых кожных заболеваниях

Л.И. Глебова, Е.В. Задюонченко ✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉z777kat@inbox.ru

Аннотация

В этой статье мы рассмотрим два заболевания, при которых на фоне кожных проявлений довольно четко выступают неврологические симптомы, отягощающие течение дерматологических проявлений. Первое заболевание – синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя – включает в себя три кардинальных признака: макрохейлия, складчатый язык, парез лицевого нерва, которые чаще всего протекают как моносимптом в виде выраженной макрохейлии. Если клиническая картина складывается только из макрохейлии, то лечение больных проводится дерматологами, а при явном парезе лицевого нерва пациент направляется к невропатологам. Второе заболевание – это опоясывающий лишай, клинические проявления которого не оставляют сомнений в необходимости дерматологического лечения. Но, кроме кожных высыпаний, на первый план выходит поражение нервной системы в виде неврологических расстройств (мучительный болевой синдром вместе высыпаний), а также постгерпетическая невралгия, которая может длиться продолжительное время. Именно поэтому в лечении таких больных участвуют два специалиста.

Ключевые слова: синдром Россолимо–Меркельсона–Розенталя, *Varicella zoster*, опоясывающий лишай, синдром Ханта, постгерпетическая невралгия, нейропатическая боль, лечение.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюонченко Е.В. Неврологическая патология и симптоматика при некоторых кожных заболеваниях. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 103–106. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00349

Lecture

Neurological pathology and symptoms in some skin diseases

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko ✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉z777kat@inbox.ru

Abstract

This article examines two conditions in which neurological symptoms prominently manifest alongside dermatological manifestations. The first condition, Rosolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome, encompasses three cardinal features: macrocheilia, fissured tongue, and facial nerve palsy, with macrocheilia often presenting as the monosymptom. When the clinical presentation is limited to macrocheilia, dermatologists typically manage the treatment, while cases with evident facial nerve palsy are referred to neurologists. The second condition is herpes zoster, the clinical manifestations of which unequivocally necessitate dermatological intervention. Apart from cutaneous eruptions, the primary focus shifts to neurological involvement, presenting as neuropathic disorders (agonizing pain syndromes concurrent with eruptions) and post-herpetic neuralgia, which can endure for an extended period. Consequently, the management of such patients involves collaboration between dermatologists and neurologists.

Key words: Rossolimo–Merkelson–Rosenthal syndrome, macrocheilia, *Varicella zoster*, *herpes zoster*, Hunt syndrome, post-herpetic neuralgia, neuropathic pain, treatment.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Neurological pathology and symptoms in some skin diseases. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 103–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00349

Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя (СРМ) – это хроническое заболевание, характеризующееся рецидивирующим отеком лица, парезом лицевого нерва и складчатым языком [1]. Начиная с конца XIX в. в медицинской литературе появляется описание больных, страдающих параличом лицевого нерва и отеком лица. Впервые полная триада симптомов, характерная для СРМ, была описана отечественным невропатологом Россолимо в 1901 г. Он описал пациентку, имеющую кроме отека лица и скротального языка, мигренозные головные боли, носовые кровотечения, изменение вкусовых ощущений [2]. В 1928 г. невролог Е. Мелькерсон описал больного, с детства страдающего отеком верхней губы и парезом лицевого нерва. В 1931 г. К. Ро-

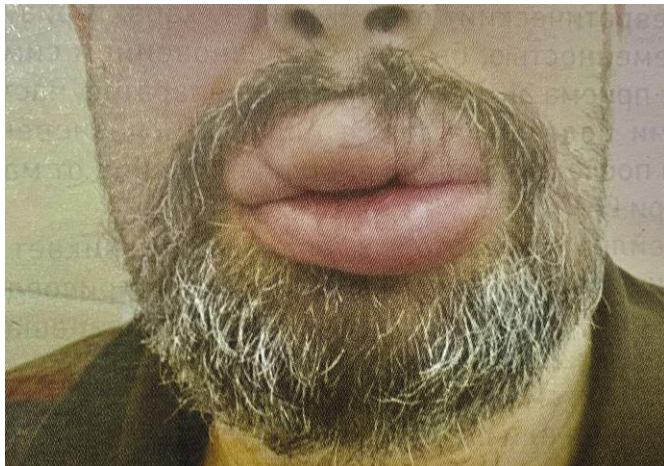
зенталь обследовал больных с макрохейлией и рецидивирующим парезом лицевого нерва (рис. 1).

Большинство авторов склонны рассматривать СРМ как ангионевроз (нейродистрофия). Большое внимание уделяется патологической связи СРМ и изменениям центральной нервной системы. Есть мнение, что неврит лицевого нерва возникает на фоне сосудистых расстройств в костном канале лицевого нерва, а в основе СРМ лежит нарушение парасимпатической иннервации в коленчатом узле лицевого нерва: патология вегетативных центров в стволе головного мозга [3].

Ряд ученых считают, что наблюдаемая у больных СРМ раздражительность, психическая неуравновешенность говорят о наличии патологических изменений

Рис. 1. Макрохейлит у пациента с синдромом Мелькерсона-Розенталя.

Fig. 1. Macrocheilitis in patient with Melkersson-Rosenthal syndrome.



вблизи желудочков головного мозга, отмечается также наличие нейровегетативных расстройств [3, 4].

При изучении клиники СРМ было выявлено, что заболевание может начаться в любом возрасте с появления отека кожи лица. Очень редко первым симптомом является паралич лицевого нерва. Первым признаком болезни могут быть также боли в лице по типу невралгии [5].

Что предшествует развитию паралича лицевого нерва? Это продромальные явления: неприятное ощущение во рту, односторонняя вазомоторная ринопатия, изменение выделения слюны. Иногда продрома протекает под видом односторонней невралгии либо мигрени [4]. После продромы односторонний паралич развивается достаточно быстро. Происходит потеря тонуса мышц пораженной половины лица, расширяется глазная щель, опускается угол рта. Чаще развивается неполный паралич с частичным сохранением фрагментов вегетативной, чувствительной и моторной функций. У большинства больных паралич лицевого нерва постепенно проходит, однако отчетливо отмечается склонность к рецидивам. В литературе имеются указания на вовлечение в патологический процесс у некоторых больных других черепных нервов [4, 5].

Течение СРМ носит хронический характер. В начале болезни рецидивы обычно сменяются ремиссиями, но отмечается обострение заболевания после герпеса, фокальной инфекции, перенесенных интеркуррентных заболеваний, нервного напряжения и т.д. [6]. Наличие стойкого косметического дефекта может вызывать изменение психики по ипохондрическому, депрессивному типу [7].

При СРМ прогноз благоприятный, однако у ряда больных он отягощается в связи с вовлечением в процесс гортани, трахеи, носоглотки, а также присоединением ангиодистрофических расстройств, которые сопровождаются повышением проницаемости сосудов мозга, отеком и набуханием мозговой ткани и оболочек, повышением внутричерепного давления [3].

Лечение СРМ является весьма трудной задачей. Каждый больной подлежит тщательному обследованию с целью выявления у него патологии, способствующей

возникновению заболевания. Консервативное лечение проводится различными препаратами. Лучшие результаты получены от применения кортикостероидов, антибиотиков, синтетических противомаларийных средств [4]. При возникновении пареза лицевого нерва лечение пациента проводится невропатологами.

Вторым заболеванием, при котором отчетливо прослеживается, кроме кожных проявлений, неврологическая симптоматика, является опоясывающий лишай.

Герпес – одна из наиболее распространенных социально значимых инфекций человека. Неизменно растет число больных с разными клиническими формами герпетической инфекции с поражением кожи, слизистых оболочек полости рта, гениталий, глаз и нервной системы.

В семейство герпесвирусов входит более восьмидесяти видов, из них только восемь наиболее патогенны для человека, и одним из основных их свойств является нейроэпидермотропизм [8].

Опоясывающий лишай вызывается вирусом герпеса 3-го типа – *Varicella zoster virus* (В 133). В результате реактивации вируса возникает воспаление кожи (с появлением везикулярных высыпаний на фоне эритемы) и нервной ткани. Во время болезни вирус выделяется из слезной жидкости, слюны, содержимого пузырьков, он передается воздушно-капельным или контактным путем. Вирус попадает в дыхательные пути, где происходит его репликация, иногда он инвазирует лимфоузлы, вызывая первичную вирусемию. В дальнейшем вирус распространяется внутри организма гематогенным, лимфогенным и нейrogenным путями, инфицирует сенсорные ганглии вегетативной нервной системы, что обеспечивает его пожизненную персистенцию в организме человека [9]. Вирус не только оседает в чувствительных ганглиях, поражая в них парасимпатические эффекторные клетки, но и проникает в кожу, обуславливая яркую клиническую картину заболевания. В нервной системе он локализуется как в пределах периферического чувствительного нейрона (спинальные ганглии и др.), так и распространяется на другие отделы центральной нервной системы. Наблюдается зависимость между локализацией кожных проявлений и уровнем поражения определенных вегетативных образований. Чаще всего затрагиваются гассеров, колеччатый, шейный, грудной и пояснично-крестцовый ганглии [10].

Реактивации вируса и распространению по ходу нервов способствуют преклонный возраст, злокачественные опухоли, иммунодефицитные состояния. В клинической картине заболевания имеется продромальный период в виде общего недомогания, зуда, покалывания, жжения или интенсивной боли, а также парестезий в местах будущих высыпаний. За один-два дня до высыпаний болевой синдром усиливается в зоне иннервации пораженного нерва. Появившаяся сыпь в виде сгруппированных пузырьков носит односторонний, ассиметричный характер, элементы вскрываются, сливаются между собой, появившиеся эрозии покрываются серозно-геморрагическими корками, подсыхающими и отпа-

Рис. 2. Проявления опоясывающего герпеса на коже лица, языке.

Fig. 2. Signs of herpes zoster on the facial skin and tongue.



Рис. 3. Проявления опоясывающего лишая на слизистой оболочке неба.

Fig. 3. Signs of herpes zoster on the palatal mucosa.



дающими в течение 10–20 дней (рис. 2). Патологический очаг и здоровая кожа разграничиваются демаркационной линией. В очаге может наблюдаться некроз тканей, оставляющий после себя стойкую депигментацию, пигментацию или атрофию [11]. Излюбленной локализацией герпеса зостер являются кожные покровы по ходу межреберных нервов на груди и на лице в зоне иннервации глазного нерва (I ветвь тройничного нерва). При поражении IX, X пары черепно-мозговых нервов высыпания могут появляться на слизистой оболочке задней части мягкого неба, заднебоковых участках языка, задней стенке глотки, а также корня языка, гортани, надгортаника (рис. 3). Поражение слизистой полости рта может сопровождаться нарушением артикуляции, слюнотечением, асимметрией кожных складок [12].

На пике заболевания больные жалуются на высокую температуру, слабость, головные боли, нарушение двигательных функций пораженной области [13]. Отмечается, что боль значительно усиливается в ночное время. Болевой феномен может быть чрезвычайно разнообра-

зен – от колюще-режущих, жгучих ощущений до гиперестезии, гипостезии или анестезии. В некоторых случаях тактильная анестезия наблюдается одновременно с гипералгезией. Иногда гиперестезии принимают характер раздражения в виде каузалгий [14].

После заживления эрозий и исчезновения корок многих пациентов продолжают беспокоить болевые ощущения в области пораженного дерматома. Не всегда степень поражения кожных и слизистых покровов соответствует выраженности болевого синдрома [9].

Наиболее частым исходом опоясывающего лишая является развитие постгерпетической невралгии (ПН), которая может продолжаться от 6 мес до года и более. Выявлено, что ПН чаще возникает у лиц женского пола, пожилого возраста и при наличии аллодинии (болевые ощущения, вызванные не болевым стимулом) в продромальном периоде [15].

Особо тяжело протекает инфекция у лиц с поражением гассерова узла. Наряду с высокой температурой, отеком лица, высыпаниями на коже, болезненностью в точках выхода тройничного нерва наблюдаются пузырьковые высыпания на роговице и на других частях глазного яблока (эписклерит, иридоциклит, зостер радужки). В перорбитальной области и на глазном яблоке довольно часто обнаруживаются очаги некроза, массивные корки, отмечается усиленное слезотечение, сопровождающееся тяжелыми невралгиями. Все это затрудняет движение глазного яблока, может приводить к птозу век, нарушению и даже потере зрения. Многие больные отмечают выпадение ресниц и бровей на стороне поражения [16].

Опоясывающий лишай также является одним из клинических проявлений синдрома Ханта или *Herpes zoster oticus* (опоясывающий лишай, односторонний парез мимических мышц, обусловленный поражением лицевого нерва, везикулярная сыпь в области наружного слухового прохода). При этом варианте герпетического поражения вирус реактивируется вдоль VII пары черепно-мозговых нервов через коленчатый ганглий. Ранняя симптоматика обычно проявляется болью на ипсилатеральной стороне лица и уха, что сопровождается прозопарезом. Могут поражаться передние две

трети языка, неба, стремная и двубрюшная мышцы. Осложнениями данного синдрома могут быть тугоухость, шум в ушах и головокружения [17]. В диагностическом отношении важное значение имеет ипсилатеральность поражения, болевой синдром с локализацией высыпаний строго в зоне иннервации пораженного нерва и отсутствие рецидивов. Последнее отличает опоясывающий лишай от *Herpes simplex recidivans*.

В лечении опоясывающего лишая дерматологами основное внимание уделяется назначению противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир). Считается, что раннее начало противовирусной терапии укорачивает период вирусыведения, уменьшает площадь высыпаний. В зависимости от выраженности болевого синдрома используются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, кетотифен), ганглиоблокаторы (ганглерон), антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин и нортриптилин). Для восстановления нервной ткани, общеукрепляющего воздействия на организм рекомендуется прием витаминов группы В, С и иммунопрепаратов, физиотерапия, динамические токи,

ультразвук [18, 19]. Наружная терапия обычно включает в себя использование анилиновых красителей, антисептиков для обработки эрозивных элементов, а также паст, ускоряющих отторжение корок.

В случае если после проведенного лечения остаются боли – постгерпетическая невралгия (что наблюдается в 10–15% случаев), пациенту требуется консультация врача-невропатолога. Согласно Европейским рекомендациям от 2009 г. [20] в лечении постгерпетической нейропатической боли используют препараты с доказанной эффективностью класса А: прегабалин, габапентин, лидокаин 5%. Препараты второй линии (класс В): опиоиды, капсаицин.

После перенесенного *Herpes zoster* остается стойкий иммунитет, поэтому в случае рецидивов инфекции или дальнейшего распространения высыпаний на фоне проводимой терапии необходимо обследовать больного для исключения ВИЧ-инфекции, паранеопластических процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Боровский Е.В., Машкилейсон А.Л., Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М., 2001. Borovsky EV, Mashkillayson AL, Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Moscow, 2001. (in Russian).
2. Лангле Р.П., Миллер К.С. Атлас заболеваний полости рта. М.: Геотар-Медиа, 2008. Langle RP, Miller KS. Atlas of oral diseases. Moscow: Geotar-Media, 2008 (in Russian).
3. Стоянов Б.Г. Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя. М., 1973. Stoyanov BG. Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome. Moscow, 1973 (in Russian).
4. Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management Strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A Review. Int J Gen Med. 2020; 13: 61–5. DOI: 10.2147/IJGM.S186315. PMID: 32161488; PMCID: PMC7049838.
5. Bilge S, Mert GG, Hergüner MO et al. Peripheral facial nerve palsy in children: clinical manifestations, treatment and prognosis. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg. 2022; 58 (1): 152.
6. Kuang W, Luo X, Wang J, Zeng X. Research progress on Melkersson-Rosenthal syndrome. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 50 (2): 148–54.
7. Alves P, von Doellinger O, Quintela ML et al. Melkersson–Rosenthal Syndrome: A Case Report With a Psychosomatic Perspective. Adv Mind Body Med. 2017 Winter; 31 (1): 14–7.
8. Исааков В.И., Рыбалкин С.Б. Герпес-вирусная инфекция. Рекомендации для врачей. СПб., 2006. Isaakov VI, Rybalkin SB. Herpesvirus infection. Recommendations for doctors. St. Petersburg, 2006 (in Russian).
9. Халдин А.А. Опоясывающий лишай и постгерпетические невралгии: терапевтический консенсус дерматологов и неврологов. Клиническая дерматология и венерология. 2018, 17 (1): 77–81. Khaldin AA. Shingles and postherpetic neuralgia: therapeutic consensus of dermatologists and neurologists. Clin Dermatol Venereol. 2018, 17 (1): 77–81 (in Russian).
10. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Невралгия (невропатия), обусловленная опоясывающим герпесом. Терапевтический архив. 2014; 86 (11): 93–9. Maksimova MYu, Sineva NA, Vodopyanov NP. Neuralgia (neuropathy) caused by herpes zoster. Therapeutic Archive. 2014; 86 (11): 93–9 (in Russian).
11. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster – typical and atypical presentations. Postgrad Med. 2017; 129 (6): 567–71.
12. Kaldarar G, Golland G. Herpes zoster in der Mundregion [Herpes zoster in the mouth]. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd. 1979; 89 (2): 125–6.
13. Koshy E, Mengting I, Kumar H, Jambo W. Epidemiology, treatment and prevention of Herpes zoster. A comprehensive review. Dermatol Venerol Leprol. 2018; 84 (3): 251–62.
14. Baron R, Saguer M. Postherpetic neuralgia: are C-nociceptors involved in signaling and maintenance of tactile allodynia? Brain. 1993; 116: 1477–96.
15. Choo P, Galil K, Donahue JG Walker et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med. 1997; 157: 1217–24.
16. Каспарова Е.А., Марченко Н.Р., Пимонова О.И. Глазные проявления опоясывающего герпеса. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (6): 84–92. Kasparova EA, Marchenko NR, Pimenova OI. Ocular manifestations of herpes zoster. Bulletin of Ophthalmology. 2020; 136 (6): 84–92 (in Russian).
17. Гусева А.Л., Замерград М.В., Левин О.С. Синдром Рамсея–Ханта. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2020; 120 (9): 151–7. Guseva AL, Zamergrad MV, Levin OS. Ramsey–Hunt syndrome. Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov. 2020; 120 (9): 151–7 (in Russian).
18. Gross G, Schofer H et al. Herpes zoster guideline of German Dermatological Society (DDG). J of Clinical Virology. 2003; 26: 277–89.
19. Dworkin RH, Jonson RW, Brouer J et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis. 2007; 44 (Supl. I): 1–26.
20. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines of the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. Eur J Neurol. 2010; 17 (9): 1113–E88.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6497-7062

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Поступила в редакцию: 10.11.2023

Поступила после рецензирования: 15.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6497-7062

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Received: 10.11.2023

Revised: 15.11.2023

Accepted: 16.11.2023



Материалы конференций

Клуб аритмологов России обсудил важные аспекты антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

Редакционный материал

Аннотация

В ноябре 2023 г. прошла интернет-конференция Клуба аритмологов России, в рамках которой обсуждались актуальные вопросы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца и рассматривалась антиаритмическая терапия, особенно у коморбидных больных. Были представлены как современная характеристика антиаритмических препаратов, так и показания к их применению, их особенности. Особое внимание было уделено вопросам эффективности и безопасности антиаритмической терапии.

Ключевые слова: экстрасистолия, фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты.

Для цитирования: Клуб аритмологов России обсудил важные аспекты антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. Редакционный материал. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 107–113. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00350

Conference Proceedings

Russian Club of Arrhythmologists has discussed important aspects of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation

Editorial

Abstract

In November 2023, the online conference of the Russian Club of Arrhythmologists was held, during which the pressing issues related to management of patients with cardiac rhythm disturbances were discussed, and antiarrhythmic therapy was considered, especially in patients with comorbidities. The current characteristics of antiarrhythmic drugs, indications for their use and their features were presented. Special attention was paid to the issues of the antiarrhythmic therapy efficacy and safety.

Key words: extrasystole, atrial fibrillation, antiarrhythmics

For citation: Russian Club of Arrhythmologists has discussed important aspects of antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 107–113 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00350

30 ноября 2023 г. состоялась XVII интернет-конференция Клуба аритмологов России. Среди слушателей присутствовали врачи самых различных специальностей – аритмологи, кардиологи, электрофизиологи, сердечно-сосудистые хирурги, терапевты, неврологи, гастроэнтерологи и многие другие.

Экстрасистолия в реальной клинической практике. Какой ААП выбрать?

Открыла конференцию с докладом «Экстрасистолия в реальной клинической практике. Какой ААП выбрать?» профессор кафедры неотложной терапии последипломного образования ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Клуба аритмологов России **Ольга Николаевна Миллер**, которая рассказала о причинах возникновения экстрасистолии и особенностях клинического течения данных аритмий при различных нозологиях, а также особо подчеркнула, что лечение экстрасистолий является одной из наиболее сложных задач современной кардиологии, особенно это касается коморбидных пациентов.

Неоспоримо, что β -адреноблокаторы (β -АБ) имеют важное значение в терапии нарушений ритма сердца, однако следует помнить, что «традиционные» β -АБ не лишены ряда неблагоприятных метаболических эффектов. Они негативно влияют на параметры липидно-

го спектра плазмы, увеличивают заболеваемость сахарным диабетом, нарушают метаболизм глюкозы, провоцируют ангиоспазм у пациентов с синдромом Рейно или облитерирующим артериитом, провоцируют снижение потенции, снижают мозговой кровоток у пожилых пациентов, ухудшают качество сна (кошмарные сновидения), повышают массу тела пациентов [1, 2].

В связи с этим одним из препаратов выбора является пропafenон (Пропанорм®), который обладает высокой эффективностью в лечении наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма.

Можно ли во всех этих случаях провести четкую грань между функциональными и органическими изменениями миокарда? Со слов О.Н. Миллер, на этот вопрос следует, скорее всего, ответить отрицательно, но именно при таких обстоятельствах решающими оказываются врачебный опыт и тщательный сбор анамнеза. Кроме того, «органические и функциональные расстройства могут существовать друг подле друга». Конечно, нужно быть уверенным, что за функциональной экстрасистолией не скрывается какое-либо органическое заболевание сердца, в особенности миокардит, аритмогенная кардиомиопатия и др. Если рассматривать вопрос, с какого препарата надо начинать лечение желудочковой экстрасистолии у пациента со структурной патологией сердца, то во всех случаях средством выбора являются β -АБ, а при их неэффективности применяют-

ся препараты IV, IC и III класса – пропafenон, амиодарон и соталол. Важно помнить, что пропafenон (Пропанорм®) не противопоказан при артериальной гипертензии, хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), пороках сердца, заболеваниях легких, щитовидной железы т.д.

О.Н. Миллер обратила внимание на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и привела выдержку из клинических рекомендаций Минздрава России «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2021 г.) [3]: «лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что их следует лечить иначе при наличии ХОБЛ». Согласно позиции Европейской ассоциации кардиологов, ХОБЛ и бронхиальная астма не являются противопоказаниями для назначения β-АБ.

Данные позиции важны, поскольку у пациентов с ХОБЛ и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией существуют общие патогенетические механизмы, среди которых активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системное воспаление, эндотелиальное и сосудистое повреждение с повышением жесткости сосудистой стенки и ускорением атерогенеза, гиперактивация симпатической нервной системы [4, 5]. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ формируются условия, способствующие развитию артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца. Согласно Клиническим рекомендациям «Коморбидная патология в клинической практике» (2019 г.) [6], теofilлины и β-адренергические агонисты могут способствовать возникновению нарушений ритма сердца, а для профилактики аритмий у больных с ХОБЛ возможно применение пропafenона.

Важно помнить и про особенности антиаритмической терапии при заболеваниях щитовидной железы. Так, одной из самых частых ошибок в реальной клинической практике является назначение амиодарона «со старта», не убедившись в том, что функция щитовидной железы не нарушена. Амиодарон должен назначаться только в случаях, когда нет других альтернатив [6].

Нередко встречается и амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз. На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов за счет

структурного сходства с Т₃, он тормозит выработку Т₃, Т₄, прекращает захват гормонов клетками сердца и печени. При этом воздействие тиреоидных гормонов на миокард повышается. Недостаток Т₃ способен вызвать тиреотоксикоз на фоне приема лекарства. Следует ли отменять препарат при амиодарон-ассоциированном тиреотоксикозе? Во-первых, амиодарон это часто единственный препарат, который способен контролировать аритмию, во-вторых, амиодарон обладает длительным периодом полувыведения; отмена препарата может не привести к улучшению функции щитовидной железы и вызвать рецидив аритмии. В-третьих, прекращение терапии может вызвать нарастание кардиальных проявлений тиреотоксикоза. Кроме того, достаточно сложно предсказать последствия назначения нового антиаритмического препарата (ААП) пациенту с тиреотоксикозом, ткани которого, включая миокард, насыщены амиодароном. В связи с этим у больных серьезными аритмиями, особенно угрожающими жизни, безопаснее не отменять амиодарон, а продолжить терапию этим препаратом на фоне лечения дисфункции щитовидной железы [7, 8]. Однако в декабре 2017 г. пропafenон (Пропанорм®) рекомендован для профилактической антиаритмической терапии у пациентов с гипертонической болезнью, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, ХОБЛ и заболеваниями щитовидной железы новыми Клиническими рекомендациями «Коморбидная патология в клинической практике» [6].

Таким образом, коморбидность является клинической реальностью, которая влияет на выбор лекарственной терапии и прогноз. Важно помнить, что целью антиаритмической терапии должно быть не только и не столько устранение самой аритмии, сколько улучшение качества жизни больного с гарантией безопасности этого лечения. Пропafenон (Пропанорм®) применяется при широком спектре аритмий, при этом соотношение «эффективность/безопасность» у этого препарата – лучшее среди антиаритмиков.

Антиаритмическая терапия: исторические аспекты

Профессор кафедры кардиологии ФУВ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, вице-президент Клуба аритмологов России **Владимир Леонидович Дощичин** дал подробную характеристику

Таблица 1. Классификация ААП (модифицировано по E. Vaughan Williams, D.Harrison, B.Singh)

Класс ААП	Препараты
Класс I. Блокаторы быстрых натриевых каналов	
IA Умеренное замедление проведения, удлинение потенциала действия	Хинидин, новокаинамид, дизопирамид
IB Минимальное замедление проведения, укорочение потенциала действия	Лидокаин, мексилетин, дифенин
IC Выраженное замедление проведения, минимальное удлинение потенциала действия	Пропафенон, этацинин, аплапинин и др.
Класс II. Блокаторы β-адренорецепторов	
IIA Неселективные	Пропанолол, надолол, пиндолол
IIВ Кардиоселективные	Атенолол, метопролол, бисопролол и др.
Класс III. Блокаторы калиевых каналов	
Удлинение реполяризации	Амиодарон, соталол, ибутилид, нибентан и др.
Класс VI. Блокаторы медленных кальциевых каналов	
	Верапамил, дилтиазем

ААП, рассказал об их истории создания и представил основные характеристики разных классов.

Классификация ААП представлена в табл. 1.

В.Л. Дощицин привел результаты исследований CAST, в которых применение энкаинида, флекаинида и морицизина у пациентов в раннем периоде инфаркта миокарда и с низкой фракцией выброса ассоциировалось с более высоким риском смерти в группе пациентов, принимавших препараты, по сравнению с группой плацебо. Было доказано, что острый период инфаркта миокарда, низкая фракция выброса, выраженная сердечная недостаточность являются противопоказаниями для назначения энкаинида, флекаинида и морицизина.

В исследовании CAST 1 (1989 г.), флекаинид и энкаинид (антиаритмики IC класса) при лечении не жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЭ, ЖТ) повышали риск смерти у пациентов в первые 90 дней после инфаркта миокарда, а также в период от 3 мес до 2 лет после острого инфаркта миокарда при фракции выброса (ФВ) $\leq 40\%$. Исследование CAST 2 (1992 г.) с препаратом морицизин (относится к препаратам классов IA, IB и IC, но полностью не принадлежит ни к одному из них) было прекращено досрочно, так как первые 14 дней лечения морицизином после инфаркта миокарда были связаны с повышенной смертностью [9].

В исследованиях по изучению влияния ААП I класса на прогноз ААП применялись длительно и непрерывно; влияние лечения короткими курсами не изучалось, не изучались результаты лечения больных хроническими формами ИБС без сердечной недостаточности. Мета-анализ результатов исследований CAST-1 и CAST-2 показал, что в группе больных, у которых желудочковые аритмии удавалось легко подавить малыми дозами ААП в сочетании с β -АБ, летальность была достоверно ниже, чем в группе с трудноустраняемыми аритмиями (Goldstein S. и соавт., 1995).

В.Л. Дощицин обратил внимание на то, что пропafenон не принимал участие в исследовании CAST, с ним нельзя ассоциировать результаты данного исследования. Результаты CAST нельзя переносить на пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе более 3 мес и ФВ $> 40\%$. Результаты CAST нельзя экстраполировать на всех пациентов с ИБС [10]. Согласно зарегистрированной инструкции пропafenон (Пропанорм®) разрешен к применению у пациентов с инфарктом миокарда более 3 мес и ФВ $> 35\%$ [11].

Вызывает интерес фармакодинамика пропafenона (Пропанорм®), которая позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом, что снижает необходимость в госпитализации больных во время пандемии COVID-19. Пропafenон рекомендован для восстановления и удержания синусового ритма при пароксизмах фибрилляции предсердий (ФП) пациентам без грубой органической патологии сердца [12].

Как правильно выбрать эффективный и безопасный антиаритмический препарат, учитывая механизмы аритмогенеза

Заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», доктор медицинских наук **Алексей Владимирович Тарасов** подробно рассказал об основных механизмах аритмогенеза и отметил, что важными принципами терапии нарушений сердечного ритма являются лечение основного заболевания, оценка эффективности и безопасности ААП и уменьшение вероятности межлекарственного взаимодействия.

Алексей Владимирович привел результаты Многоцентрового открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования ПРОСТОР, в котором изучались эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с ФП на фоне артериальной гипертонии, ИБС и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функции левого желудочка [13]. В данном исследовании частота удержания синусового ритма в течение 12 мес была практически одинаковой в обеих группах и составила 55,7% на пропafenоне и 56,4% на амиодароне. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний не различалась, но была достоверно ниже, чем до лечения. Однако при изучении общей частоты нежелательных явлений для пропafenона она составила всего 1,97% (только брадикардия), а в группе амиодарона 33,7% (гипо- и гипертиреоз, фотодерматоз, повышение трансаминаз, удлинение QT-интервала).

Таблица 2. Причины досрочного выбывания пациентов из исследования (число пациентов)

Основная причина	Группа Пропанорма	Группа Кордарона
Отзыв «Добровольного информированного согласия»	1	0
Низкая комплаентность	1	1
Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз	0	3
Амиодарон-ассоциированный гипертиреоз	0	2
Повышение уровня печеночных трансаминаз	0	3
Фотодерматоз	0	5
Удлинение QT-интервала	0	11
В целом по группе	2	25

Кроме того, 27 пациентов досрочно выбыли из исследования, причем из группы пропafenона всего 2 пациента (табл. 2).

Таким образом, пропafenон (Пропанорм®) оказался более безопасным у больных с заболеваниями сердца, по сравнению с Кордароном, в отношении побочных и нежелательных явлений, при равной эффективности.

Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе

Доцент кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доктор медицинских наук **Ирина Юрьевна Лукьянова** разобрала основные задачи при оказании скорой медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости.

ФП представляет собой значительное бремя для пациентов, врачей и систем здравоохранения в мире. Большие исследовательские усилия и ресурсы направляются на получение подробной информации о механизмах, лежащих в основе ФП, ее естественном течении и эффективных методах лечения. Это нарушение ритма требует многогранного, целостного и междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ФП при их активном участии и партнерстве с клиницистами. Важным вопросом является улучшение качества медицинской помощи на всех этапах ее оказания и разработка оптимальных стратегий ведения отдельного пациента с ФП.

Основные задачи при оказании скорой медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости включают диагностику, клиническую оценку больных с ФП и оказание помощи в рамках клинито-тактической схемы ведения пациентов с нарушениями ритма и проводимости; уменьшение количества осложнений при лечении больных с ФП (оценка рисков); уменьшение количества госпитализаций (эффективность лечения) [14].

Важным аспектом является выбор ААП, который проводится с учетом наличия или отсутствия выраженного структурного поражения сердца, противопоказаний и индивидуальных характеристик антиаритмического средства, электрофизиологических характеристик ФП и наличия сопутствующих заболеваний/состояний у пациента.

В Приказе Минздрава России 1165н от 28 октября 2020 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» [15] представлены следующие ААП: прокаинамид, пропafenон и амиодарон.

Прокаинамид показан при ФП, однако при его введении необходимо учитывать ряд нюансов. Среди них:

- развитие внутрижелудочковой блокады или расширение QRS-комплекса (увеличивается при более высокой частоте исходного желудочкового ритма);
- удлинение QT-интервала, тахикардия типа пируэт (чаще развивается на фоне гипокалиемии);

- желудочковая экстрасистолия;
- общая слабость, головокружение;
- коллапс, асистолия (при быстром введении).

Следует обратить внимание на пропafenон, который применяется при широком спектре аритмий (ФП, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолии, все варианты пароксизмальных наджелудочковых аритмий, в том числе WPW-синдром), а также разрешен к применению у беременных и спортсменов.

Амиодарон – ААП III класса, показаниями к назначению которого являются ФП и тахикардия при WPW-синдроме.

Ирина Юрьевна особо подчеркнула, что выбор среди представленных препаратов при пароксизме ФП и пароксизме ФП на фоне WPW-синдрома зависит от наличия органической патологии сердца. Так, у больных без признаков выраженного поражения сердца показаны к назначению прокаинамид внутривенно в дозе 1000 мг или 10 мл 10% раствора (максимальная дозировка до 17 мг/кг) со скоростью 50–100 мг/мин под контролем артериального давления (АД) и электрокардиографии (QRS и QT) или пропafenон 2 мг/кг (40 мл 0,35% раствора на 70 кг массы тела пациента) в течение 15 мин. Для больных с признаками выраженного поражения сердца (острые формы ИБС, выраженные признаки сердечной недостаточности – отеки нижних конечностей, одышка в покое и при умеренной физической нагрузке) – амиодарон внутривенно 5 мг/кг (1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела) в течение 15–20 мин на разведении 5% раствором глюкозы [16–19].

На что же ориентироваться при выборе среди препаратов из одного класса – ААП I класса? Ирина Юрьевна продемонстрировала клинические рекомендации по купированию пароксизма фибрилляции и трепетания предсердий [20] и отметила, что препаратом выбора для пациентов без грубой органической патологии сердца является пропafenон (Пропанорм®).

Кроме того, в данных клинических рекомендациях описана концепция «таблетка в кармане» (пероральные ААП для восстановления синусового ритма). Так, пациентам с редкими пароксизмами ФП, не принимающим поддерживающей антиаритмической терапии, без сопутствующего структурного заболевания сердца или ИБС, при условии продолжительности аритмии менее 48 ч для восстановления синусового ритма рекомендован однократный самостоятельный пероральный прием пропafenона в дозе 450–600 мг [20]. Эффективность медикаментозной кардиоверсии пероральным пропafenоном была показана в большом количестве исследований (табл. 3).

Ирина Юрьевна привела алгоритм проведения первичной медикаментозной кардиоверсии пероральным пропafenоном. Так, доза пропafenона (Пропанорм®) при массе тела пациента 70 кг и выше должна составлять 600 мг (300 мг + 300 мг через 1 ч), менее 70 кг – 450 мг. Необходимо проводить ЭКГ-контроль и контроль АД. Лечение расценивается как успешное при купировании ФП в течение 6 ч и отсутствии таких побоч-

Таблица 3. Эффективность медикаментозной кардиоверсии пероральным пропafenоном

Исследование	Число больных	Доза, мг	Эффективность, %
Boriani G., Capucci A., 2000 г.	240	600	76
Martignani C., 2002 г.	709	450-600	72-78
Tatarsky B., 2000 г.	90	450-600	76
Zadura M. и соавт., 2001 г.	100	300-600	77
Romano S. и соавт., 2001 г.	164	450-600	56-92
Khan I.A., 2001 г.	Метаанализ	600	56-83
Toscano D., 2002 г.	161	600	71
Chiladakis J. и соавт., 2003 г.	148	600	69,8

ных эффектов, как артериальная гипотензия (АД менее 80 мм рт. ст.), симптоматическая брадикардия, одышка, пре- или синкопальные состояния; проаритмические эффекты: развитие трепетания предсердий, предсердной тахикардии, эпизодов устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии.

Мифы и реалии антиаритмической терапии фибрилляции предсердий

Профессор кафедры факультетской терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вице-президент Клуба аритмологов России, доктор медицинских наук **Аида Ильги-зовна Тарзиманова** рассказала о современных возможностях медикаментозной коррекции аритмий и выделила несколько правил по определению стратегии лечения ФП. Так, терапия ФП должна включать антикоагулянтную терапию (А), уменьшение симптомов аритмии (В) и лечение коморбидной патологии (С).

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально и зависит от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов, при обязательном учете мнения лечащего врача и предпочтения пациента [21]. Кроме того, важно помнить, что проведение противоаритмического лечения «контроля ритма» не избавляет от необходимости параллельного «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должна протекать с избыточно высоким ритмом желудочков. При наличии выраженных симптомов аритмии стратегия «контроля ритма» рекомендована для улучшения качества жизни пациентов с ФП [21].

Сегодня уже хорошо известно, что наличие коморбидной патологии напрямую влияет на течение ФП и первичную профилактику аритмии, поэтому необходимо назначать соответствующее лечение. Среди групп препаратов с доказанной эффективностью в первичной и вторичной профилактике ФП можно выделить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [21].

В последнее время активно обсуждается выраженная ассоциация неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Се-

годня в России НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов. К наиболее перспективным методам профилактики ФП у больных с НАЖБП можно отнести использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [22].

Аида Ильгизовна рассказала, что прием препарата Урсосан позволяет не только уменьшить явления стеатогепатита, но и значительно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании «Успех» 207 пациентов с НАЖБП и компенсированной функцией печени, которые имели признаки раннего атеросклероза, в течение 6 мес принимали УДХК (Урсосан®) в стандартной дозе 15 мг/кг массы тела. Показано, что прием УДХК привел к статистически значимому снижению стеатоза печени (оценивался по индексу FLI) и показателей печеночной панели, которые служат индикатором «медленного воспаления» и дистрофии, – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутаматтранспептидазы. Важным открытием послужило положительное влияние УДХК на показатели липидного спектра: у пациентов снизился уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, т.е. тех показателей, которые обладают атерогенными свойствами и приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Их снижение под действием УДХК закономерно привело к снижению 10-летнего риска развития клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний согласно шкале ASCVD ($p=0,053$). Также было показано уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у пациентов после 6 мес приема УДХК, что свидетельствует о предупреждении прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудов.

Таким образом, применение в течение 6 мес препарата УДХК – Урсосан® у пациентов с НАЖБП служит мерой уменьшения степени стеатоза и профилактики прогрессирования повреждения печени, а также мерой профилактики прогрессирования атеросклеротического повреждения сердечно-сосудистой системы.

Работа Клуба аритмологов России в 2023 г.

Президент Клуба аритмологов России, профессор **Юрий Михайлович Поздняков** сделал заключительный доклад, в котором отметил что в 2023 г. под эгидой Клуба аритмологов России проведено множество вебинаров, семинаров и школ.

Юрий Михайлович осветил наиболее крупные исследования по изучению эффективности и безопасности ААП. В исследовании ПРОСТОР было показано, что длительный прием пропafenона (Пропанорм®) позволяет эффективно удерживать синусовый ритм у больных с АГ и ИБС и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Не менее важным аспектом в лечении больных с ФП является профилактика тромбоэмболических осложнений. Длительный прием оральных антикоагулянтов (ОАК) в ряде случаев может осложниться желудочно-кишечными кровотечениями. Согласно современным рекомендациям, профилактика обычно достигается путем использования либо ингибиторов протонной помпы, либо антагонистов H₂-рецепторов, но, как показывает практика, это не оказывает значительной протекции желудочно-кишечного тракта и не защищает от кровотечений.

В настоящее время в арсенале кардиолога появился препарат ребамипид (Ребагит®), который позволяет профилактировать развитие желудочно-кишечных кровотечений у широкого круга пациентов. Сравнение нескольких гастропротекторных средств во время терапии аспирином с оценкой нескольких ингибиторов

протонной помпы (ИПП), H₂RA и цитрата висмута показало, что оптимальной схемой является ИПП плюс ребамипид [23]. Но даже при сравнении ребамипида с ИПП обращает на себя внимание, что ребамипид оказывает комплексное протекторное действие на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, когда ИПП оказывают свое действие лишь на уровне верхних отделов ЖКТ [24].

Ребамипид показал высокий уровень безопасности в многочисленных рандомизированных исследованиях. При применении ребамипида было отмечено всего 0,54% побочных эффектов, среди которых не было тяжелых и жизнеугрожающих. Также доказана безопасность непрерывного приема препарата в течение года. Кроме того, даже тройная доза является безопасной [25–27].

Ребамипид (Ребагит®) показан кардиологическим пациентам любого возраста с желудочно-кишечным анамнезом, принимающим ОАК, двойную или тройную антитромботическую терапию, а также коморбидным пациентам, принимающим ОАК и нестероидные противовоспалительные препараты, пожилым пациентам, принимающим ОАК (при приеме Варфарина – возраст >65 лет, при приеме прямого ОАК – возраст >75 лет).

Литература / References

- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004; 364: 1684–9.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366: 1545–53.
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).
- Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory J*. 2019; 53 (5). DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
- Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2008; 9 (1): 41–3. Karoli NA, Orlova EE, Markova AV, Rebrov AP. Comorbidity in chronic obstructive lung disease. *Russ Heart Failure J*. 2008; 9 (1): 41 (in Russian).
- Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6). Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16 (6) (in Russian).
- Bahn R, Burch H, Cooper D et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011; 21 (6): 593–646.
- Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал*. 2012; 2: 63–71. Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV et al. Endocrine aspects of the use of amiodarone in clinical practice (Algorithm for the observation and treatment of functional disorders of the thyroid gland). *Russ J Cardiol*. 2012; 2: 63–71 (in Russian).
- Pratt CM, Moyé LA. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Casting Suppression in a Different Light. *Circulation*. 1995; 91: 245–7. DOI: 10.1161/01.CIR.91.1.245
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1774; Ray et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 1161.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Пропанорм. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> Instructions for the medical use of the drug Propanorm. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian).
- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 26–30. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 26–30 (in Russian).
- Миллер О.Н., Старицков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорм®) и амиодарона (Кордарон®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 4: 56–72. Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM et al. Efficacy and safety of propafenone (Propanorm®) and amiodarone (Cordaron®) in patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. A multicenter, open-ended, randomized, prospective, comparative study of PROSTOR. *Russ J Cardiol*. 2010; 4: 56–72. (in Russian).
- Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации. Под ред. С.Ф. Багненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. ISBN: 978-5-9704-6594-3. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970465943.html> Emergency medical care. Clinical recommendations. Ed. S.F. Bagnenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. ISBN: 978-5-9704-6594-3. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970465943.html> (in Russian).
- Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи. Приказ Минздрава России 1165н от 28 октября 2020 г. М., 2020.

- On approval of the requirements for the complete set of medicines and medical products for stowage and kits for emergency medical care. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 1165n dated October 28, 2020. Moscow, 2020 (in Russian).
16. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации, утверждены Минздравом России, 2020 г. М., 2020. Atrial fibrillation and fluttering. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Moscow, 2020 (in Russian).
 17. Скорая медицинская помощь. Национальное руководство. Под ред. С.Ф. Багненко, М.Ш. Хубутя, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннулина. М., 2015. Emergency medical care. National Leadership. Ed. S.F. Bagnenko, M.S. Khubutia, A.G. Miroshnichenko, I.P. Minnullina. Moscow, 2015 (in Russian).
 18. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации. Под ред. С.Ф. Багненко. М., 2018. Emergency medical care. Clinical recommendations. Ed. S.F. Bagnenko. Moscow, 2018. (in Russian).
 19. Алгоритмы действий врача службы скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга, 2018 г. СПб., 2018. Algorithms of actions of the doctor of the emergency medical service of St. Petersburg, 2018. St. Petersburg, 2018. (in Russian).
 20. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021 г. М., 2021. Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. Moscow, 2021 (in Russian).
 21. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 22. Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. Heart 2013; 99: 1685–92.
 23. Lancaster I, Sethi V, Patel D et al. Antithrombotics and Gastrointestinal Prophylaxis: A Systematic Review. Cardiol Rev. 2023; Mar 17. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000543
 24. Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2022; (5) (Приложение): 150–63. Reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. Algorithms for diagnosis and treatment. Therapy. 2022; 5 (appendix): 150–63 (in Russian).
 25. Yuji Naito and Toshikazu Yoshikawa, Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities Expert Rev. Gastroenterol Hepatol. 2010; 4 (3): 261–70.
 26. Watanabe T et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. PLoS One. 2015; 10 (4): e0122330.
 27. Gi Hyeon Seo, Hyuk Lee. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. Digestion, November 28, 2018. Published online.

Поступила в редакцию: 05.12.2023

Поступила после рецензирования: 07.12.2023

Принята к публикации: 07.12.2023

Received: 05.12.2023

Revised: 07.12.2023

Accepted: 07.12.2023



Обзор

Современные технологии в управлении гликемией и профилактике осложнений сахарного диабета

Е.В. Бирюкова ✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉lena@obsudim.ru

Аннотация

Настоящий обзор посвящен вопросам самоконтроля гликемии для профилактики развития осложнений сахарного диабета. Представлены данные клинических исследований и реальной клинической практики, демонстрирующие улучшение качества жизни и показателей углеводного обмена пациентов при использовании современных технологий.

Ключевые слова: сахарный диабет, углеводный обмен, самоконтроль гликемии, гипергликемия, гипогликемия, осложнения.

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Современные технологии в управлении гликемией и профилактике осложнений сахарного диабета. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (10): 114–120. DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00351

Review

Advanced technology in glycemic control and prevention of diabetes mellitus complications

Elena V. Biryukova ✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

✉lena@obsudim.ru

Abstract

The review is focused on the issues of blood glucose self-monitoring for prevention of the diabetes mellitus complications. The data of clinical trials and actual clinical practice are provided that demonstrate improved quality of life and carbohydrate metabolism indicators in patients using advanced technology.

Key words: diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, self-monitoring of blood glucose, hyperglycemia, hypoglycemia, complications.

For citation: Biryukova E.V. Advanced technology in glycemic control and prevention of diabetes mellitus complications. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (10): 114–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.10.00351

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), 537 млн пациентов страдают от сахарного диабета (СД), по численности среди них лидируют пациенты с СД 2-го типа (СД 2) [1]. За последнее время наблюдается неблагоприятная тенденция – рост числа больных СД 2 среди лиц молодого возраста, включая детей и подростков, что вызывает особую тревогу за долгосрочные исходы при неудовлетворительном контроле гликемии [2]. Параллельно с эпидемией СД 2 происходит и эпидемия ожирения – ведущего фактора риска развития заболевания.

За несколько лет до постановки диагноза СД 2 у пациента можно выявить ранние изменения углеводного обмена, такие как нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантности к глюкозе, предшествующие развитию заболевания и не всегда диагностируемые. К сожалению, уже с момента развития скрытой дисгликемии возрастают риски заболеваний сердечно-сосудистой системы по сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе, формируются макро- и микро-

сосудистые осложнения. На начальных этапах присутствует инсулинорезистентность (ИР), в ответ на которую для поддержания нормогликемии возрастает секреция инсулина β -клетками. Пока существуют ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, нарушения углеводного обмена, как правило, не диагностируются. Со временем возможности β -клеточного аппарата снижаются, растет уровень гликемии натощак и постпрандиальной глюкозы, что можно выявить при обследовании лиц из группы риска развития СД 2. Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение, а воздействие гипергликемии при отсутствии терапевтических вмешательств приводит к высокому риску развития осложнений СД 2. Эпидемиологические исследования говорят, что на этапе постановки диагноза СД 2 у половины пациентов существует одно или несколько диабетических осложнений. С момента выявления недуга секреторный потенциал β -клеток продолжает снижаться [3]. У многих пациентов с СД 2 также присутствуют дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как дисли-

пидемия, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

В современных руководствах представлены четкие критерии для оценки уровня гликемии, определяемой как в цельной капиллярной, так и в венозной крови. Диагностическим критерием нарушения гликемии натощак является уровень $\geq 5,6 < 6,1$ ммоль/л в капиллярной крови, а в венозной плазме $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, критерием СД – уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л в капиллярной крови, а в венозной плазме ≥ 7 ммоль/л (Всемирная организация здравоохранения, 1999–2013 гг.). Судить о нарушениях углеводного обмена помогает уровень глюкозы через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Подтверждением нарушенной толерантности к глюкозе является уровень гликемии через 2 ч после ПГТТ в пределах от $\geq 7,8$ до $< 11,1$ ммоль/л, уровень гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л свидетельствует о СД 2.

Опасность СД связана с сердечно-сосудистыми осложнениями, развивающимися вследствие прогрессирующего атеросклеротического поражения сосудов. К сожалению, ввиду длительного скрытого течения ранних нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистые осложнения в когорте пациентов с СД 2 развиваются намного раньше, чем среди лиц того же возраста без СД; течение атеросклероза, как правило, более агрессивное с распространенным поражением коронарных и других сосудов [4–6]. Одним из главных факторов, ведущих к поражению сосудистой стенки и ускоренному атерогенезу при СД, является хроническая гипергликемия. Наряду с макроангиопатиями (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярные нарушения, облитерирующие поражения периферических сосудов) происходит специфическое поражение микрососудистого русла в виде диабетических микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия). Совокупность микро- и макрососудистых нарушений приводит к гипоксии и ишемии сердца и других органов и тканей [7].

Последствия хронической гипергликемии для сердечно-сосудистой системы имеют разные проявления. Гипергликемия выступает как триггер активации различных патологических механизмов, которые приводят к окислительному стрессу, нарушению энергетического обмена в миокарде, эндотелиальной дисфункции, воспалительному процессу. Для гипергликемии характерны протромботические нарушения в системе гемостаза: повышение агрегационной активности тромбоцитов, подавление фибринолитической активности, активации факторов тромбообразования (фактора фон Виллебранда, факторов VII, VIII, X).

Высокая вариабельность гликемии играет самостоятельную роль в развитии макро- и микрососудистых осложнений СД. Согласно действующим рекомендациям, вариабельность гликемии определяют с помощью проведения непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Патологическое влияние нефизиологических колебаний гликемии на сосудистую стенку реализуется через различные механизмы: активацию воспалитель-

ных сигнальных путей, оксидативного стресса, дисфункцию эндотелия, нарушение ангиогенеза. Повреждающее действие резких колебаний уровня гликемии способствует поражению автономной нервной системы сердца. Высокая вариабельность гликемии является фактором риска развития ССЗ и их осложнений.

Необходимость тщательного гликемического контроля опирается на обширную доказательную базу. По данным Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS), снижение уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) всего на 1% четко ассоциируется с уменьшением риска осложнений СД, включая и фатальные исходы. Так, например, при снижении уровня Hb_{A1c} на 1% на 37% снижается риск развития хронической почечной недостаточности и слепоты, на 43% уменьшается риск ампутаций вследствие развития ишемии и на 12% – риск инсульта. Наоборот, отсутствие контроля гликемии повышает риск инсульта (в 3–4 раза), фатального течения ИБС (в 3–4 раза), гангрены нижних конечностей (в 20 раз!), в 20–25 раз увеличивается риск развития диабетической нефропатии. Таким образом, для снижения риска развития диабетических осложнений и улучшений исходов СД необходим успешный контроль гликемии с достижением целевых метаболических показателей с момента диагностики заболеваний [8, 9].

В настоящее время клиницисты имеют широкий выбор сахароснижающих средств с различными механизмами действия, эффективностью и переносимостью. Сложные патогенетические механизмы СД 2 являются обоснованием для фармакотерапии с одновременным воздействием на различные нарушения. В дополнение к основным ключевым дефектам (резистентность к инсулину, дисфункция β -клеток), присущим СД 2, имеют место нарушение функции α -клеток; дефицит продукции и/или резистентность к инкретинам, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте; ускоренный липолиз в жировой ткани; повышение реабсорбции глюкозы в почках и резистентность к инсулину в мозге, нарушение кишечной микробиоты, хроническое воспаление [10].

Несмотря на внушительную доказательную базу важности целевого гликемического контроля, в реальной практике существуют нерешенные проблемы. Результаты метаанализа 24 исследований показали, что достижение и длительное поддержание нормального уровня глюкозы в крови – сложная задача: только 42,8% (95% доверительный интервал 38,1–47,5%) достигли целевого контроля гликемии. Однако управление СД – это многофакторный процесс, и большое значение имеет достижение целевого уровня показателей липидного профиля и липидов и артериального давления, что в целом важно для улучшения прогноза заболевания [11].

В Российской Федерации, как и во всем мире, прогрессивно увеличивается число пациентов с СД 2. В целом качество гликемического контроля в РФ улучшается, но все еще остается большой пул пациентов, которые не достигают целевых параметров гликемии, и они

по-прежнему уязвимы для сосудистых осложнений [12]. Современные руководства представляют четкий алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии, ориентируясь на Hb_{A1c} . Учитывается клинический профиль пациента: наличие атеросклеротических ССЗ, риски тяжелой гипогликемии, возраст и ожидаемая продолжительность жизни. Для большинства пациентов целевой уровень Hb_{A1c} составляет менее 7% [13].

Крайне важный вопрос, как улучшить прогноз заболевания, поскольку управление СД – это многофакторный процесс, который включает многие взаимосвязанные компоненты. Имеют значение своевременная диагностика заболевания, современная фармакотерапия с высокой эффективностью и низким риском гипогликемических состояний, достижение и поддержание нормальной массы тела, рациональное питание, дозированные физические нагрузки, обучение больных. Регулярный самоконтроль гликемии – важная составляющая управления СД, несущая точную и оперативную информацию о состоянии углеводного обмена. Важность достижения целевых значений гликемии и проведения регулярного самоконтроля у пациентов с СД отмечена во всех международных рекомендациях. В частности, в последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) от 2023 г. в отношении выбора сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 подчеркивается важность здорового образа жизни, обучения и поддержки по самоконтролю СД, наряду с фармакотерапией заболевания [14].

Основа управления СД – оценка показателей гликемического контроля, которая включает данные о среднем уровне гликемии (уровень Hb_{A1c}) за длительный период, и позволяет ответить на вопросы: насколько эффективна проводимая сахароснижающая терапия, каков прогноз для развития диабетических осложнений.

Не менее важно иметь данные оперативного контроля, а именно о ежедневном уровне гликемии, что помогает увидеть показатели, выходящие за пределы целевых значений, влияние питания, физической активности, понять насколько эффективна и безопасна в данный момент назначенная фармакотерапия, как ее модифицировать и улучшить результат.

Гликозилированный гемоглобин образуется в результате неферментативного присоединения (реакция гликирования) глюкозы к молекуле к N-концевым участкам β -цепей глобина гемоглобина A1 и обозначается как Hb_{A1c} . Глюкоза накапливается и сохраняется в эритроцитах в течение всего срока их жизни (60–90 сут). Показатель Hb_{A1c} является единственным валидированным индикатором скорости гликирования как фактора риска развития осложнений [13]. В 2011 г. ВОЗ было одобрено использование Hb_{A1c} для диагностики СД [13]. Нормальным считается уровень $Hb_{A1c} \leq 6,0$ ммоль/л, в качестве диагностического критерия СД выбран уровень $\geq 6,5\%$ Hb_{A1c} , уровень показателя в диапазоне 6,0–6,4 ммоль/л не позволяет поставить диагноз СД, но не исключается возможность диагностики СД по уровню глюкозы крови.

На практике существует целый ряд факторов негликемического характера, которые влияют на уровень Hb_{A1c} , искажая его значение, и в ряде случаев затрудняют правильную оценку. Выделяют факторы, которые могут повышать уровень Hb_{A1c} , к ним относятся анемии, хроническая алкогольная болезнь, употребление салицилатов и опиоидов, более редкие состояния – спленэктомия и выраженная гипербилирубинемия. Понижают уровень Hb_{A1c} беременность, гемолитические анемии, прием препаратов железа, V_{12} , эритропоэтинов, витаминов E, C и других антиоксидантов в больших дозах, антитретровирусная терапия, переливание крови или эритроцитарной массы, выраженная триглицеридемия [13]. Существует ряд состояний, которые могут и повышать, и понижать уровень Hb_{A1c} , в частности генетические факторы, почечная недостаточность, различные гемоглобинопатии, высокие дозы витаминов C и E. Таким образом, оценки одного уровня Hb_{A1c} недостаточно для того, чтобы получить полноценную информацию о состоянии углеводного обмена.

Hb_{A1c} , общепринятый показатель долгосрочного гликемического контроля, зависит как от уровня гликемии натощак, так и от гликемии после приема пищи. На уровень глюкозы плазмы натощак влияет гепатическая продукция глюкозы, чувствительность печени к действию инсулина. В свою очередь, постпрандиальная гликемия (ПГ) определяется множеством факторов: уровнем глюкозы в крови до приема пищи, количеством углеводов, поступающих в данный прием пищи, секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, секрецией основного инкретина глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП1), а также чувствительностью тканей к действию инсулина.

В лечении СД очень важно соблюдать баланс между эффективным контролем гликемии и минимизацией рисков гипогликемических состояний, что имеет ведущее значение для профилактики сосудистых осложнений заболевания. У пациентов с СД могут возникать гипогликемические эпизоды [15], значительно чаще – у пациентов с СД 1 и несколько реже у пациентов с СД 2. Для любого пациента с СД гипогликемия представляет большую угрозу из-за риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Гипогликемия запускает каскад патофизиологических реакций, включая гемодинамические, электролитные нарушения, активацию тромбоцитарного звена гемостаза, прокоагуляционное состояние, провоспалительные изменения, нарушения регионального кровотока. Эти процессы могут приводить к миокардиальной или церебральной ишемии, возникающей в ответ на гипогликемию [16].

Исследования показывают, что у пациентов как с СД 1, так и с СД 2 встречаются эпизоды бессимптомной гипогликемии, которые могут быть не зарегистрированы. По данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы, более 50% пациентов с СД сталкивались с нераспознанными гипогликемиями [17]. Сходные данные выявлены и в работах других авторов [18, 19]. Нераспознанные гипогликемии приводят в будущем к риску

Компонент управления СД – структурированный индивидуальный подход к СКГ <i>DM management component – structured case-by-case approach to self-monitoring of blood glucose</i>	
Регулярное определение содержания сахара в крови	Натошак, через 2 ч после приема пищи; частота СКГ согласно действующим рекомендациям
Самоанализ полученных результатов. Ведение дневника самоконтроля	Выявление гипергликемии, явных и скрытых гипогликемий (предупреждение путем коррекции доз, замены препаратов). Оценка колебаний гликемии в течение всего дня. Учет изменений образа жизни, сахароснижающей терапии. Повышение мотивации пациента к активному вовлечению в процесс лечения
Оценка эффективности сахароснижающей терапии	Коррекция при необходимости (достаточна ли доза инсулина и др.)
Повышение эффективности немедикаментозных методов управления гликемией	Коррекция питания с выявлением индивидуальных особенностей, реакции уровня глюкозы крови на различные продукты питания, физическую нагрузку

развития тяжелых гипогликемий. Особенно характерны такие эпизоды для пациентов с длительным анамнезом СД. Любая гипогликемия способствует повреждению нейронов головного мозга, нарушению сознания. Поэтому при любом внезапном ухудшении самочувствия требуется определение уровня глюкозы в крови.

Самоконтроль глюкозы (СКГ) крови является основой не только эффективного лечения, профилактики хронических осложнений заболеваний, но и профилактики гипогликемических состояний. Все большее число пациентов с СД во всем мире, в том числе в РФ, регулярно осуществляют СКГ, в процессе чего приходит правильное понимание пациентом течения своего заболевания, вырабатываются необходимые навыки по контролю гликемии, пациент становится активным участником лечебного процесса [20] (см. таблицу).

В повседневной жизни концентрация глюкозы подвержена влиянию разнообразных факторов, которые могут повлиять на уровень гликемии (как повысить, так и снизить), в том числе и резко, и без измерения уровня глюкозы с помощью глюкометра не всегда возможно распознать и своевременно скорректировать неблагоприятную ситуацию. В настоящее время СКГ с помощью глюкометра является наиболее приемлемым методом контроля уровня глюкозы как с точки зрения понимания и выполнения пациентами, так и с финансовой стороны.

Сам факт проведения СКГ не гарантирует эффективного гликемического контроля. Улучшение гликемического контроля произойдет, когда СКГ становится элементом структурированного индивидуального подхода, который включает:

- регулярное определение гликемии натошак и через 2 ч после приема пищи;
- самоанализ полученных результатов измерения глюкозы, который позволяет пациенту выявить эпизоды нефизиологических колебаний уровня глюкозы в крови (гипергликемия, как явные, так и скрытые гипогликемии), и главное – понять их природу и исключить причины появления;
- анализ полученных результатов, который помогает оценить вклад образа жизни в контроль гликемии.

СКГ обязательно включает определение уровня глюкозы перед приемом пищи или перекусом. Не менее важна оценка ПГ (гликемии через 2 ч после еды), перед сном и перед физической нагрузкой, а также при малейшем подозрении на гипогликемию, после коррекции гипогликемического эпизода и перед важными активностями в течение дня (например, вождение автомобиля).

К сожалению, в реальности многие пациенты с СД контролируют гликемию нерегулярно и, чаще всего, концентрируются на определении уровня глюкозы натошак [21]. Постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором сосудистых диабетических осложнений. Именно в постпрандиальный период наблюдаются патофизиологические процессы, приводящие к развитию сосудистых осложнений: активируется окисление липопротеидов низкой плотности, которые накапливаются и медленно покидают общий кровоток, возрастает уровень триглицеридов в крови, развивается оксидативный стресс, активируются протромботические механизмы, накапливается дефицит антиоксидантов, что способствует эндотелиальной дисфункции [22].

У больных СД с неудовлетворительным контролем гликемии увеличивается время нахождения в постпрандиальном периоде, который может длиться более 12 ч [23]. Пики ПГ оказывают неблагоприятные эффекты на микроваскулярную часть сосудистого русла, острая гипергликемия нарушает функцию эндотелия и наблюдается апоптоз как перицитов, так и эндотелиоцитов.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали четкую ассоциацию между постпрандиальной гипергликемией и риском смерти от ССЗ. Уже на этапе предиабета увеличивается риск инсульта, ИБС и всех ССЗ (соответственно на 21%, 27% и 32%). У пациентов с установленным диагнозом СД подобные риски намного выше. Так, при ПГ более 11,0 ммоль/л в этой группе на 21% увеличивается риск инсульта, на 56% – риск ИБС, на 40% – общий риск смертности от всех ССЗ [24]. Кроме того, исследования демонстрируют связь ПГ и онкологических заболеваний, в частности рака поджелудочной железы [25]. Поэтому важно делать акцент у паци-

ентов на необходимости регулярного мониторинга ПГ при СКГ.

Уроки клинических исследований (DCCT, UKPDS) показывают решающее значение контроля гликемии на ранних стадиях СД для развития осложнений в будущем (отсроченный эффект «метаболической памяти» или «метаболическая память», или «эффект наследия»). Развивающиеся под воздействием гипергликемии нарушения (наличие «плохой метаболической памяти») сохраняются длительное время даже после нормализации показателей углеводного обмена в дальнейшем. Под воздействием гипергликемии происходит образование и накопление конечных продуктов гликирования (AGE, англ. Advanced glycation end-products; гликотоксинов), сохраняющихся в течение многих лет в сосудах, что является важным механизмом, принимающим участие в формировании метаболической памяти. Создание «хорошей метаболической памяти» предполагает раннее интенсивное лечение гипергликемии, направленное на нормализацию метаболического контроля, что может отсрочить развитие долгосрочных диабетических осложнений [26].

В настоящее время накоплена большая доказательная база важности СКГ в достижении эффективного и безопасного контроля гликемии. В рандомизированном клиническом исследовании (2021 г.) был проанализирован вклад СКГ в поддержании целевых значений гликемии у пациентов с впервые выявленным СД 2 ($n=4987$) и назначенной сахароснижающей терапией. Одна группа пациентов проводила СКГ с частотой более 7 раз в неделю, во второй группе использовали СКГ реже, не ежедневно. Сахароснижающая терапия в обеих группах была сопоставимой: препараты сульфонилмочевины, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4, акарбоза. Разница между группами лечения по уровню Hb_{A1c} составила 0,55%, начиная с 3-го месяца наблюдения. Более качественный контроль гликемии наблюдался в группе регулярного СКГ в течение 12 мес [27].

Частота и время проведения СКГ определяются типом СД, режимом терапии и потребностями пациента, а также уровнем Hb_{A1c} [13]. Так, при СД 1 без осложнений рекомендована частота измерений не менее 4 раз в сутки. На интенсифицированной инсулинотерапии у пациентов с СД 2 измерения должны проводиться не менее 4 раз в сутки, при СД 1 на пероральной сахароснижающей терапии и/или аГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время, и обязательным будет также 1 гликемический профиль (количество измерений – не менее 4 раз в сутки в неделю); при этом возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии. Необходимо дополнительное исследование уровня гликемии перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного

средства или управление сложными механизмами). При наличии признаков осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально [13].

В целом накопленный опыт свидетельствует, что увеличение частоты тестирования приводит к значимому улучшению контроля гликемии независимо от типа СД и проводимой терапии [28].

С появлением нового поколения «умных» глюкометров процесс СКГ значительно упростился и все больше пациентов используют их в повседневной жизни, улучшая результаты терапии СД. В настоящее время для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять персональные глюкометры, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии. Приборы, передающие данные об уровне глюкозы крови на смартфон, используются для удаленного мониторинга [29].

Современные технологии предоставляют новые возможности для достижения оптимального и безопасного уровня глюкозы в крови у пациентов с СД. Одна из современных систем измерения гликемии – умная система Контур Плюс Уан, которая благодаря интеграции с бесплатным мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes) значительно расширяет для пациента возможности управления СД. Точность в работе глюкометра помогает в достижении целевого уровня гликемии и снижении риска столь опасных гипогликемических состояний. Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность, превосходящую минимальные требования к точности стандарта ISO 15197:2013. Точность глюкометра зависит не только от технологии, используемой в приборе, но и от того насколько глюкометр прост и удобен в ежедневном применении для пациента. Привлекательным для пациентов видится факт наличия в глюкометре технологии «Второй шанс», позволяющей повторно измерить уровень глюкозы при помощи той же тест-полоски: в течение 60 с можно повторно нанести кровь на тест-полоску в случае недостаточности объема крови при первой попытке. С глюкометром Контур Плюс Уан используются тест-полоски Contour Plus (Контур Плюс).

Важно отметить другие существенные достоинства глюкометра Контур Плюс Уан. Легко читаемый дисплей с ночной подсветкой, надежность работы прибора в широких климатических условиях (жара, повышенная влажность) и возможность подключения к смартфону, что делает оценку результатов измерения простой и удобной. Прибор оснащен световым индикатором (функция «Умная подсветка»), три цвета которого соответствуют сигналам светофора, что позволяет быстро оценить полученную информацию и предпринять активные действия в случае необходимости.

Глюкометр Контур Плюс Уан автоматически синхронизирован через систему Bluetooth с мобильным бесплатным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), установленным на смартфоне. Благодаря воз-

возможности передачи данных с глюкометра Контур Плюс Уан на смартфон, нет необходимости ежедневного ведения бумажного дневника. У пациента появляются широкие ресурсы для более полноценного сбора и активной обработки информации, поскольку все необходимые данные, влияющие на контроль гликемии, отражаются в электронной версии дневника самоконтроля. В ней пациент может отмечать детали питания, количество ХЕ, физическую нагрузку, сахароснижающую терапию (в том числе дозу инсулина), добавлять метки до и после еды, фотографии пищи, примечания, голосовые заметки, фиксировать изменения в образе жизни. Приложение позволяет детализировать данные уровня глюкозы в крови, и пациенту становится легче интерпретировать полученные результаты СКГ, оценить тенденции в динамике глюкозы крови во взаимосвязи с особенностями питания и уровнем физической активности, изменением сахароснижающей терапии, также проще понять, в связи с чем произошли те или иные нефизиологические колебания уровня глюкозы в крови. Приложение позволяет установить диапазоны индивидуальных целевых значений глюкозы в крови (целевой диапазон по умолчанию доступен при первой загрузке приложения) и корректировать диапазон нормальных и критических показаний по мере необходимости.

Важно подчеркнуть, что приложение Контур Диабитис не только автоматически предоставляет результаты измерений уровня глюкозы в простом и удобном для просмотра графическом виде. С помощью функции отчетов пациент может передавать врачу в электронном виде достоверную подробную информацию о монито-

ринге гликемии, что позволяет совместно выяснить причины отклонения уровня глюкозы крови и выявить проблемы, требующие обращения к врачу. Дистанционный мониторинг особенно актуален в ситуациях, требующих минимизации контактов с окружающими для снижения риска инфицирования, например в сезонные вспышки респираторных инфекций, для удаленного контроля состояния пациентов. Функция удаленного контроля предоставляет возможности просмотра результата определения глюкозы в крови удаленно для людей, которые следят за здоровьем своих подопечных с СД (дети/родители, другие родственники), и действовать быстрее в критических ситуациях.

Заключение

Самоконтроль гликемии – важнейшая составляющая успешного лечения СД. Применение удобных, точных, простых в обращении глюкометров позволит большему числу пациентов с СД получить эффективный результат от сахароснижающей терапии и будет действенной мерой в профилактике развития хронических осложнений заболевания. Использование новых технологий, широко реализованных в системе «Контур Плюс Уан», значительно расширяет возможности управления СД, помогает пациенту стать активным участником этого процесса, оказывает положительное влияние на гликемический контроль и увеличивает приверженность к лечению.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. URL: <https://diabetesatlas.org/>
2. URL: <https://cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.htm>
3. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002; 347 (17): 1342–9. DOI: 10.1056/NEJMcpr021106
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000; 102 (9): 1014–9. DOI: 10.1161/01.cir.102.9.1014
5. Booth GL et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006; 368: 29–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8
6. Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001; 44 (Suppl. 2): 14–21.
7. Batters C et al. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2007; 28: 546–52.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М., 2006. Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Moscow, 2006 (in Russian).
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ.* 2000; 321: 405. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405
10. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011; 378 (9786): 182–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60207-9
11. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Mar; 137: 137–48. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.004
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (2): 104–23. DOI: 10.14341/DM13035
13. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023; 26 (2): 104–23. DOI: 10.14341/DM13035 (in Russian).
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11 Edition. Moscow, 2023 (in Russian).
14. American Diabetes Association Releases 2023 Standards of Care in Diabetes to Guide Prevention, Diagnosis, and Treatment for People Living with Diabetes. *ADA,* 2023.
15. Goldstein J, Mueller-Wieland Dirk. *Type 2 Diabetes: Principles and Practice.* 2008.
16. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24 (5): 353–63. DOI: 10.1002/dmrr.865
17. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control.

- Diabetes Care. 2003; 26 (4): 1153–7. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1153
18. Weber KK, Lohmann T, Busch K et al. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115 (8): 491–4. DOI: 10.1055/s-2007-984452
 19. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C; SAFIR Study Group. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2007; 9 (6): 483–92. DOI: 10.1089/dia.2007.0230
 20. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2
 21. Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2 (in Russian).
 22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S125–S143. DOI: 10.2337/dc22-S009
 23. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54 (6): 1615–25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615
 24. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest*. 2000; 30 (Suppl 2): 3–11. PMID: 10975048.
 25. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999; 354 (9179): 617–21.
 26. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000; 283 (19): 2552–8. DOI: 10.1001/jama.283.19.2552
 27. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vascul Pharmacol*. 2012; 57 (5–6): 133–8. DOI: 10.1016/j.vph.2012.05.005
 28. Sia HK, Kor CT, Tu ST et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 1176. DOI: 10.1038/s41598-021-81024-x
 29. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. 2001; 111 (1): 1–9. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00742-2
 30. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
 31. Эндокринология. National leadership. A short edition. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ГБУЗ «МКНЦ им. Логинава». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Поступила в редакцию: 02.12.2023

Поступила после рецензирования: 06.12.2023

Принята к публикации: 07.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Biryukova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

Received: 02.12.2023

Revised: 06.12.2023

Accepted: 07.12.2023

Правила подготовки рукописей для авторов

Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.