

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

№ 39 • Июнь-июль 2015

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна
Москва, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Агафонов Борис Валентинович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Де Херт Стефан, д-р, проф.
Гент, Бельгия

Калинин Ариан Павлович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Круглов Евгений Ефимович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Онопrienко Геннадий Алексеевич, чл.-кор. РАН,
д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Палеев Николай Романович, академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Райниш Уолтер, д-р, проф.
Гамильтон, Канада

Шабалин Владимир Николаевич,
академик РАН, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, проф.
Нижний Новгород, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Вишнякова Мария Валентиновна, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Волошин Виктор Парфентьевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Герасименко Марина Юрьевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Древаль Александр Васильевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Егоров Виктор Иванович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Котов Сергей Викторович, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Куликов Дмитрий Александрович, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Мазурин Валентин Сергеевич, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук
Москва, Российская Федерация

Рогаткин Дмитрий Алексеевич, д-р техн. наук
Москва, Российская Федерация

Руденко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Рябцева Алла Алексеевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Урсова Наталия Игоревна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Федорова Светлана Ивановна, канд. мед. наук
Москва, Российская Федерация

Шатохина Светлана Николаевна, д-р мед. наук, проф.
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2015 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-274-0
ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. вхо-
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-
мых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции журнала «Альманах клинической
медицины».

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru

Содержание

История МОНИКИ

Котов С.В., Исакова Е.В.

Первое в России неврологическое отделение Старо-Екатерининской больницы и история отечественной неврологии (1870–2015) 6

Оригинальные статьи

Гуров А.Н., Катунцева Н.А.

Уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности в Московской области в 2014 г. 11

Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Фролов А.А., Павлова О.Г., Курганская М.Е., Бирюкова Е.В.

Применение комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет» и техники воображения движения для реабилитации после инсульта 15

Алакова М.А., Котов А.С., Киселев А.М., Романова М.В.

Нейромониторинг пациентов с внутричерепными нетравматическими кровоизлияниями 22

Ларьков Р.Н., Колесников Ю.Ю., Сотников П.Г., Лазарев Р.А., Загаров С.С., Котов А.С., Литвиненко М.А., Казакова Е.К.

Оценка эффективности хирургической реваскуляризации головного мозга у больных с крупными постинсультными кистами 29

Теленков А.А., Кадыков А.С., Вуйцик Н.Б., Козлова А.В., Кротенкова И.А.

Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов 39

Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Шевелев С.В., Яздовский В.В., Котов С.В.

Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации 45

Литвиненко М.А., Котов А.С., Романов С.В., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г., Борисова М.Н.

Нейрокогнитивный скрининг у пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в хирургическом лечении 51

Козьяйкин В.В., Исакова Е.В., Елисеев Ю.В.

Ведущие факторы риска инсульта и их контроль у пациентов малого городского поселения Московской области 56

Поплавская Н.М., Сидорова О.П., Котов С.В.

Клинико-генетические аспекты патологической извитости прецеребральных артерий при ишемическом инсульте 62

Щербакова М.М., Котов С.В.

Реабилитация больных с распадом речевого мышления при локализации очага поражения в задних отделах коры головного мозга 69

Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В., Сметана Л.В., Белкина С.Н.

Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта 75

Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А.

Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом 82

Богданов Р.Р., Борисова С.Ю., Котов С.В.

Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона 90

Смирнова А.А., Борисова М.Н., [Лобов М.А.], Лапочкин О.Л., Пантелева М.В.

Вертеброгенные болевые синдромы у детей: алгоритмы возрастзависимой терапии 97

Палеев Ф.Н., Островский Е.И., Карандашов В.И., Шатохина С.Н., Санина Н.П., Рыжкова О.Ю., Горбунова Е.М., Палеев Н.Р.

Влияние фототерапии на иммунологические показатели при бронхиальной астме 104

Останчук К.А., Котов С.В., Сидорова О.П., Поляков А.В., Галева Н.М., Мисиков В.К.

Межсемейный полиморфизм дистонии первого типа 111

Сушкова М.О., Котов С.В., Якушина Т.И., Лапитан Д.Г.

Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе: ассоциация с активностью воспалительного процесса и степенью выраженности инвалидизации 115

Кильдюшевский А.В., Бородин А.В., Молочков А.В., Сидорова О.П., Котов С.В.

Трансимунизация в лечении рассеянного склероза 121

Клинические наблюдения

Мисиков В.К., Степанова Е.А., Останчук К.А., Сидорович В.И.

Нейровизуализация при проведении ботулинотерапии 128

Казакова Е.К., Котов А.С., Мартаков М.А., Ларьков Р.Н., Пантелева М.В.

Синдром слабости синусового узла у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения 132

Елисеев Ю.В.

Ишемический инсульт, вызванный менингovasкулярным сифилисом 136

Лекция, обзор

Белова А.В., Никонов А.П.

Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии 140

Дорогие читатели!



Настоящий номер «Альманаха клинической медицины», посвященный вопросам неврологии, основан на результатах многолетней работы клиники и кафедры неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). Неврологическая клиника МОНИКИ и работающая на ее базе одноименная кафедра факультета усовершенствования врачей – старейшие неврологические учреждения России, которые исполняют роль научного, учебного, лечебно-диагностического и организационно-методического центра всей неврологической службы Московской области.

Среди основных научных разработок клиники и кафедры неврологии МОНИКИ следует отметить следующие:

- совершенствование помощи больным инсультом в Московской области;
- разработка новых методов диагностики и лечения рассеянного склероза, других аутоиммунных заболеваний нервной системы;
- составление регионального регистра больных миастениями, а также регистров нейродегенеративных заболеваний;
- разработка метода экстракорпоральной фотохимиотерапии аутоиммунных заболеваний;
- создание и совершенствование структуры эпилептологической службы;
- совершенствование помощи больным экстрапиримидными заболеваниями.

На циклах тематического усовершенствования ежегодно проходят обучение более 200 неврологов лечебно-профилактических учреждений Московской области, Москвы и других регионов России. Ежегодно неврологическая служба Подмосковья получает от 10 до 15 неврологов, подготовленных в интернатуре, ординатуре и аспирантуре.

Созданная в 1980-е годы Московская областная ассоциация неврологов (МОАН) взяла курс на непрерывный процесс послевузовского образования: ежемесячно проводятся конференции МОАН с привлечением ведущих специалистов МОНИКИ и других учреждений Москвы. Еженедельно для неврологов области проводятся клинические разборы, а 1–2 раза в месяц – выездные конференции в лечебно-профилактических учреждениях области. Издано более 30 учебно-методических пособий по актуальным вопросам неврологии.

Организационно-методическая деятельность клиники и кафедры неврологии тесно связана с научной и педагогической работой. Регулярно проходят совещания главных городских и районных неврологов по совершенствованию неврологической службы. Созданы Центр рассеянного склероза Московской области, эпилептологический кабинет, в консультативно-диагностических отделениях проводится специализированный прием больных.

В настоящее время ведется активная работа по развитию сети эпилептологических кабинетов и кабинетов для больных рассеянным склерозом в лечебно-профилактических учреждениях области. На базе пилотных территорий (Мытищинский, Люберецкий районы) отрабатываются подходы к внедрению методов первичной и вторичной профилактики инсульта, «Школы инсульта», «Школы родственников пациентов, перенесших инсульт» и др.

Благодарю авторов номера за активное участие в его подготовке и выражаю искреннюю заинтересованность в дальнейшем плодотворном сотрудничестве.

Главный редактор журнала
«Альманах клинической медицины»,
директор ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор



Ф.Н. Палеев

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Number 39 • June-July 2015

EDITOR-IN-CHIEF

Paleev Filipp Nikolaevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Deputy Chief Editor

Molochkov Anton Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Managing Editor

Parpara Olesya Anatol'evna
Moscow, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Agafonov Boris Valentinovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

De Hert Stefan, MD, PhD, Prof.
Ghent, Belgium

Kalinin Arian Pavlovich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kruglov Evgeniy Efimovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kushlinskiy Nikolay Evgen'evich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Onoprienko Gennadiy Alekseevich, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Paleev Nikolay Romanovich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Reinisch Walter, MD, PhD, Prof.
Hamilton, Canada

Shabalin Vladimir Nikolaevich, Member of Russ. Acad. Sci.,
MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Shakhova Nataliya Mikhaylovna, MD, PhD, Prof.
Nizhny Novgorod, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Vishnyakova Mariya Valentinovna, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Voloshin Viktor Parfent'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Gerasimenko Marina Yur'evna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Egorov Viktor Ivanovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Kotov Sergey Viktorovich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Kulikov Dmitriy Aleksandrovich, PhD
Moscow, Russian Federation

Mazurin Valentin Sergeevich, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ovezov Aleksey Muradovich, MD, PhD
Moscow, Russian Federation

Rogatkin Dmitriy Alekseevich, PhD
Moscow, Russian Federation

Rudenko Mikhail Vladimirovich, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ryabtseva Alla Alekseevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Ursova Nataliya Igorevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Fedorova Svetlana Ivanovna, PhD
Moscow, Russian Federation

Shatokhina Svetlana Nikolaevna, MD, PhD, Prof.
Moscow, Russian Federation

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2015 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISBN 978-5-98511-274-0
ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru

Content

History of MONIKI

Kotov S.V., Isakova E.V.

The first in Russia Neurologic Department of Staro-Ekaterininskaya Hospital and the history of the Russian neurology (1870–2015) 6

Articles

Gurov A.N., Katuntseva N.A.

Cerebrovascular morbidity, lethality and mortality in the Moscow Region in 2014 11

Kotov S.V., Turbina L.G., Bobrov P.D., Frolov A.A., Pavlova O.G., Kurganskaya M.E., Biryukova E.V.

The use of a complex “brain-computer interface and exo-skeleton” and movement imagination technique for post-stroke rehabilitation 15

Alakova M.A., Kotov A.S., Kiselev A.M., Romanova M.V.

Neuromonitoring in patients with intracranial nontraumatic hemorrhage 22

Lar’kov R.N., Kolesnikov Yu.Yu., Sotnikov P.G., Lazarev R.A., Zagarov S.S., Kotov A.S., Litvinenko M.A., Kazakova E.K.

Assessment of efficacy of surgical cerebral revascularization in patients with large post-stroke cysts 29

Telenkov A.A., Kadykov A.S., Vuytsik N.B., Kozlova A.V., Krotenkova I.A.

Post-stroke arthropathies: phenomenology and structural joint abnormalities 39

Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Shevelev S.V., Yazdovskiy V.V., Kotov S.V.

Levels of endothelial progenitor cells in patients with ischemic stroke and efficacy of rehabilitation 45

Litvinenko M.A., Kotov A.S., Romanov S.V., Terpigorev S.A., Kabanova T.G., Borisova M.N.

Neurocognitive screening in ischemic heart disease patients who need surgical treatment 51

Kozyaykin V.V., Isakova E.V., Eliseev Yu.V.

Major risk factors for stroke and their control in patients living in a small town of the Moscow region 56

Poplavskaya N.M., Sidorova O.P., Kotov S.V.

Clinical and genetic aspects of abnormal tortuosity of precerebral arteries in ischemic stroke 62

Scherbakova M.M., Kotov S.V.

Rehabilitation of patients with speech disorders occurring from posterior cortical lesions 69

Kotov S.V., Isakova E.V., Volchenkova T.V., Smetana L.V., Belkina S.N.

Efficacy of meldonium in acute period of ischemic stroke ... 75

Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A.

Analysis of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in women with multiple sclerosis ... 82

Bogdanov R.R., Borisova S.Yu., Kotov S.V.

Cognitive and affective disorders at early stages of Parkinson’s disease 90

Smirnova A.A., Borisova M.N., Lobov M.A., Lapochkin O.L., Panteleeva M.V.

Vertebral pain syndromes in children: algorithms of therapy depending on age 97

Paleev F.N., Ostrovskiy E.I., Karandashov V.I., Shatokhina S.N., Sanina N.P., Ryzhkova O.Yu., Gorbunova E.M., Paleev N.R.

The influence of photochemotherapy on immunological parameters in bronchial asthma 104

Ostapchuk K.A., Kotov S.V., Sidorova O.P., Polyakov A.V., Galeeva N.M., Misikov V.K.

Interfamilial polymorphism of type 1 dystonia 111

Sushkova M.O., Kotov S.V., Yakushina T.I., Lapitan D.G.

Cognitive impairment in multiple sclerosis: association with the activity of inflammatory process and severity of disability 115

Kil’ dyushevskiy A.V., Borodin A.V., Molochkov A.V., Sidorova O.P., Kotov S.V.

Transimmunization in the treatment of multiple sclerosis 121

Clinical cases

Misikov V.K., Stepanova E.A., Ostapchuk K.A., Sidorovich V.I.

Neuroimaging during botulinum toxin therapy 128

Kazakova E.K., Kotov A.S., Martakov M.A., Lar’kov R.N., Panteleeva M.V.

Sick sinus syndrome in patients with acute cerebrovascular accidents 132

Eliseev Yu.V.

An ischemic stroke caused by meningovascular syphilis ... 136



Первое в России неврологическое отделение Старо-Екатерининской больницы и история отечественной неврологии (1870–2015)

Котов С.В. • Исакова Е.В.

Эпидемия чумы (1770–1773), принесенной русскими войсками с турецкого фронта, выкосила половину населения Москвы. В 1772 г. для борьбы с напастью по приказу императрицы Екатерины II были организованы «карантинные дома» на 3-й Мещанской улице (ныне ул. Щепкина), а в 1776 г. на их базе была образована Екатерининская Императорская больница на 150 коек. Это была вторая больница в Москве для гражданского населения после Павловской больницы на 25 коек, учрежденной в 1763 г. (ныне Городская клиническая больница № 4).

Больница была предназначена для «чернорабочего класса людей» и размещалась в 13 отдельных деревянных зданиях. Она имела 150 кроватей, богдельню на 100 человек, рабочий дом для мужчин, инвалидный дом для бывших военнослужащих. Создаваемые в последующем лечебные учреждения в различных районах Москвы были филиалами (отделениями) Екатерининской больницы.

С 1835 г. больница стала называться Старо-Екатерининской. Зарождающаяся российская медицина свои первые шаги во многом начинала именно со Старо-Екатерининской больницы, которая служила также прекрасной клинической базой для обучения студентов медицинского факультета Московского университета. В 1820 г. в больнице впервые в России стал применяться женский труд, а в 1871 г. было открыто училище для фельдшерниц (одно из первых в России). В начале XX в. Старо-Екатерининская больница, по отзывам современников из России и других стран, стала самой крупной и наиболее популярной больницей Москвы, где ежегодно проходили стационарное лечение 10 тыс. больных, амбулаторное – 30 тыс.

Во второй половине XIX в. организован ряд специализированных отделений в дополнение к уже существующим терапевтическому и хирургическому. В 1870 г. впервые в России было открыто неврологическое отделение, где работали

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

А.Я. Кожевников и В.К. Рот – создатели отечественной школы неврологии.

В первой половине XX в. последовала серия организационных перемен. В 1923 г. при непосредственном участии Л.О. Даркшевича больница была преобразована в Московский клинический институт повышения квалификации врачей (МКИ) с 23 кафедрами. В 1930 г. на его базе образован Московский областной клинический институт (МОКИ), в 1931 г. – МОКИ-Медвуз с 36 кафедрами. Наконец, в 1940 г. на его базе был образован IV Московский государственный мединститут, в годы Великой Отечественной войны эвакуированный в Рязань, где затем на его основе был организован Рязанский медицинский институт. В годы Великой Отечественной войны на базе института был развернут эвакогоспиталь № 5020. Клиническая база на 3-й Мещанской улице послужила для организации в 1943 г. Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ).

История старейшей в России клиники неврологии МОНКИ неразрывно связана с летописью отечественной неврологии, жизнью и творчеством плеяды всемирно известных невропатологов: А.Я. Кожевникова, В.К. Рота, П.А. Преображенского, М.С. Маргулиса, Л.О. Даркшевича, Д.А. Шамбурова, Н.С. Четверикова и других.

Алексей Яковлевич Кожевников (1836–1902) после окончания медицинского факультета Императорского Московского университета работал ассистентом на кафедре госпитальной терапии упрофессора И.В. Варвинского. Заинтересовавшись патологией нервной системы, свою докторскую диссертацию Кожевников посвятил этиологии, клинике и патологической анатомии сухотки спинного мозга. Позже он организовал клинику и возглавил кафедру нервных болезней Императорского Московского университета в качестве ее первого профессора.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Круг научных интересов А.Я. Кожевникова был весьма широким. Он оставил после себя около 40 научных работ – сравнительно немного, но каждая из них была ценным вкладом в науку, обогащала новую клиническую дисциплину фундаментальными данными. Кожевников первый точно установил на гистологических препаратах, что осевоцилиндрические отростки гигантских пирамидных клеток коры непосредственно переходят в мякотные волокна пирамидного пути и что аксоны клеток Пуркинье коры мозжечка также дают начало миелиновым волокнам (до этой работы вопрос о том, куда направляются отростки нервных клеток и из чего состоят нервные проводники, не был решен). Трудно переоценить значение этого открытия для дальнейшего развития морфологии и физиологии нервной системы.

А.Я. Кожевников доказал наличие самостоятельного, обособленного ядра у лицевого нерва в противовес мнению некоторых исследователей своего времени о существовании общего ядра у лицевого и глазодвигательного нервов. В 1883 г., когда острый эпидемический полиомиелит еще был мало изучен, А.Я. Кожевников заинтересовался его патоморфологией и впервые подробно описал характерные для данного заболевания воспалительные изменения в передних рогах спинного мозга. В 1894 г. А.Я. Кожевников описал новую форму эпилепсии – *epilepsia partialis continua*, которая ныне известна во всем мире под названием «кожевниковской эпилепсии».

Медицинский факультет Императорского Московского университета лишь в конце XIX в., через 120 лет после основания, получил возможность создать собственные клиники на Девичьем поле. До этого основной клинической базой университета служили городские больницы, прежде всего, Старо-Екатерининская. После учреждения кафедры нервных болезней в университете А.Я. Кожевников организовал неврологическое отделение на 19 коек в Ново-Екатерининской больнице (1869), а уже год спустя открыл неврологическое отделение в Старо-Екатерининской больнице, в деревянном бараке № 8 Приказа общественного призрения. Работавший там ординатором Д.П. Скалозубов писал, что «нервное отделение состояло из 40 кроватей и было вполне благоустроено». Впоследствии Д.П. Скалозубов стал первым профессором невропатологии Казанского университета. С 1881 по 1890 г., до перехода в клинику А.Я. Кожевникова на Девичьем Поле, ординатором отделения работал В.К. Рот.

Владимир Карлович Рот (1848–1916) был ближайшим учеником Кожевникова и его преемником



Профессор Алексей Яковлевич Кожевников

на кафедре. В течение многих лет Рот работал над проблемой мышечных атрофий. Его исследования дали возможность лучше разобраться в огромном, но хаотичном материале по прогрессирующим мышечным атрофиям, накопленном клиникой. Рот отделил неврогенные амиотрофии от миогенных, так называемых миопатий. Ему принадлежит приоритет в описании невральной амиотрофии. В 1887 г. вышла работа «Носографический обзор прогрессирующих мышечных атрофий», в 1889 г. – «Вопрос о боковом амиотрофическом склерозе и отношении его к прогрессивной атрофии мышц», а в 1895 г. была опубликована классическая монография «Мышечная сухотка», за которую автору была присуждена (без защиты диссертации) степень доктора медицины и присвоено звание экстраординарного профессора. Много внимания Рот уделил клинике и патологической анатомии синингомиелии, он по праву считается одним из создателей учения о спинальном глиозе. В 1895 г. Рот описал особую форму невралгии (неврита) наружного кожного нерва бедра – *meralgia paraesthetica*, которую и поныне называют «болезнью Рота». В.К. Рот опубликовал всего около 30 работ, но каждого, кто знакомится с научным наследием Владимира Карловича, поражает глубина знаний автора по изучаемым им вопросам, тщательность произведенных исследований, безукоризненная четкость формулировок, предельная ясность мысли ученого.

В.К. Рот был талантливым клиницистом, чутким, внимательным врачом, любившим больных, зорким наблюдателем и активным терапевтом. Много времени и сил отдавал Рот организаторской и общественной деятельности. Ему удалось построить четырехэтажное здание для Неврологического музея Императорского Московского университета, который получил имя Кожевникова, основать Неврологический институт с хорошо оборудованными лабораториями. Он значительно расширил клинику нервных болезней, созданную Кожевниковым, и отделение для хронических



Барак № 8 Приказа общественного призрения

Современное здание
неврологического
отделения МОНИКИМихаил Семенович
Маргулис
с сотрудниками
кафедры Центрального
института
усовершенствования
врачей

больных при клинике, что способствовало дальнейшему улучшению учебной и научно-исследовательской работы кафедры.

Владимир Карлович Рот принимал активное участие в организации неврологической и психиатрической помощи населению Москвы. Он боролся за создание общедоступных санаториев для нервнобольных. Рот пользовался огромным авторитетом среди московских врачей всех специальностей как ученый, врач и общественный деятель, всегда принципиальный, бескорыстный, кристально честный, нелюбимый и мужественный человек, смело отстаивавший свои передовые взгляды. В 1911 г. Рот вместе с рядом других профессоров оставил кафедру и ушел из университета в знак протеста против реакционной деятельности царского министра просвещения Л.А. Кассо.

С 1893 по 1911 г. отделением неврологии руководил профессор *Петр Алексеевич Преображенский*. При нем в 1909 г. отделение перебазировалось из деревянного барака в каменный корпус, построенный по планам Преображенского и М.С. Маргулиса на деньги Ю.Т. Крестовниковой, С.Т. Морозова и М.Ф. Морозовой (сестры, брата и матери Саввы Тимофеевича Морозова) «в память об умершем».

Михаил Семенович Маргулис (1879–1951) с 1915 по 1923 г. руководил неврологическим отделением Старо-Екатерининской больницы, а позже в течение 20 лет (1931–1951) заведовал кафедрой нервных болезней Центрального института усовершенствования врачей в Москве (ныне – Российская медицинская академия последипломного образования). М.С. Маргулис написал свыше 130 научных работ. Он был крупным знатоком нейроинфекций, много времени и труда посвятил изучению острого энцефалита, острого диссеминированного энцефаломиелимита, хронического полиомиелита, нейросифилиса. Особый интерес представляет капитальная монография Маргулиса об инфекционных заболеваниях нервной системы

(1940). В последние годы жизни ученый много занимался проблемой рассеянного склероза. Совместно с М.Б. Кролем и Н.И. Проппер-Граценковым Маргулис написал «Учебник нервных болезней», выдержавший три издания. Учениками Маргулиса были Д.А. Шамбуров, Д.С. Футер, З.Л. Лурье, Р.А. Шахнович, А.Б. Роговер, Г.Х. Быховская и другие.

В 1923–1925 гг. история неврологического отделения Старо-Екатерининской больницы связана с именем профессора *Ливерия Осиповича Даркшевича* (1858–1925), который был учеником В.К. Рота. Последние восемь лет жизни Даркшевич посвятил строительству новой советской высшей школы. В 1917 г. он возглавил кафедру нервных болезней Государственного медицинского института (ГМИ) на базе Ново-Екатерининской больницы, где проработал до конца жизни. До 1923 г. Даркшевич был ректором этого учебного заведения. Тогда же он организовал Диагностический институт (впоследствии – МКИ), был его директором. В 1923 г. МКИ перешел на базу Старо-Екатерининской больницы. Неврологическое отделение стало клиническим, им руководил профессор М.С. Маргулис. С момента избрания Маргулиса в 1931 г. заведующим кафедрой невропатологии Центрального института усовершенствования врачей и до перебазирования института в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина отделение служило его клинической базой.

С 1923 по 1931 г. неврологическую клинику возглавлял *Дмитрий Афанасьевич Шамбуров* (1887–1963), много лет работавший вместе с Л.О. Даркшевичем. В сферу его научных интересов входило изучение спинномозговой жидкости и ликворной системы, морфологических и клинических аспектов сирингомиелии, диспластических синдромов. Результаты многолетних исследований Д.А. Шамбурова обобщены в уникальных монографиях, до сих пор не утративших научной



и практической значимости: «Цитология ликвора» и «Спинномозговая жидкость».

В 1931–1949 г. во главе неврологической клиники МКИ, преобразованного в МОКИ, стоял *Василий Константинович Хорошко* (1881–1949). Он впервые в Москве начал применять спинномозговую пункцию, разработал метод пневмоэнцефалографии. В годы Великой Отечественной войны на территории МОКИ располагался госпиталь для раненых бойцов Красной армии.

В 1949 г. клиникой руководил профессор *Николай Сергеевич Четвериков* (1895–1972) – организатор первого в стране отделения вегетативной патологии. Огромный опыт диагностики и лечения заболеваний вегетативной нервной системы был им обобщен в монографии «Лекции по клинике вегетативной нервной системы».

В связи с командировкой Н.С. Четверикова в Китай в 1951–1953 г. отделением заведовал доцент *Гарун Ахметович Максудов* (1898–1981). В дальнейшем Г.А. Максудов работал



Профессор Ливерий Осипович Даркшевич

в Научно-исследовательском институте неврологии РАМН, где совместно с Е.В. Шмидтом создал первую в нашей стране классификацию цереброваскулярных заболеваний. Именно эти авторы предложили термины «дисциркуляторная энцефалопатия» и «начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга».

В 1953–1961 г. клинику возглавляла профессор *Нина Алексеевна Попова* (1898–1970), а с 1962 по 1979 г. – профессор *Федор Арсеньевич Поемный* (1910–1987). В этот период коллектив отделения занимался разработкой различных проблем неврологии: диагностикой и лечением нарушений мозгового кровообращения, энцефалитов, гнойных менингитов, эпидемиологией и клиникой нервно-мышечных заболеваний, систематизацией головных болей. Сотрудниками клиники выполнен ряд крупных исследований по редким формам энцефалитов (доктор медицинских наук В.П. Буравцева), дифференциальной диагностике сосудистой патологии головного мозга

Вехи становления системы обучения и профессионального усовершенствования неврологов

С момента образования отделения неврологии Старо-Екатерининской больницы в нем проводилось обучение студентов. Лекции на базе отделения читал профессор А.Я. Кожевников, в качестве приват-доцентов кафедры невропатологии Московского университета – Д.П. Скалозубов (с 1876 г. – курс электро-терапии) и В.К. Рот (с 1885 г. – клинические лекции по нервным и душевным болезням). Приват-доцентом кафедры нервных и душевных болезней Московского университета был П.А. Преображенский, преподававший также нервные болезни и психиатрию в училище для фельдшерц при Старо-Екатерининской больнице.

Что касается системы последипломного образования врачей, основными этапами ее становления в нашей стране стали открытие в 1654 г. при Аптекарском приказе Школы для военных лекарей и костоправов, затем – Военно-сухопутного госпиталя в Лефортове в 1707 г. и, наконец, образование в 1775 г. медицинского факультета Московского университета. В 1865 г. император Александр II подписал указ «О путях и способах усовершенствования врачей», а в 1885 г. был создан первый в мире институт усовершенствования врачей – Клинический институт Великой княгини Елены Павловны (Еленинский клинический институт).

А.Я. Кожевников основал не только систему обучения, но и усовершенствования неврологов в нашей стране. Лекции по неврологии для врачей А.Я. Кожевников читал в неврологическом отделении Старо-Екатерининской больницы с 1870 г. Его начинание продолжили Д.П. Скалозубов, В.К. Рот, П.А. Преображенский, М.С. Маргулис. Именно в неврологическом отделении Старо-Екатерининской больницы в 1918 г. были открыты «повторительные курсы» для врачей, а в 1923 г. на их основе – Московский клинический институт для усовершенствования врачей (МОКИ).

Бесценный вклад в формирование системы обучения и усовершенствования врачей в СССР внес Л.О. Даркшевич. Он был ректором Государственного медицинского института (ГМИ) на базе Ново-Екатерининской больницы (где одновременно заведовал кафедрой невропатологии) и директором Московского клинического института повышения квалификации врачей (МКИ) на базе Старо-Екатерининской больницы.

Следует подчеркнуть, что в первые годы советской власти, годы войны и разрухи, массового террора и эмиграции количество высококвалифицированных дипломированных специалистов было крайне мало, и еще меньше было тех,

кто лояльно относился к новой власти и активно с ней сотрудничал. В связи с этим не вызывает удивления, что Л.О. Даркшевич одновременно с ректорством в ГМИ и директорством в МКИ, руководством двух кафедр невропатологии занимался строительством военной медицины.

В 1917 г. Московский генеральный императора Петра I военный госпиталь был переименован в Первый коммунистический красноармейский военный госпиталь (впоследствии – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко). В марте 1919 г. по инициативе сотрудников госпиталя в его стенах была открыта Государственная высшая медицинская школа для подготовки врачей для Красной Армии. Ректором школы был назначен профессор Л.О. Даркшевич, проректором – профессор Е.К. Сепп, помощником ректора по учебной и научной части – профессор В.Ф. Зеленин. Всего было сформировано 26 кафедр, кафедре невропатологии возглавил профессор Л.О. Даркшевич. В 1924 г., осуществив 5 выпусков военных врачей, школа вошла в состав Второго Московского государственного университета. В настоящее время на фасаде неврологического корпуса университета укреплена мемориальная доска, посвященная памяти Л.О. Даркшевича.



и церебральных опухолей у лиц пожилого возраста (доктор медицинских наук В.Я. Неретин), неврологическим нарушениям при коллаgenoзах (доктор медицинских наук Л.Л. Гусева).

С 1980 по 2004 г. клиникой неврологии руководил Вячеслав Яковлевич Неретин (1927–2007). Его основные научные работы посвящены опухолям головного мозга, сосудистым поражениям нервной системы, нейродегенерациям. В.Я. Неретиным были созданы Московская областная ассоциация неврологов, кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей и клиника детской неврологии МОНКИ.

В настоящее время клиника и кафедра неврологии МОНКИ – ведущие неврологические учреждения Московской области. Руководителем неврологического отделения и заведующим кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей является доктор медицинских наук, профессор Сергей Викторович Котов. Сотрудники кафедры выполняют большую лечебно-диагностическую работу: ежегодно в стационаре получают лечение более 1000 пациентов, консультации в клинко-диагностическом отделе – более 20 тыс. жителей Московской области, из них более 7 тыс. – на специализированных приемах (больные с рассеянным склерозом, эпилепсией, экстрапирамидными и нейродегенеративными заболеваниями). Специализированный прием осуществляют сотрудники клиники и кафедры – доктора и кандидаты медицинских наук. Неврологическое отделение – единственное учреждение в области, где больным с постинсультной афазией проводится реабилитационное лечение.

На кафедре неврологии ежегодно получают последипломное образование в ординатуре и интернатуре более 20 врачей, на сертификационных курсах – более 250 врачей. Ежегодно в рамках заседаний Московского областного общества неврологов проходят 5 научно-практических конференций, которые стали уже традиционными: в январе – «Школа эпилептологии», в марте – «Клиническая



Профессор Вячеслав Яковлевич Неретин

нейрофармакология», в мае – «Актуальные проблемы неврологии», в сентябре – «Школа кардионеврологии», в ноябре – «Школа “Боль в спине”». Кроме того, сотрудники клиники и кафедры проводят в областных учреждениях для врачей муниципальных образований и медицинских округов не менее 10 конференций в год.

Важным направлением непрерывного медицинского образования стало обучение онлайн. Кафедра неврологии ведет образовательный канал (<http://www.youtube.com/user/NeurologyMONIKI/>), на котором сотрудниками кафедры и клиники неврологии размещено более 100 лекций по наиболее актуальным вопросам дисциплины.

Сегодня основное направление деятельности клиники и кафедры неврологии МОНКИ – совершенствование помощи больным инсультом. Итогом многолетних исследований в этом направлении стала публикация руководства для врачей «Инсульт» – совместного труда сотрудников ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского и Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Другие направления деятельности отделения – эпилепсия, хронические болевые синдромы, паркинсонизм, рассеянный склероз, нейроэндокринные расстройства, миастения, нейрореабилитация. В 2013–2015 гг. сотрудники клиники и кафедры сделали более ста докладов по результатам исследований на международных, российских и региональных форумах, провели симпозиумы на конгрессах Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), «Нейрореабилитация», Российского комитета исследователей рассеянного склероза, «Пожилой больной» и др. Регулярно на циклы усовершенствования врачей приезжают слушатели из других регионов России – от Калининграда до Сахалина. Жизнь самого старого в России неврологического отделения продолжается, новое время приносит свежие идеи, отделение обновляется вместе со всей подмосковной медициной. ☺

The first in Russia Neurologic Department of Staro-Ekaterininskaya Hospital and the history of the Russian neurology (1870–2015)

Kotov S.V. • Isakova E.V.

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Isakova Elena Valentinovna – MD, PhD, Professor; Senior Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности в Московской области в 2014 г.

Гуров А.Н. • Катунцева Н.А.

Гуров Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-организационного отдела¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–3, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 684 45 87.
 E-mail: kafedraoz@mail.ru

Катунцева Нина Александровна – канд. мед. наук, доцент, заведующая отделением проблем здоровья населения и региональных программ здравоохранения¹

Актуальность. Цереброваскулярные болезни вносят значительный вклад в смертность населения. В Московской области от цереброваскулярных болезней ежегодно умирают более 14 тыс. человек, из них около 50% – в условиях стационара.

Цель – информационное обеспечение программ, направленных на снижение заболеваемости, летальности и смертности населения от цереброваскулярных болезней, в том числе инсультов, повышение качества медицинской помощи и в конечном счете сохранение здоровья и качества жизни пациентов.

Материал и методы. Рассчитаны показатели, характеризующие смертность, больничную летальность, общую (по обращаемости) и госпитальную заболеваемость цереброваскулярными болезнями в Московской области за 2014 г. Источником информации послужили отчетные формы Федерального статистического наблюдения № 12 и № 14, а также материалы службы государственной статистики по Московской области, отражающие смертность населения. Прослежены динамические изменения показателей на протяжении последних 5 лет.

Результаты. Ведущей причиной общей заболеваемости (по обращаемости) взрослого населения Московской области является группа заболеваний «другие цереброваскулярные болезни»

(в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра), включающая церебральный атеросклероз и другую хроническую патологию, – 35,3 на 1000 населения. Эти же заболевания стали основной причиной госпитализации взрослого населения – 5,2‰. Наиболее высокой больничная летальность была при внутримозговом и другом внутричерепном кровоизлиянии – 53,3%, при субарахноидальном кровоизлиянии – 29,8%, при инфаркте мозга – 23%. На протяжении последних 5 лет отмечено снижение показателей смертности всего населения от цереброваскулярных болезней, особенно от инсультов.

Заключение. В результате проведенного медико-статистического анализа получена количественная характеристика размеров и динамики заболеваемости, летальности и смертности населения от цереброваскулярных болезней в целом по Московской области в 2014 г. Мониторинг на областном уровне позволит определить эффективность реализации разработанных мероприятий, направленных на снижение указанных показателей. Подобный анализ на уровне медицинского округа или муниципального образования позволит оценить «вклад» территории в размер явления и определить ее ранговое место.

Ключевые слова: цереброваскулярные болезни, инсульт, заболеваемость, больничная летальность, смертность.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Медико-социальная значимость цереброваскулярных заболеваний обусловлена их влиянием на состояние здоровья и качество жизни населения, значительной распространенностью и высоким показателем смертности. В Российской Федерации смертность от инсульта остается одной из наиболее высоких в мире. Так, в нашей стране смертность населения от заболеваний сосудов головного мозга в 4 раза выше, чем в Канаде и США [1]. ~~Свыше~~ 1 млн человек, проживающих в Российской Федерации, перенесли инсульт, ежегодно регистрируется около 100 тыс. случаев повторных инсультов [2]. Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире.

Материал и методы

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) сосудистые заболевания головного мозга составляют группу цереброваскулярных болезней, в которую входят субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое и другое внутричерепное кровоизлияние, инфаркт мозга, инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт, другие цереброваскулярные болезни и пр.

На основе данных ежегодных отчетных форм Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и № 14 «Сведения о деятельности стационара» были рассчитаны показатели общей заболеваемости (по обращаемости) взрослого населения Московской области, частоты госпитализации (госпитализированной заболеваемости) и показатели больницы летальности при цереброваскулярных болезнях. По материалам службы государственной статистики по Московской области проанализированы показатели смертности от болезней системы кровообращения, цереброваскулярных болезней и отдельных заболеваний, формирующих данную группу, среди всего населения.

Результаты

В 2014 г. в амбулаторно-поликлинические учреждения Московской области в связи с цереброваскулярными болезнями взрослым населением было сделано 209 105 обращений. Общая заболеваемость (по обращаемости) цереброваскулярными болезнями, рассчитанная на

1000 соответствующего населения, составила 35,3, в том числе отдельными заболеваниями: субарахноидальным кровоизлиянием – 0,1%, внутримозговым и другим внутричерепным кровоизлиянием – 0,2%, инфарктом мозга – 1,5%, инсультом, не уточненным как кровоизлияние или инфаркт, – 0,6%, другими цереброваскулярными болезнями – 31,2%, из них церебральным атеросклерозом – 16,8%. Следовательно, среди всех цереброваскулярных болезней ведущей причиной общей заболеваемости (по обращаемости) взрослого населения является группа заболеваний «другие цереброваскулярные болезни», включающая церебральный атеросклероз и другую хроническую патологию. Общая заболеваемость (по обращаемости) инсультом взрослого населения составляет 2,4%.

При динамическом анализе за пятилетний период тенденция к снижению уровня общей заболеваемости выявлена при всей острой патологии (инсультах). В 2014 г. по сравнению с 2010 г. общая заболеваемость (по обращаемости) снизилась: при субарахноидальном кровоизлиянии – в 1,9, инсульте, не уточненном как кровоизлияние или инфаркт, – в 1,8, внутримозговом и другом внутричерепном кровоизлиянии – в 1,4, инфаркте мозга – в 1,1 раза. Показатели общей заболеваемости при хронической цереброваскулярной патологии в течение 5 лет изменялись волнообразно. Наиболее высокий уровень общей заболеваемости при церебральном атеросклерозе и других цереброваскулярных болезнях отмечен в 2013 г. – 32,6% (17,9% в 2010 г.). В 2014 г. наблюдалось снижение заболеваемости, но минимальных значений анализируемого периода достигнуто не было.

В 2014 г. частота госпитализации взрослого населения (госпитализированная заболеваемость) при цереброваскулярных болезнях составила 9,4 на 1000 населения, в том числе при внутримозговом и другом внутричерепном кровоизлиянии – 0,5%, субарахноидальном кровоизлиянии – 0,07%, инфаркте мозга – 3,4%, инсультах, не уточненных как кровоизлияние или инфаркт, – 0,1%. Самая высокая частота госпитализации взрослого населения отмечена при других цереброваскулярных болезнях, состоящих из хронических заболеваний, – 5,2%. В абсолютных цифрах в 2014 г. в стационары Московской области по поводу цереброваскулярных болезней госпитализировано 55 528 пациентов в возрасте 18 лет и старше (в том числе по поводу инсульта – 24 195), умерли 7200 (в том числе от инсульта – 6677), выписаны после перенесенного инсульта – 17 518. Среди взрослых пациентов, госпитализированных по



Таблица 1. Больничная летальность взрослого населения Московской области от болезней системы кровообращения за период 2010–2014 гг.

Наименование болезни	Код по МКБ-10	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Болезни системы кровообращения, в том числе:	I00–I99	6,9	6,7	7,1	7,6	7,1
цереброваскулярные болезни, из них:	I60–I69	13,4	13,4	13,3	12,7	13,0
субарахноидальное кровоизлияние	I60	23,7	28,5	33,1	33,9	29,8
внутричерепное и другое внутримозговое кровоизлияние	I61, I62	53,9	56,8	54,6	54,2	53,3
инфаркт мозга	I63	21,9	22,0	21,8	22,8	23,0
другие цереброваскулярные болезни	I67	2,0	1,9	1,7	1,6	1,7

Таблица 2. Динамика показателей смертности всего населения Московской области от болезней системы кровообращения (на 100 тыс.)

Причины смерти	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Болезни системы кровообращения, в том числе:	845,3	872,7	844,7	791,5
цереброваскулярные болезни, из них:	227,3	231,7	220,8	201,0
инсульты	176,7	173,7	164,5	153,6

поводу болезней системы кровообращения, пациенты с цереброваскулярными болезнями составили 23,9%, среди умерших в стационаре от болезней системы кровообращения – 43,9%.

Важным показателем, характеризующим качество лечения больных, является больничная летальность. В результате медико-статистического анализа установлено, что в 2014 г. больничная летальность взрослого населения (18 лет и старше) в стационарах медицинских организаций Московской области от всех болезней системы кровообращения составила 7,1%, от цереброваскулярных болезней – 13,0%. При отдельных заболеваниях, входящих в число цереброваскулярных болезней, больничная летальность была высокой: при внутримозговом и другом внутричерепном кровоизлиянии – 53,3%, субарахноидальном кровоизлиянии – 29,8%, инфаркте мозга – 23%.

Анализ динамики показателей больничной летальности за последние 5 лет показал отсутствие четкой тенденции к их снижению на протяжении всего периода наблюдения (табл. 1).

В 2014 г. доля цереброваскулярных болезней среди причин смертности всего населения от

болезней системы кровообращения составила 25,4%, населения трудоспособного возраста – 16,9%. Как видно из данных табл. 2, в 2012 г. отмечен рост показателей смертности от болезней системы кровообращения и цереброваскулярных болезней, в последующие годы произошло снижение показателей. Смертность от инсультов имела выраженную тенденцию к снижению с 2011 г.

Заключение

Несмотря на положительную динамику многих показателей, уровень заболеваемости цереброваскулярными болезнями, летальности и смертности остается очень высоким. Для их быстреего снижения со стороны органов и учреждений здравоохранения требуется безусловное выполнение всех мероприятий, намеченных государственной программой «Здравоохранение Подмосковья» и Приказом Минздрава Московской области от 6 февраля 2015 г. № 163 «Об утверждении плана мероприятий по проведению в 2015 году в Московской области Года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Особое внимание отводится дальнейшему расширению сети



сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, совершенствованию их работы и повышению качества лечения пациентов с острым коронарным синдромом и острым нарушением мозгового кровообращения, созданию службы медицинской реабилитации для подобных пациентов. По-прежнему высоко значение первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, организации качественного

диспансерного наблюдения больных, своевременного выявления и коррекции факторов риска, поддержания здорового образа жизни. Расчет статистических показателей на уровне области, медицинского округа и муниципального образования даст возможность оценить эффективность реализации мероприятий по снижению заболеваемости, летальности и смертности от цереброваскулярных болезней в Московской области. ©

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011. 192 с.
2. Скворцова ВИ. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта. Качество жизни. Медицина. 2004;(4):2–6.

References

1. Bokeriya LA, Gudkova RG. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2010. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Cardiovascular surgery – 2010. Circulatory diseases and congenital abnormalities]. Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN [Bakulev Sci-

entific Center of Cardiovascular Surgery]; 2011. 192 p. (in Russian).

2. Skvortsova VI. Meditsinskaya i sotsial'naya znachimost' problemy insulta [Medical and social significance of the stroke problem]. Kachestvo zhizni. Meditsina. 2004;(4):2–6 (in Russian).

Cerebrovascular morbidity, lethality and mortality in the Moscow Region in 2014

Gurov A.N. • Katuntseva N.A.

Background: Cerebrovascular disorders are major contributors into mortality of the population. Annually, more than 14 000 subjects die of cardiovascular disorders in the Moscow Region, 50% of them when being in a hospital.

Aim: Informational support of the programs aimed at decreasing of populational morbidity, lethality and mortality from cerebrovascular disorders, including stroke, improvement of healthcare quality and finally maintenance of patients' health and quality of life.

Materials and methods: We calculated rates of mortality, in-hospital lethality, total (according to referrals) and hospital incidence of cerebrovascular disorders in the Moscow Region in 2014. The sources of information were report forms of the Federal statistical surveillance #12 and #14, as well as materials of the State Statistical Service of the Moscow Region, related to mortality of the population. Changes of the parameters during the last years were monitored.

Results: The leading cause of total morbidity (registered according to referrals) among the adult population of the Moscow Region is "other cerebrovascular disorders" category (ICD-10) that include

cerebrovascular atherosclerosis and other chronic diseases (35.3 per 1000 of population). The same group of disorders was the main cause of hospitalization among adults (5.2%). The highest in-hospital lethality was registered for intracerebral and other intracranial hemorrhage (53.3% of cases), for subarachnoid hemorrhage (29.8%), and for cerebral infarction (23%). During the last years, there was a decrease in population cerebrovascular mortality rates, especially mortality from strokes.

Conclusion: The medical and statistical analysis allowed quantification of amount and changes in populational cerebrovascular morbidity, lethality and mortality in the Moscow Region as a whole in 2014. Regional monitoring would allow for determination of the efficacy of implementation of the planned measures aimed at lowering of these parameters. Such analysis performed at the level of a medical district or at municipal level would make it possible to assess a "contribution" of a territory into the general problem and to determine its rank.

Key words: cerebrovascular disorders, stroke, incidence, in-hospital lethality, mortality.

Gurov Andrey Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Science and Organization¹
✉ 61/2–3 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 45 87.
E-mail: kafedraoz@mail.ru

Katuntseva Nina Aleksandrovna – PhD, Associate Professor, Head of Department of Public Health Problems and Regional Healthcare Programs¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Применение комплекса «интерфейс «Мозг – компьютер» и экзоскелет» и техники воображения движения для реабилитации после инсульта

Котов С.В. • Турбина Л.Г. • Бобров П.Д. • Фролов А.А. • Павлова О.Г. • Курганская М.Е. • Бирюкова Е.В.

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Турбина Лидия Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Бобров Павел Дмитриевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения²

Фролов Александр Алексеевич – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией математической нейробиологии обучения²

Павлова Ольга Геннадиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения²

Курганская Марина Евгеньевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения²

Бирюкова Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории математической нейробиологии обучения^{2,3}

Актуальность. Эффективность физических упражнений и воображения движений для восстановления двигательных нарушений после инсульта считается доказанной. Однако применение воображения движений осложняется невозможностью объективного и субъективного контроля за выполнением упражнений, а также отсутствием их двигательного подкрепления. Интерфейс «мозг – компьютер» на основе электроэнцефалограммы – метод, позволяющий осуществлять обратную связь при выполнении воображения движений.

Материал и методы. Обследованы 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 30 до 66 лет (средний возраст $47 \pm 7,7$ года), перенесших ишемический ($n=9$) и геморрагический ($n=1$) инсульт в срок от 2 месяцев до 4 лет. Онлайн-распознавание воображения движений осуществлялось классификатором с помощью интерфейса «мозг – компьютер». Экзоскелет осуществлял пассивное движение в паретичной кисти под управлением интерфейса «мозг – компьютер». Пациенты получали по 10 занятий длительностью 45–90 минут в течение 2 недель. В качестве контроля использовали данные 5 пациентов, перенесших инсульт, которым в дополнение к стандартной терапии проводилась имитация реабилитационной процедуры без воображения движения и обратной связи.

Для оценки эффективности проводимых мероприятий использовали модифицированную шкалу Ашворта, шкалу Fugl-Meyer, тест исследования

функций руки ARAT, Британскую шкалу оценки мышечной силы MRC-SS; уровень дееспособности и повседневной активности определяли при помощи модифицированной шкалы Рэнкина и индекса Бартел; когнитивные функции исследовали с использованием таблиц Шульте.

Результаты. Онлайн-распознавание воображения движений по реакции десинхронизации μ -ритма зарегистрировано у пациентов в 50–75%. Субъективно все пациенты отметили улучшение двигательных функций и дееспособности. Положительный результат по данным одного и более показателей был отмечен у всех пациентов, однако статистически значимого различия показателей до и после проведения реабилитационных мероприятий не получено за исключением когнитивной сферы (степень встраиваемости, $p < 0,02$).

Заключение. У пациентов, перенесших инсульт, процедура с использованием воображения движений, интерфейса «мозг – компьютер» и экзоскелета не оказывала отрицательного влияния на процесс реабилитации. Во всех наблюдениях был достигнут положительный результат как в отношении восстановления движений, так и дееспособности и повседневной активности. Результат применения реабилитационной процедуры перспективен, однако следует продолжить исследование.

Ключевые слова: инсульт, парез руки, реабилитация, интерфейс «мозг – компьютер», экзоскелет.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»; 117485, г. Москва, ул. Бултерова, 5А, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Инсульт – ведущая неврологическая причина инвалидизации и смертности. Во всем мире идут активные исследования, направленные на совершенствование диагностических и лечебных подходов при инсульте, особенно это касается применения высокотехнологических методов, используемых для восстановления двигательного и когнитивного неврологического дефицита, нарушающих качество жизни и трудоспособность [1, 2, 3].

Если в остром периоде инсульта функциональное восстановление происходит в результате ретроградного восстановления частично поврежденных участков мозга и возобновления их деятельности, то в дальнейшем в реабилитационном процессе участвуют механизмы нейропластичности. При этом под термином «нейропластичность» подразумевают различные механизмы – замещение (изменение локализации представительства функции в коре), пластичность (способность к перестройке), компенсацию (вовлечение дополнительных моторных корковых зон), реорганизацию и др. [4, 5].

Данные нейрофизиологических исследований свидетельствуют: для включения механизмов нейропластичности, обеспечивающих функциональное восстановление после инсульта, требуется значительное количество практических упражнений [6, 7]. Однако это необходимое условие зачастую не выполняется, и пациенты осуществляют лишь ограниченное число повторений движения при традиционных кинезотерапевтических занятиях. В последние годы для увеличения объема и интенсивности упражнений предлагаются новые методические подходы, использующие виртуальную реальность [8, 9], роботизированную механотерапию [10] и интерфейс «мозг – компьютер» [11, 12].

Интерфейс «мозг – компьютер» устанавливает прямое функциональное взаимодействие между мозгом человека и внешним устройством. Исследования позволили выявить корреляции между психическими процессами и сигналами головного мозга, которые возможно зарегистрировать с помощью электроэнцефалографии. В последние годы получены практические результаты реализации этого направления, растет интерес использования интерфейса «мозг – компьютер» в медицине, в частности, в протезировании нарушенных двигательных функций. Тем не менее вопрос о возможности использования этой методики для реабилитации продолжает активно обсуждаться [13, 14].

Цель исследования – изучить возможность использования интерфейса «мозг – компьютер» для реабилитации двигательных функций у больных с постинсультным парезом верхней конечности.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского сотрудниками клиники неврологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ФГБУН ИВНД и НФ РАН, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в 2014 г. В исследование были включены 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 30 до 66 лет (средний возраст $47 \pm 7,7$ года), перенесших ишемический ($n=9$) и геморрагический ($n=1$) инсульт в срок от 2 месяцев до 4 лет. Наблюдавшиеся пациенты находились в раннем ($n=4$), позднем восстановительном периоде ($n=5$) и периоде последствий инсульта ($n=1$).

Неврологическое обследование пациентов проводили по общепринятой схеме в динамике, до и после курса занятий. Силу мышц конечностей измеряли по Британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sums core – MRC-SS), где значение «0 баллов» соответствовало плегии, «5 баллов» означало 100% соответствия силы мышц в пораженной и здоровой конечностях. Выраженность спастичности в мышцах конечностей оценивали с помощью модифицированной шкалы Ашворта (Modified Ashworth Scale – MAS); клиническая оценка мышечного тонуса в 4 балла служила критерием исключения из исследования [15]. При изучении двигательной и чувствительной функции верхней конечности использовали шкалу Fugl-Meyer [16]. Двигательную функцию руки оценивали также с помощью теста исследования функций руки (Action Research Arm Test – ARAT) [17]. Уровень дееспособности определяли по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale), повседневной активности – по шкале Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index) [18]. Когнитивные функции изучали с использованием таблиц Шульте, при этом рассчитывали такие показатели, как эффективность работы, степень вработываемости и психическая устойчивость.

Для оценки локализации и размера постинсультного дефекта проводили нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Initial Achieva 3.0T (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Протокол исследования предполагал получение T1-, T2- и T2*-взвешенных изображений с использованием импульсных последовательностей TSE (TurboSPINEcho), FFE (FastfieldECHO), GraSE (GradientSPINEcho).

При проведении реабилитационных занятий использовали биоинженерный комплекс

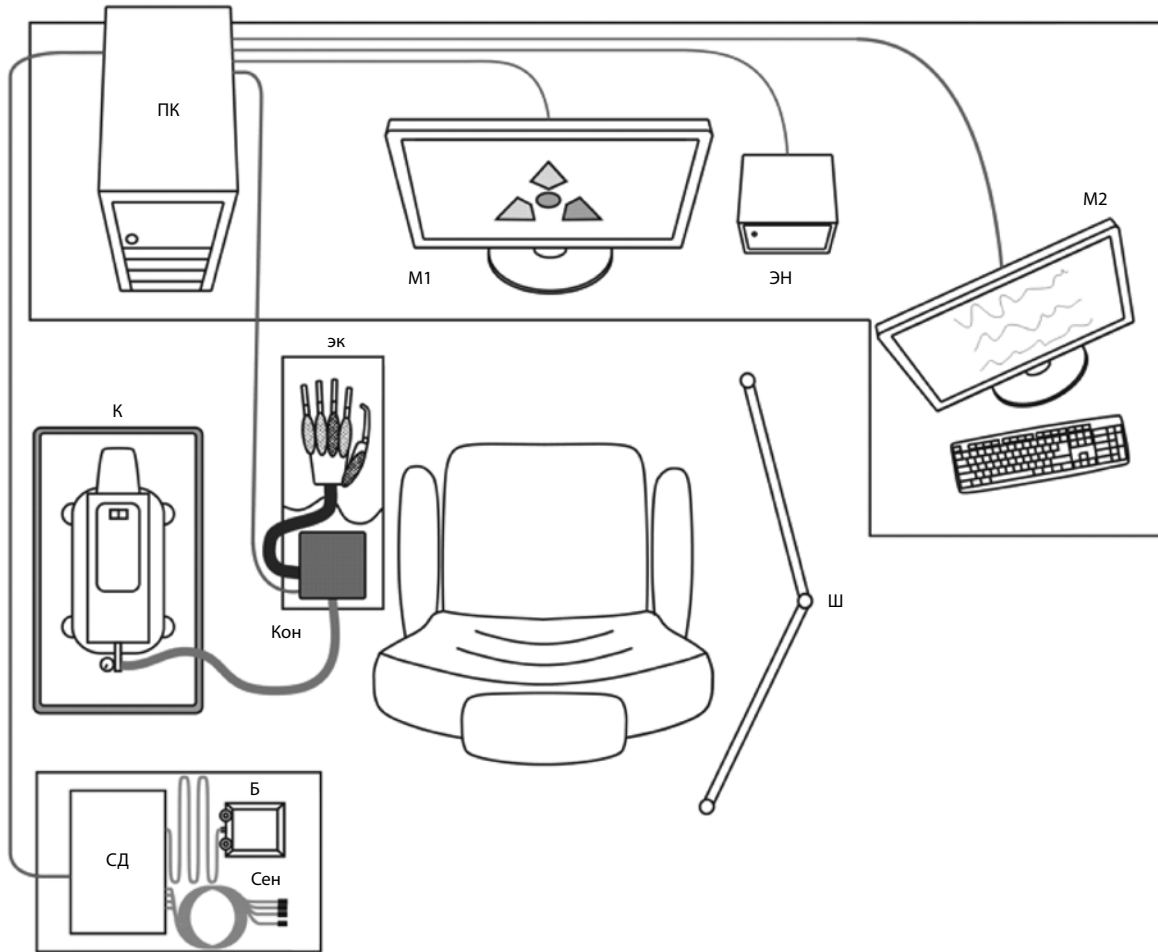


Рис. 1. Схема проведения реабилитационной процедуры с использованием комплекса «интерфейс «мозг – компьютер» и экзоскелет». М1 – монитор для предъявления инструкций, М2 – монитор для контроля хода процедуры и наблюдения за электроэнцефалограммой, ПК – управляющий компьютер, ЭН – электроэнцефалограф, ЭК – экзоскелет кисти на подкатном столике, Кон – блок с пневмоконтроллером экзоскелета, К – компрессор, СД – система регистрации движений, Б – база системы регистрации движений, Сен – сенсоры системы регистрации движений, Ш – ширма

«интерфейс «мозг – компьютер»», включающий в себя:

- 1) электроэнцефалографическую шапочку с системой 32 активных электродов ActiCap фирмы Brain Products (Германия) для регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ);
- 2) энцефалографический аналого-цифровой преобразователь NVX52 производства ООО «Нейроботикс»;
- 3) персональный компьютер с программным обеспечением для синхронной передачи данных, распознавания и классификации сигналов ЭЭГ и формирования управляющей команды в реальном времени;
- 4) экзоскелет кисти производства ООО «Нейроботикс», состоящий из пяти пальцев, каждый из которых управляется независимыми пневмомышцами.

Реабилитационные занятия у всех пациентов проводились в дневные часы при естественном освещении в изолированном помещении без дополнительной шумоизоляции, причем схема

занятий сохранялась неизменной у всех обследованных. На голову пациента надевалась шапочка с электродами для регистрации ЭЭГ, а на кисти паретичной руки фиксировался экзоскелет (устройство, представляющее собой полимерный подвижный каркас для кисти и пальцев руки с роботизированным пневматическим управлением, предназначенный для разгибания пальцев кисти в объеме, не превышающем физиологический). Отведение биоэлектрической активности головного мозга выполняли 32 электродами, наложенными по системе «10–20». В течение всего занятия осуществлялся мониторинг ЭЭГ (рис. 1).

Пациент располагался в кресле перед монитором компьютера. На экране монитора был изображен круг для фиксации взгляда пациента во время занятия и три стрелки для обозначения инструкций: 1) расслабиться, 2) вообразить активное медленное разгибание пальцев правой кисти, 3) вообразить активное медленное разгибание пальцев левой кисти. Инструкции по воображению движения пациенту предъявлялись в случайном

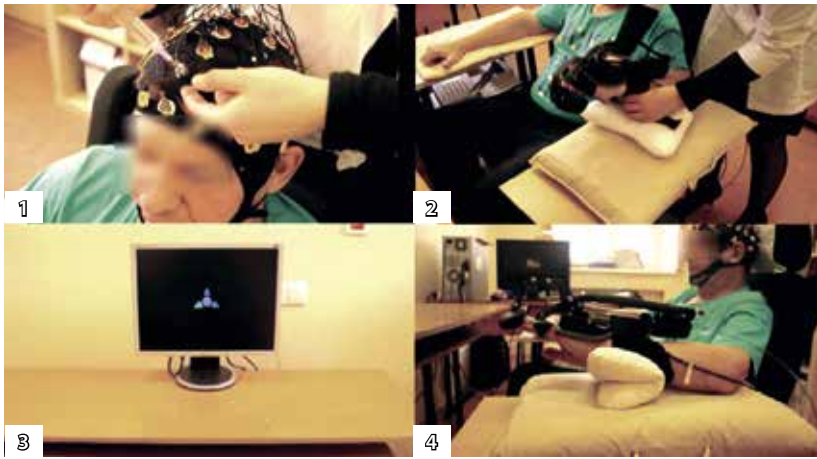


Рис. 2. Порядок выполнения реабилитационной процедуры с использованием комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет»: 1 – установка электродов на голове пациента перед началом реабилитационной процедуры; 2 – фиксация экзоскелета на паретичной кисти пациента; 3 – демонстрация команды вообразить движение левой рукой; 4 – разгибание пальцев кисти паретичной руки при правильном распознавании воображаемого движения

порядке, каждая – в течение 10 секунд, при этом между инструкциями по воображению движения давалось указание на 10-секундный период покоя. Результаты распознавания воображения движения предъявлялись пациенту по зрительной и кинестетической обратной связи: в случае успешного распознавания классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, фиксирующая взор метка в середине экрана приобретала зеленый цвет, а экзоскелет осуществлял пассивное разгибание пальцев кисти. В случае невозможности распознавания воображаемого движения по результатам анализа ЭЭГ цвет метки не изменялся, и экзоскелет не осуществлял движение (рис. 2).

Каждое занятие по воображению движений состояло из 3–5 сессий продолжительностью 10 минут в зависимости от самочувствия и состояния пациента с периодами отдыха не менее 5 минут. Во

время процедуры проводили мониторинг числа сердечных сокращений, артериального давления и контроль насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметра. Каждый пациент получал по 10 занятий длительностью 45–90 минут в течение 2 недель.

Контрольную группу составили 5 пациентов, перенесших инсульт, которым в дополнение к стандартной терапии проводилась имитация реабилитационной процедуры без воображения движения и обратной связи.

Результаты

Все 10 пациентов находились в ясном сознании, были правильно ориентированы в месте и времени. Из обследованных 4 перенесли инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, 6 – в правой. У больных с очагом в левом полушарии имелись речевые нарушения в виде корковой дизартрии ($n = 1$), элементов моторной афазии ($n = 3$) с сохраненной внутренней речью. При логопедическом тестировании были исключены наличие акустико-гностической, акустико-мнестической или семантической афазии, что могло препятствовать правильному пониманию пациентом инструкций по выполнению реабилитационной процедуры.

Все пациенты имели спастический гемипарез выраженностью от 1 до 4 баллов, причиной которого был перенесенный инсульт. При нейровизуализации у всех пациентов обнаруживались обширные постинсультные дефекты вещества мозга, причем у 8 больных выявлялось поражение первичной сенсомоторной и премоторной зон коры полушария головного мозга, а также прилегающего белого вещества головного мозга, у 7 – подкорковое поражение различного объема, локализованное в лобно-теменно-височной области с вовлечением волокон пирамидного тракта.

Таблица 1. Показатели функции верхней конечности у больных, перенесших инсульт, до и после курса тренировок с использованием программно-аппаратного комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет»

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	после курса реабилитации	исходно	после курса реабилитации
Сила мышц по MRC-SS	2,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3	2,8 ± 0,5	3,4 ± 0,5
Уровень спастичности мышц по шкале Ашворта	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,3
Функция кисти по шкале ARAT	24,7 ± 5,1	29,4 ± 5,6	23,6 ± 6,1	30,4 ± 10,0
Функция верхней конечности по шкале Fugl-Meyer	81,3 ± 5,2	90,3 ± 6,0	80,2 ± 1,7	84,4 ± 6,0

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)



Таблица 2. Результаты исследования когнитивных функций пациентов, прошедших тренировку с использованием программно-аппаратного комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет», в сравнении с контрольной группой

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	после курса реабилитации	исходно	после курса реабилитации
Эффективность работы	52,6 ± 5,7	52,7 ± 9,6	55,4 ± 3,7	55 ± 5,4
Степень вработываемости	1,15 ± 0,06	0,9 ± 0,04*	1,06 ± 0,08	0,98 ± 0,08
Психическая устойчивость	1,05 ± 0,04	1,01 ± 0,03	0,98 ± 0,07	1,04 ± 0,08

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

*Различия достигли уровня статистической значимости – $p < 0,02$

Таблица 3. Результаты исследования уровня дееспособности и повседневной активности пациентов, перенесших инсульт

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	после курса реабилитации	исходно	после курса реабилитации
Модифицированная шкала Рэнкина	2,5 ± 0,3	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,3
Индекс Бартел	93,0 ± 2,2	99,4 ± 0,5	98,2 ± 1,2	99,8 ± 0,3

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

После завершения курса реабилитационных мероприятий все пациенты отметили улучшение двигательных функций и дееспособности.

Анализ показателей функции верхней конечности у пациентов, перенесших инсульт, позволил установить, что в результате проведенного лечения как в основной, так и в контрольной группах увеличилась сила верхней конечности и улучшилась ее функция, при этом оценка по шкале Fugl-Meyer в основной группе возросла на 11%, в контрольной – на 5,2%. Отметим, что существенного изменения уровня спастичности не зарегистрировано, но у пациентов основной группы этот показатель стал немного выше (табл. 1).

Исследование когнитивных функций с помощью таблиц Шульте выявило статистически значимое улучшение показателя степени вработываемости ($p < 0,02$), что свидетельствовало об ускорении протекания психических процессов. При этом в основной группе отмечено увеличение способности к выполнению интеллектуальных задач на 4%, в то время как в контрольной – ухудшение на 6% (табл. 2).

Наряду с оценкой восстановления функции верхней конечности важным показателем является определение уровня общей двигательной и повседневной активности. В последние годы модифицированная шкала Рэнкина используется в реабилитационных исследованиях как универсальный показатель недееспособности (инвалидизации). Как видно из данных табл. 3, у пациентов

основной группы уровень инвалидизации снизился на 20%, контрольной – на 8%. Общая повседневная активность у пациентов основной группы повысилась на 7%, контрольной – на 2%.

Обсуждение и заключение

Наблюдение пациентов основной и контрольной групп продемонстрировало наличие положительных сдвигов по всем параметрам, более выраженные изменения зарегистрированы у пациентов основной группы. Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, возможно, обусловлено малым количеством наблюдений. Для выявления достоверных результатов требуется проведение дальнейших исследований.

При анализе приведенных данных можно также предположить, что использование имитации процедуры «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет» в условиях возможности контакта пациентов основной и контрольной групп приводило

Таблица 4. Показатели восстановления нарушенных функций у больных в восстановительном периоде инсульта, получавших стандартную терапию (n = 10)

Показатель	До лечения	После лечения
Модифицированная шкала Рэнкина	3,1 ± 0,4	2,9 ± 0,4
Индекс Бартел	95,0 ± 1,2	95,4 ± 0,9
Сила мышц по MRC-SS	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,3

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)



к включению неконтролируемого экспериментаторами воображения движений, которое улучшало результаты реабилитации у лиц контрольной группы. Данное предположение подтверждается результатами наблюдения пациентов, получающих только традиционную терапию в соответствии со схемой ведения пациента Территориального фонда обязательного медицинского страхования Московской области № 2.25.263.0.6 «Цереброваскулярные заболевания».

Поскольку пациенты, не участвовавшие в данном исследовании, не проходили процедуру обследования в соответствии с методикой клинического, нейропсихологического и электрофизиологического контроля реабилитационной процедуры с использованием программно-аппаратного

комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет», мы можем привести лишь отдельные показатели (табл. 4). Как видно из представленных данных, результат лечения у больных в позднем восстановительном периоде после инсульта был низким, существенной динамики показателей не зарегистрировано. Несмотря на то что все пациенты субъективно отмечали улучшение, объективные данные свидетельствовали об отсутствии достоверных сдвигов в состоянии. Это служит дополнительным аргументом, подтверждающим целесообразность использования в восстановительном лечении больных после инсульта реабилитационной процедуры с включением программно-аппаратного комплекса «интерфейс “мозг – компьютер” и экзоскелет». ©

Литература

1. Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:60.
2. Yoon JA, Koo BI, Shin MJ, Shin YB, Ko HY, Shin YI. Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(4):458–66.
3. Котов СВ. Новые технологии в диагностике и лечении больных в остром периоде инсульта. *Русский медицинский журнал.* 2014;22(10):712–6.
4. Albert SJ, Kesselring J. Neurorehabilitation. In: Brainin M, Heiss WD, editors. *Textbook of Stroke Medicine.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 283–306.
5. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke.* 2005;36(7):1480–4.
6. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74(1):27–55.
7. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil.* 2006;28(13–14):823–30.
8. Imam B, Jarus T. Virtual reality rehabilitation from social cognitive and motor learning theoretical perspectives in stroke population. *Rehabil Res Pract.* 2014;2014:594540.
9. Lohse KR, Hilderman CG, Cheung KL, Tatla S, Van der Loos HF. Virtual reality therapy for adults post-stroke: a systematic review and meta-analysis exploring virtual environments and commercial games in therapy. *PLoS One.* 2014;9(3):e93318.
10. Lazaridou A, Astrakas L, Mintzopoulos D, Khanicheh A, Singhal AB, Moskowitz MA, Rosen B, Tzika AA. Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance imaging using an MR-compatible hand-induced robotic device suggests training-induced neuroplasticity in patients with chronic stroke. *Int J Mol Med.* 2013;32(5):995–1000.
11. Котов СВ, Турбина ЛГ, Бобров ПД, Фролов АА, Павлова ОГ, Курганская МЕ, Бирюкова ЕВ. Реабилитация больных, перенесших инсульт, с помощью биоинженерного комплекса «интерфейс мозг-компьютер + экзоскелет». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;14(12–2):66–72.
12. Bobrov P, Frolov A, Cantor C, Fedulova I, Bakhnyan M, Zhavoronkov A. Brain-computer interface based on generation of visual images. *PLoS One.* 2011;6(6):e20674.
13. Takahashi M, Takeda K, Otaka Y, Osu R, Hanakawa T, Gouko M, Ito K. Event related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2012;9:56.
14. Faller J, Scherer R, Friedrich EV, Costa U, Opiso E, Medina J, Müller-Putz GR. Non-motor tasks improve adaptive brain-computer interface performance in users with severe motor impairment. *Front Neurosci.* 2014;8:320.
15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–7.
16. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13–31.
17. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981;4(4):483–92.
18. Белова АН, ред. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор; 2002. 440 с.

References

1. Prasad G, Herman P, Coyle D, McDonough S, Crosbie J. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:60.
2. Yoon JA, Koo BI, Shin MJ, Shin YB, Ko HY, Shin YI. Effect of constraint-induced movement therapy and mirror therapy for patients with subacute stroke. *Ann Rehabil Med.* 2014;38(4):458–66.
3. Kotov SV. Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii bol'nykh v ostrom periode insul'ta [New technologies in diagnostics and treatment of acute stroke patients]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2014;22(10):712–6 (in Russian).
4. Albert SJ, Kesselring J. Neurorehabilitation. In: Brainin M, Heiss WD, editors. *Textbook of Stroke Medicine.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 283–306.
5. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke.* 2005;36(7):1480–4.
6. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74(1):27–55.



7. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil.* 2006;28(13–14):823–30.
8. Imam B, Jarus T. Virtual reality rehabilitation from social cognitive and motor learning theoretical perspectives in stroke population. *Rehabil Res Pract.* 2014;2014:594540.
9. Lohse KR, Hilderman CG, Cheung KL, Tatla S, Van der Loos HF. Virtual reality therapy for adults post-stroke: a systematic review and meta-analysis exploring virtual environments and commercial games in therapy. *PLoS One.* 2014;9(3):e93318.
10. Lazaridou A, Astrakas L, Mintzopoulos D, Khanicheh A, Singhal AB, Moskowitz MA, Rosen B, Tzika AA. Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance imaging using an MR-compatible hand-induced robotic device suggests training-induced neuroplasticity in patients with chronic stroke. *Int J Mol Med.* 2013;32(5):995–1000.
11. Kotov SV, Turbina LG, Bobrov PD, Frolov AA, Pavlova OG, Kurganskaya ME, Biryukova EV. Reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh insult, s pomoshch'yu bioinzhenernogo kompleksa «interfeys mozg-komp'yuter+ekzoskelet» [Rehabilitation of post stroke patients using a bioengineering system “brain-computer interface + exoskeleton”]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014; 14(12–2):66–72 (in Russian).
12. Bobrov P, Frolov A, Cantor C, Fedulova I, Bakhnyan M, Zhavoronkov A. Brain-computer interface based on generation of visual images. *PLoS One.* 2011;6(6):e20674.
13. Takahashi M, Takeda K, Otaka Y, Osu R, Hanakawa T, Gouko M, Ito K. Event related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2012;9:56.
14. Faller J, Scherer R, Friedrich EV, Costa U, Opisso E, Medina J, Müller-Putz GR. Non-motor tasks improve adaptive brain-computer interface performance in users with severe motor impairment. *Front Neurosci.* 2014;8:320.
15. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–7.
16. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* 1975;7(1):13–31.
17. Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981;4(4):483–92.
18. Belova AN, editor. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002. 440 p. (in Russian).

The use of a complex “brain-computer interface and exo-skeleton” and movement imagination technique for post-stroke rehabilitation

Kotov S.V. • Turbina L.G. • Bobrov P.D. • Frolov A.A. • Pavlova O.G. • Kurganskaya M.E. • Biryukova E.V.

Background: Efficacy of physical exercise and movement imagination for restoration of motor dysfunction after a stroke is seen as proven. However, the use of movement imagination is complicated by impossibility of objective and subjective control over the exercise, as well as by the absence of their motor support. The brain-computer interface based on electroencephalography is a technique that enables a feedback during movement imagination.

Materials and methods: We assessed 10 patients (6 men and 4 women) aged from 30 to 66 years (mean age, 47 ± 7.7 years) with an ischemic ($n=9$) and hemorrhagic ($n=1$) stroke during the last 2 months to 4 years. Online recognition of movement imagination was done by a classifier with a brain computer interface. An exo-skeleton supported passive movements in a paretic hand managed by the brain-computer interface. During 2 weeks the patients had 10 sessions of 45–90 minute duration each. For control, we used data from 5 stroke patients who, in addition to their standard treatment, underwent an imitation of rehabilitation procedures without movement imagination and feedback.

To assess efficacy of treatment, we used a modified Ashworth scale, Fugl-Meyer scale, test for evaluation

of hand functions ARAT, British scale for assessment of muscle force MRC-SS. Level of everyday activity and working ability was measured with a modified Rankin scale and Bartel index. Cognitive functions were assessed with Schulte tables.

Results: Online recognition of movement imagination according to desynchronization of μ rhythm was registered in 50–75% of patients. All patients reported a subjective improvement of motor functions and working ability. Positive results for at least one parameter were observed in all patients; however, there were no significant difference between the parameters before and after rehabilitation procedures, excluding cognitive functions (degree of warming-up, $p < 0.02$).

Conclusion: In post stroke patients, the use of movement imagination, brain-computer interface and exo-skeleton does not seem to affect the rehabilitation process negatively. In all cases, some positive results were achieved in motor recovery, as well as in working ability and daily activity. The results of the rehabilitation procedure are promising; however, the study should be continued.

Key words: stroke, hand paresis, rehabilitation, brain-computer interface, exo-skeleton.

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Turbina Lidiya Grigor'evna – MD, PhD, Professor; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Bobrov Pavel Dmitrievich – PhD, Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory²

Frolov Aleksandr Alekseevich – PhD, ScD in Biology, Professor; Head of Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory²

Pavlova Ol'ga Gennadiyevna – PhD, Senior Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory²

Kurganskaya Marina Evgen'evna – PhD, Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory²

Biryukova Elena Vladimirovna – PhD, Senior Research Fellow, Mathematical Neurobiology of Learning Laboratory^{2,3}

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences; 5A Butlerova ul., Moscow, 117485, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Нейромониторинг пациентов с внутричерепными нетравматическими кровоизлияниями

Алакова М.А. • Котов А.С. • Киселев А.М. • Романова М.В.

Актуальность. Обследование пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями (НВК) с использованием пролонгированного мониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ) позволяет более эффективно выявлять наличие острых симптоматических приступов, субклинической эпилептиформной активности, очаговых и диффузных нарушений, служащих маркером функциональной активности головного мозга.

Цель – повышение эффективности лечения пациентов с НВК.

Материал и методы. Обследованы 33 пациента в остром периоде НВК. Проведены клинический и неврологический осмотр; оценка состояния по шкалам NIHSS (шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США), GCS (шкала комы Глазго), NHS (шкала Ханта – Хесса); пролонгированный мониторинг ЭЭГ с использованием рентгеновской компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии

головного мозга. Применялось консервативное и хирургическое лечение (малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства или открытые операции – клипирование и окутывание аневризм).

Результаты. Прооперированы 27 пациентов путем открытого хирургического вмешательства (из них клипирование аневризмы проведено у 23 пациентов, окутывание аневризмы – у 4). Двум пациентам выполнена эмболизация аневризм. Четыре пациента получали консервативную терапию. По результатам проведения пролонгированного до-, пери- и послеоперационного мониторинга ЭЭГ у большинства обследованных выявлены дезорганизация электрической активности, отсутствие региональных различий, фрагментация или полное отсутствие альфа-ритма, диффузно регистрируемая полиморфная тета-активность. Выраженные изменения на ЭЭГ коррелировали с тяжестью состояния по оценочным шкалам и исходом

заболевания. В ходе исследования у 1 пациента зарегистрирована эпилептиформная активность, у 3 – ЭЭГ комы, у 15 – диффузные нарушения, у 14 – региональные нарушения.

Заключение. Применение пролонгированного ЭЭГ-мониторинга в пред-, пери- и послеоперационном периоде позволяет своевременно обнаруживать у пациентов эпилептический статус, в том числе бессудорожный. У пациентов с НВК проведенные в срок малоинвазивные вмешательства ассоциируются с лучшим прогнозом, а выраженные нарушения ЭЭГ – с низкими баллами по шкалам и неблагоприятным исходом заболевания. При локальных поражениях головного мозга у пациентов с сохранным сознанием ЭЭГ не обладает существенным топическим значением.

Ключевые слова: нетравматические внутричерепные кровоизлияния, эпилепсия, эпилептический статус, ЭЭГ-мониторинг, хирургия внутричерепных нетравматических кровоизлияний.

Нетравматические внутричерепные кровоизлияния (НВК) составляют примерно 15% от всех случаев нарушения мозгового кровообращения [1]. Несмотря на большие экономические вложения в лечение таких пациентов его результаты остаются неудовлетворительными. Летальность при НВК составляет примерно 50% [2].

Морфологически НВК представляют собой гематому или очаг геморрагического

пропитывания. Излившаяся кровь вызывает местное разрушение и сдавление вещества мозга, а также реакцию окружающих тканей в виде локальной, а впоследствии и распространенной ишемии, отека и дислокации.

Геморрагическое пропитывание сопровождается гипоксией тканей и приводит к нарушениям метаболических процессов, изменению функции мембран клеток, нарушениям распределения нейромедиаторов и процессов деполяризации



и реполяризации нейронов. В большинстве случаев метаболические нарушения сопряжены с дисбалансом водно-электролитного обмена, что, в свою очередь, влечет за собой перераспределение электролитов и нарушение процессов деполяризации клеток. Острая декомпенсация метаболического гемостаза ассоциирована с острыми симптоматическими судорожными приступами [3]. И хотя данный вариант судорог потенциально курабелен и обратим (хорошо поддается лечению, устраняется одновременно с нормализацией соотношения электролитов), при несвоевременной диагностике он может оказаться фатальным [4]. В ряде случаев запускаются процессы киндлинга, изменяя функцию отдельных нейронов или их групп, что в конечном счете может приводить к формированию эпилептогенных очагов [5].

Вследствие пареза или плегии иктальная мышечная активность может не выявляться у пациентов с НВК, а угнетение сознания у таких больных может быть связано не только с кровоизлиянием, но и с персистирующей эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). В связи с вышесказанным тяжесть состояния пациентов в остром периоде НВК требует длительного ЭЭГ-мониторирования.

Геморрагическая трансформация очага инсульта выступает фактором риска развития эпилептических приступов, а также является независимым предиктором возникновения эпилептического статуса (ЭС) [6, 7]. Частота бессудорожных приступов при внутричерепных кровоизлияниях (субарахноидальных и травматических) варьирует от 20 до 35% [8, 9].

Пациенты с внутричерепными кровоизлияниями, осложненными ЭС, имеют худший прогноз, чем пациенты без ЭС [10]. Смертность пациентов с ЭС составляет 9–21% при выписке из стационара [11, 12, 13], 19–27% – на 30-й день после ЭС [14] и 19% – на 90-й день [15]. Тяжелые неврологические или когнитивные осложнения после ЭС встречались в 11–16% случаев [16], ухудшение функциональной активности – в 23–26% [11, 13]. На 90-й день после ЭС у 39% пациентов сохранялись функциональные нарушения [15].

Факторами, связанными с неблагоприятным исходом после генерализованного судорожного ЭС, считаются: 1) развитие генерализованного приступа впервые (*de novo*), 2) пожилой возраст, 3) потеря сознания, 4) продолжительность приступов, 5) наличие острой неврологической симптоматики в начале ЭС и осложнений [12, 14, 15, 17].

При ЭС, развившемся *de novo*, смертность может достигать 61% [17]. Однако у пациентов

Алакова Мария Александровна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: frada@rambler.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей; и.о. заведующего детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

Киселев Анатолий Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением по разделу «Наука»¹

Романова Мария Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения функциональной диагностики¹

с адекватной терапией она может быть снижена до 8%. Неадекватная терапия включает в себя недостаточную дозу антиконвульсивных препаратов, неправильный путь введения, необоснованные задержки между процедурами, отсутствие искусственной вентиляции легких, осложнения течения ЭС или отсутствие ЭЭГ-мониторинга во время лечения [17]. Соблюдение протокола лечения позволило бы улучшить контроль над приступами, сократить период пребывания в стационаре и реанимационном отделении [18].

Продолжительность невыявленной эпилептической активности у пациентов с НВК имеет большое клиническое значение. ЭС без должного лечения может переходить в рефрактерную форму [19]. По данным исследований, смертность при рефрактерном эпилептическом статусе (РЭС) варьирует от 23 до 61% [20, 21]. Восстановление неврологических функций происходит быстрее для пациентов с ЭС, чем для пациентов с РЭС [21]. При РЭС в 39% случаев восстановление длится на 3 месяца дольше [22]. При выписке из стационара исходом среди пациентов с РЭС в 23% случаев было вегетативное состояние, в 62% – инвалидизация, в 15% – умеренное ограничение самообслуживания без зависимости от окружающих [23].

Появление эпилептиформной активности может быть связано как с механическим повреждением вследствие кровоизлияния, так и с травматизацией мозга при оперативном вмешательстве.

В работах, посвященных НВК, преимущественно рассматриваются показания и противопоказания к хирургическому лечению, оптимальные сроки оперативных вмешательств, обсуждаются ближайшие результаты лечения и влияние различных факторов на послеоперационную летальность [24, 25]. Методы консервативного лечения больных в остром периоде НВК остаются дискуссионными [26].

В данной работе производится разработка методов диагностики и лечения эпилептиформной активности на ЭЭГ и/или эпилептических приступов у пациентов в остром периоде НВК. Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с НВК.

Материал и методы

Обследованы 33 пациента в остром периоде НВК в возрасте от 25 до 75 лет, госпитализированных в неврологическое, нейрохирургическое и реанимационно-анестезиологическое отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. У 6 из 33 пациентов в остром периоде НВК отмечались

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

судорожные приступы. Диагноз выставлялся на основании клинического и неврологического осмотра. Оценка состояния здоровья проводилась с использованием следующих шкал:

- шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS) и шкалы комы Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS) для оценки тяжести инсульта;
- шкалы Ханта – Хесса (Hunt-Hess Scale – HHS) для оценки тяжести субарахноидального кровоизлияния;
- модифицированной шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale – MRS) для оценки функционального исхода;
- индекса Бартел (Bartel Index – BI) для оценки уровня повседневной активности.

Всем больным проводился до- и послеоперационный пролонгированный мониторинг ЭЭГ, а также рентгеновская компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, консервативное и хирургическое лечение (малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства) и открытые операции (клипирование и окутывание аневризм). Катамнез в течение 12 месяцев был отслежен у 3 пациентов.

Результаты

Тяжесть состояния пациентов была напрямую обусловлена как объемом кровоизлияния и присоединившимися осложнениями (кровоизлиянием в желудочки головного мозга, компрессией вещества мозга), так и видом проводимого оперативного вмешательства. В зависимости от тяжести состояния пациенты были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 24 пациента с минимальным неврологическим дефицитом и оценками по шкалам GCS 15–13 баллов (соответствует минимальной утрате степени сознания, до спутанности), NIHSS – менее 10 баллов (соответствует наиболее благоприятному прогнозу восстановления неврологических функций), BI от 60 до 95 (умеренная и легкая степень зависимости от окружающих в повседневной жизнедеятельности) для пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием I–III степени по шкале HHS (пациенты подлежат хирургическому лечению). В 1-й группе 14 больным проводились открытые оперативные вмешательства (клипирования), после которых 2 пациента имели высокие темпы восстановления (регресс неврологической симптоматики по GCS составил 1–3 балла, NIHSS – 1–3 балла, BI – 30–40). Одному пациенту выполняли эмболизацию,

он также имел высокие темпы восстановления (регресс неврологической симптоматики по GCS составил 1 балл, NIHSS – 1 балл, BI – 5). Трем пациентам проводили открытые операции с окутыванием аневризмы, результаты восстановления после лечения были положительными (регресс неврологической симптоматики по GCS составил 1–3 балла, NIHSS – 1–3 балла, BI – 5). Один пациент из 1-й группы получал консервативную терапию без оперативного лечения.

Приводим описание клинического случая.

Пациентка Л. поступила в нейрохирургическое отделение с диагнозом аневризмы передней мозговой артерии, с жалобами на постоянные головные боли в течение 2 недель. Получала консервативное лечение по месту жительства с «положительным эффектом». По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, выполненной до поступления в стационар, выявлена мешотчатая аневризма. При поступлении состояние пациентки оценено как средней степени тяжести (по шкале GCS – 14 баллов, NIHSS – 5 баллов, BI – 95, HHS – I степень). На рентгеновской компьютерной томограмме головного мозга при поступлении выявлена аневризма передней мозговой и передней соединительной артерии (слева), данных компьютерной томографии за повторный разрыв аневризмы не получено. Принято решение проводить открытое оперативное вмешательство с клипированием аневризмы. За время подготовки к операции состояние пациентки резко ухудшилось: развился ЭС, некупирующийся введением внутривенных анестетиков. Больную перевели в реаниматолого-анестезиологическое отделение. На пролонгированном ЭЭГ-мониторинге была зарегистрирована медленная кома с электрокардиографическими артефактами (рис. 1).

При повторной рентгеновской компьютерной томографии головного мозга зафиксирован обрыв мозгового кровотока и тотальная ишемия головного мозга с последующим летальным исходом (рис. 2).

Пациенты 2-й группы (n = 5) при поступлении в стационар имели выраженный неврологический дефицит и находились в состоянии средней степени тяжести. Они имели оценки по шкалам GCS – 9–12 баллов (что соответствует сопору), NIHSS – 11–21 балл, BI – 20–40 (выраженная зависимость от окружающих в повседневной жизнедеятельности), HHS – III–IV степень. Три пациента из этой группы были прооперированы открытым доступом: 2 – с наложением клипсы и 1 – с наложением окутывающего материала на аневризму. Все 3 больных имели после лечения выраженное улучшение (регресс неврологической симптоматики по GCS составил 3–6 баллов, NIHSS – 7–12 баллов, BI – 15–25). Две пациентки



из 2-й группы получали консервативное лечение: одна имела наименьший неврологический дефицит в данной группе, а другая была с более выраженным неврологическим дефицитом (MRS – 5 баллов, GCS – 12 баллов, HHS – III степень, NIHSS – 30 баллов), обусловленным геморрагическим инсультом в правой гемисфере головного мозга (гематома в области правой височной доли, таламусе и подкорковых ядрах) с прорывом в желудочковую систему (рис. 3). При ЭЭГ-мониторинге зарегистрирована кома с медленной тета-активностью и веретенами в области центральных отведений (рис. 4). Эта пациентка поступила в отделение с хронической почечной недостаточностью IV стадии, на фоне которой развился геморрагический инсульт с субарахноидальным кровоизлиянием. В момент развития инсульта медицинский персонал зарегистрировал тонико-клонические судорожные приступы.

Пациенты 3-й группы (n=4) находились в крайне тяжелом состоянии и имели признаки дислокации и отека вещества головного мозга. Состояние больных при поступлении было оценено следующим образом: шкала GCS – 1–6 баллов (кома), NIHSS – более 22 баллов (вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 4–16%), BI – 0–10 (полная зависимость от окружающих), HHS – III–V степень. Несмотря на крайнюю тяжесть состояния, летальный исход наступил только в 2 случаях. Двое других пациентов были оперированы открытым доступом с наложением клипс на аневризму; после операции наступило улучшение состояния (оценка по шкале GCS составила 7–9 баллов, NIHSS – 20–25 баллов, BI – 90–95), в настоящий момент ведется катамнестическое наблюдение. В обоих случаях благоприятного исхода эпилептиформности не было зарегистрировано ни на одном этапе пролонгированного мониторинга ЭЭГ.

Из пациентов 3-й группы 3 было выполнено клипирование аневризм, 1 – рентгенэндоваскулярная эмболизация микроспиральями. В обоих случаях с летальным исходом отмечены крайне неблагоприятные результаты ЭЭГ-мониторинга. У 1 пациента после клипирования аневризмы регистрировались периодические латерализованные эпилептиформные разряды по левым отведениям с вторичной билатеральной синхронизацией, соотносившиеся с тяжелым состоянием по оценочным шкалам (рис. 5). На магнитно-резонансной томограмме головного мозга этого пациента была выявлена артериальная аневризма передней соединительной – передней мозговой артерии, субарахноидальное

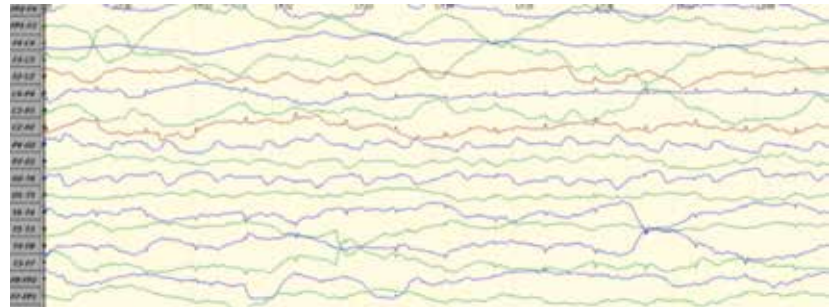


Рис. 1. Медленная кома с электрокардиографическими артефактами по данным ЭЭГ-мониторинга

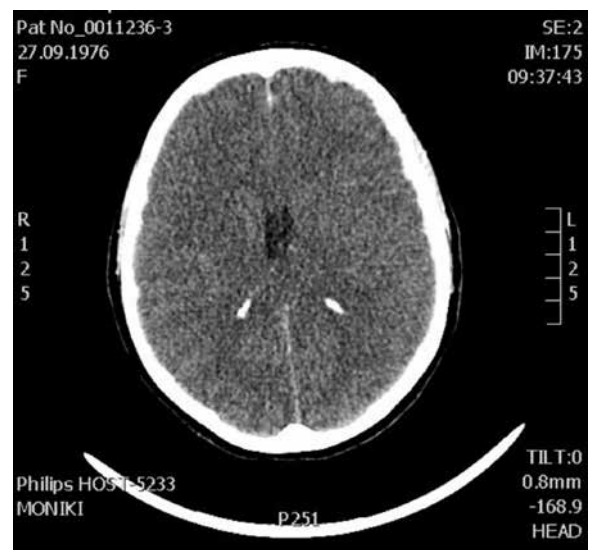


Рис. 2. Тотальный отек вещества мозга по данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга

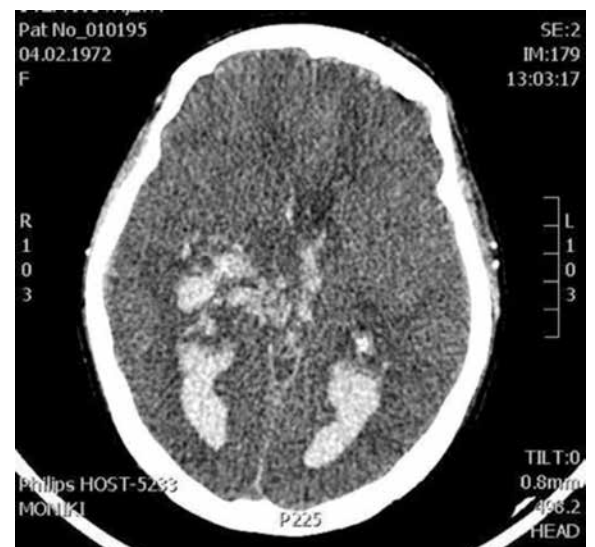


Рис. 3. Прорыв внутримозговой гематомы в подкорковые ядра по данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга

и внутримозговое кровоизлияние, внутримозговая гематома справа, отек головного мозга с ущемлением ствола (рис. 6). Баллы по шкалам составляли: GCS – 8, HHS – 5, NIHSS – 30.

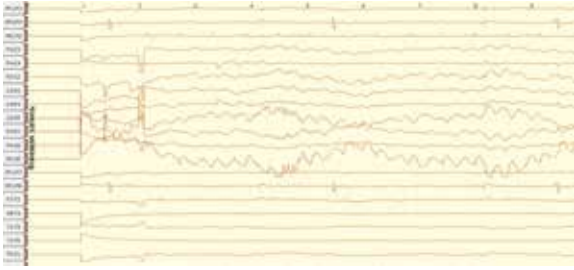


Рис. 4. Кома с медленной тета-активностью по данным ЭЭГ-мониторинга

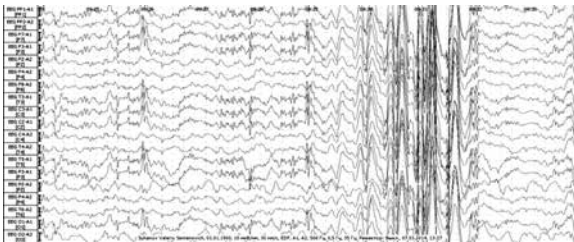


Рис. 5. Периодические латерализованные эпилептиформные разряды по левым отведениям с вторичной билатеральной синхронизацией по данным ЭЭГ-мониторинга

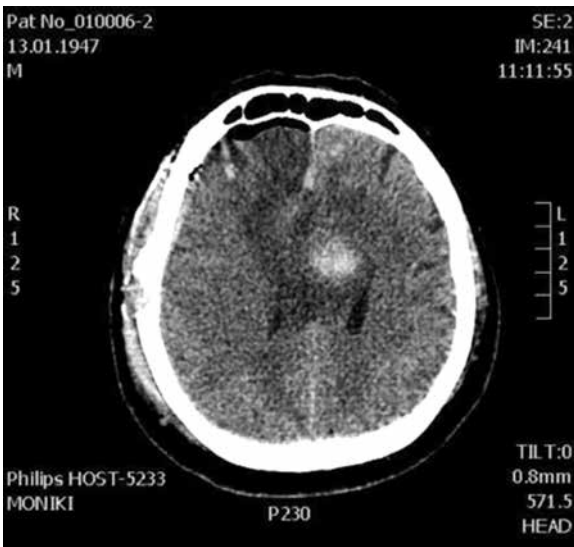


Рис. 6. Разрыв аневризмы передней мозговой артерии, внутрижелудочковое кровоизлияние по данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга

Исход – летальный. У другого погибшего пациента (ему проводилась эмболизация аневризмы) на ЭЭГ выявлялась «быстрая активность» (англ. fast activity), являющаяся маркером нарушения мозговой деятельности.

По результатам проведения пролонгированного до-, пери- и послеоперационного мониторинга ЭЭГ у всех обследованных пациентов отмечены дезорганизация электрической активности, отсутствие региональных различий, фрагментация или полное отсутствие альфа-ритма, диффузно регистрируемая полиморфная тета-активность. Выраженность изменений коррелировала с тяжестью состояния по NIHSS, GCS, HHS. У большинства пациентов в пред- и послеоперационном периоде выявлялось

периодическое региональное замедление фоновой активности до тета-дельта-диапазона в лобно-центральных областях, более выраженное на стороне НВК. В интраоперационном периоде регистрировались сходные изменения. У 2 пациентов в послеоперационном периоде после транскраниального клипирования аневризмы и у 1 пациента с тяжелым течением НВК после проведения эндоваскулярной эмболизации аневризмы отмечено периодическое диффузное замедление, эпилептиформной активности при этом зарегистрировано не было.

У 3 пациентов из 1-й группы был отслежен катамнез в течение 12 месяцев. Ни в одном наблюдении не отмечено приступов потери сознания, VI составлял 95–100, MRS – 0–1 балл. При ЭЭГ-мониторинге эпилептиформной активности не зарегистрировано, так же как и регионального замедления.

Заключение

В ходе пролонгированного ЭЭГ-мониторинга 33 пациентов у 1 зарегистрирована эпилептиформная активность, у 3 – ЭЭГ комы, у 15 – диффузные нарушения, у 14 – региональные нарушения. Изменения на ЭЭГ имели четкую корреляцию с исходом. Так, пациенты, имевшие негрубые изменения на ЭЭГ и отсутствие региональных различий, восстанавливались гораздо лучше по сравнению с пациентами со сходным диагнозом и неврологическим дефицитом, но с наличием грубых изменений на ЭЭГ.

Состояние пациентов существенно различалось в зависимости от вида оперативного вмешательства. Больные после эмболизации аневризм имели меньшее число осложнений, более выраженный регресс неврологического дефицита и высокие темпы восстановления. У 3 пациентов после проведения транскраниального клипирования наблюдалась дезорганизация фоновой активности головного мозга, выражающаяся в ипсилатеральном региональном замедлении.

Таким образом, применение пролонгированного ЭЭГ-мониторинга в пред-, пери- и послеоперационном периоде позволяет своевременно обнаруживать у пациентов ЭС, в том числе бессудорожный. У пациентов с НВК малоинвазивные вмешательства, проведенные в срок, ассоциируются с лучшим прогнозом, выраженные нарушения ЭЭГ сопряжены с низкими баллами по шкалам и неблагоприятным исходом заболевания. При локальных поражениях головного мозга у пациентов с сохранным сознанием ЭЭГ не обладает существенным топическим значением. ©



Литература

- Штульман ДР, Левин ОС. Неврология: Справочник практического врача. М.: МЕД-пресс-информ; 2012. 1036 с.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78(2):188–91.
- Garcia-Alvarez M, Nordli DR, De Vivo DC. Inherited metabolic disorders. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 2547–62.
- Gilmore RL. Seizures associated with non-neurologic medical conditions. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy: principles and practice.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 654–65.
- Сараджишвили ПМ, Геладзе ТШ. Эпилепсия. М.: Медицина; 1977. 302 с.
- Bateman BT, Claassen J, Willey JZ, Hirsch LJ, Mayer SA, Sacco RL, Schumacher HC. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care.* 2007;7(3):187–93.
- Котов АС, Рудакова ИГ. Эпилепсия у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(7):4–7.
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.
- Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1090–4.
- Knake S, Rochon J, Fleischer S, Katsarou N, Back T, Vescovi M, Oertel WH, Reis J, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term case fatality. *Epilepsia.* 2006;47(12):2020–6.
- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):10–4.
- Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):611–5.
- Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia.* 2010;51(10):2207–10.
- Legriél S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, Hilpert F. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):476–80.
- Legriél S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, Troché G, Wolf M, Galliot R, Dessertaine G, Combaux D, Jacobs F, Beuret P, Megarbane B, Carli P, Lambert Y, Bruneel F, Bedos JP. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2295–303.
- Oxbury JM, Whitty CW. Causes and consequences of status epilepticus in adults. A study of 86 cases. *Brain.* 1971;94(4):733–44.
- Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia.* 1994;35(5):1104–12.
- Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia.* 2010;51(10):2159–67.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamtani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(12):792–8.
- Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia.* 2009;50(6):1566–71.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1698–702.
- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémou S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):4–10.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59(2):205–10.
- Елфимов АВ, Спиринов НН, Сковородников БИ, Иванов АО, Соловьев МВ, Введенский ВП, Малахов НВ. Анализ результатов хирургического лечения инсультных внутримозговых гематом. *Нейрохирургия.* 2008;(2):25–30.
- Nakano T, Ohkuma H, Ebina K, Suzuki S. Neuroendoscopic surgery for intracerebral haemorrhage – comparison with traditional therapies. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003;46(5):278–83.
- Белова ЮА, Рудакова ИГ, Котов АС, Котов СВ. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенесших инсульт. *Клиническая геронтология.* 2014;20(7–8):55.

References

- Shtul'man DR, Levin OS. *Neurologiya: Spravochnik prakticheskogo vracha* [Neurology: reference book for a practicing doctor]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 1036 p. (in Russian).
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78(2):188–91.
- Garcia-Alvarez M, Nordli DR, De Vivo DC. Inherited metabolic disorders. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 2547–62.
- Gilmore RL. Seizures associated with non-neurologic medical conditions. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy: principles and practice.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 654–65.
- Saradzishvili PM, Geladze TSh. *Epilepsiya* [Epilepsy]. Moscow: Meditsina; 1977. 302 p. (in Russian).
- Bateman BT, Claassen J, Willey JZ, Hirsch LJ, Mayer SA, Sacco RL, Schumacher HC. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *Neurocrit Care.* 2007;7(3):187–93.
- Kotov AS, Rudakova IG. *Epilepsiya u pozhilykh* [Epilepsy in elderly]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(7):4–7 (in Russian).
- Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.
- Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1090–4.
- Knake S, Rochon J, Fleischer S, Katsarou N, Back T, Vescovi M, Oertel WH, Reis J, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term case fatality. *Epilepsia.* 2006;47(12):2020–6.
- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):10–4.
- Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):611–5.
- Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia.* 2010;51(10):2207–10.
- Legriél S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, Hilpert F. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* 2008;34(3):476–80.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamtani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(12):792–8.
- Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia.* 2009;50(6):1566–71.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1698–702.
- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémou S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):4–10.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59(2):205–10.
- Елфимов АВ, Спиринов НН, Сковородников БИ, Иванов АО, Соловьев МВ, Введенский ВП, Малахов НВ. Анализ результатов хирургического лечения инсультных внутримозговых гематом. *Нейрохирургия.* 2008;(2):25–30.
- Nakano T, Ohkuma H, Ebina K, Suzuki S. Neuroendoscopic surgery for intracerebral haemorrhage – comparison with traditional therapies. *Minim Invasive Neurosurg.* 2003;46(5):278–83.
- Белова ЮА, Рудакова ИГ, Котов АС, Котов СВ. Эффективность лечения фокальной эпилепсии у больных, перенесших инсульт. *Клиническая геронтология.* 2014;20(7–8):55.



15. Legriell S, Azoulay E, Resche-Rigon M, Lemiale V, Mourvillier B, Kouatchet A, Troché G, Wolf M, Galliot R, Dessertaine G, Combaut D, Jacobs F, Beuret P, Megarbane B, Carli P, Lambert Y, Bruneel F, Bedos JP. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2295–303.
16. Oxbury JM, Whitty CW. Causes and consequences of status epilepticus in adults. A study of 86 cases. *Brain*. 1971;94(4):733–44.
17. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia*. 1994;35(5):1104–12.
18. Aranda A, Foucart G, Ducassé JL, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010;51(10):2159–67.
19. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mandani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(12):792–8.
20. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009;50(6):1566–71.
21. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1698–702.
22. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):4–10.
23. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2):205–10.
24. Elfimov AV, Spirin NN, Skovorodnikov BI, Ivanov AO, Solov'ev MV, Vvedenskiy VP, Malakhov NV. Analiz rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya insul'tnykh vnutrimozgovykh gematom [Analysis of results of surgical treatment of intracranial stroke hematomas]. *Neyrokhirurgiya*. 2008;(2):25–30 (in Russian).
25. Nakano T, Ohkuma H, Ebina K, Suzuki S. Neuroendoscopic surgery for intracerebral haemorrhage – comparison with traditional therapies. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003;46(5):278–83.
26. Belova YuA, Rudakova IG, Kotov AS, Kotov SV. Effektivnost' lecheniya fokal'noy epilepsii u bol'nykh, perenesshikh insul't [Effectiveness of treatment of focal epilepsy in patients with stroke]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2014;20(7–8):55 (in Russian).

Neuromonitoring in patients with intracranial nontraumatic hemorrhage

Alakova M.A. • Kotov A.S. • Kiselev A.M. • Romanova M.V.

Background: Investigation of patients with intracranial non-traumatic hemorrhage (INH) with the use of prolonged electroencephalographic (EEG) monitoring allows for more effective identification of acute symptomatic seizures, subclinically epileptiform activity, local and diffuse abnormalities that are markers of brain functional activity.

Aim: To increase treatment efficacy of patients with INH.

Materials and methods: Thirty three patients were assessed in acute period of INH. Assessments included clinical and neurological examination, NIHSS (National Institute of Health Stroke Severity scale), GCS (Glasgow coma scale), HHS (Hunt-Hess scale); prolonged EEG monitoring with computerized tomography and/or magnetic resonance imaging of the brain. Patients received medical and surgical treatment (minimally invasive endovascular interventions or open operations, such as aneurysm clipping or wrapping/coating).

Results: Twenty seven patients had open-type surgeries (among them, 23 patients had aneurysm clipping and 4, aneurysm wrapping). Two patients underwent the procedure of aneurysm embolization. Four patients were treated conservatively.

According to results of prolonged pre-, peri- and postoperative EEG monitoring, most of patients had signs of disorganized electrical activity, with no regional differences, fragmented or absent alpha rhythm and diffuse polymorphic theta-activity. Marked EEG abnormalities correlated with severity registered with the assessment scales and with outcomes. During the study, epileptiform activity was registered in 1 patient, EEG coma in 3, diffuse abnormalities in 15 and local abnormalities in 14.

Conclusion: The use of prolonged pre-, peri- and postoperative EEG monitoring allows for timely identification of status epilepticus, including the one without seizures. Minimally invasive interventions performed on time are associated with better prognosis in INH patients, whereas marked EEG abnormalities are associated with low scores of the assessment scales and adverse outcomes. In conscious patients with local brain lesions EEG does not have any significant value for topical diagnostics.

Key words: nontraumatic intracranial hemorrhage, epilepsy, status epilepticus, EEG monitoring, surgery intracranial hemorrhage.

Alakova Mariya Aleksandrovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.

E-mail: frada@rambler.ru

Kotov Aleksey Sergeevich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Pediatric Neurology¹

Kiselev Anatoliy Mikhaylovich – MD, PhD, Professor, Head on Science of Department of Neurosurgery¹

Romanova Mariya Viktorovna – PhD, Research Fellow, Department of Functional Diagnostics¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оценка эффективности хирургической реваскуляризации головного мозга у больных с крупными постинсультными кистами

Ларьков Р.Н. • Колесников Ю.Ю. • Сотников П.Г. • Лазарев Р.А. • Загаров С.С. • Котов А.С. • Литвиненко М.А. • Казакова Е.К.

Ларьков Роман Николаевич – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

Колесников Юрий Юрьевич – мл. науч. сотр. отделения хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

Сотников Павел Геннадьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

Лазарев Руслан Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

Загаров Сергей Сергеевич – мл. науч. сотр. отделения хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

✉ 141431, Московская область, г. Химки, ул. Новозаводская, 12–179, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 700 14 33.
E-mail: szagarov@mail.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей; и.о. заведующего детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

Литвиненко Марина Александровна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Казакова Елена Константиновна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Эффективность каротидной эндартерэктомии в профилактике нарушений мозгового кровообращения в настоящее время имеет убедительные доказательства. Ее результаты у больных, перенесших ишемический инсульт, зависят от многих факторов.

Цель – изучить результаты реконструктивных вмешательств на внутренних сонных артериях у пациентов с постинсультными кистами головного мозга.

Материал и методы. Проанализированы данные 210 прооперированных пациентов (159 мужчин и 51 женщина) в возрасте $61 \pm 2,7$ года с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии, перенесших ишемический инсульт. В зависимости от размеров постинсультного очага пациенты были разделены на 5 групп: пациенты 1-й группы имели очаг более 5 см, 2-й – очаг от 2 до 5 см, 3-й – очаг до 2 см, 4-й – лакунарную кисту, у больных из 5-й группы очаг не выявлен.

Результаты. Установлено наличие четкой прямой корреляционной связи между размерами постинсультной кисты и степенью гемодинамических нарушений по внутренним сонным артериям. Наиболее выраженная асимметрия кровотока по средним мозговым артериям отмечена у больных 1-й группы и составила в среднем 34,1%. Пациенты 1-й группы чаще имели низкую и критическую степень толерантности головного мозга к ишемии (42,9%). У пациентов с крупными постинсультными кистами (1-я группа) индекс Бартел составил в среднем

$69 \pm 8,1$, счет по шкале NIHSS – $8,2 \pm 1,6$ балла. У пациентов остальных групп неврологический дефицит был менее выражен: $80 \pm 6,8$ и $7,6 \pm 1,9$ во 2-й группе, $82 \pm 5,7$ и $4,1 \pm 1,3$ в 3-й группе, $94 \pm 4,6$ и $3,2 \pm 1$ в 4-й и 5-й группах. Различия в частоте послеоперационных осложнений между группами не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,5$). Однако у пациентов 1-й группы чаще выявлялись признаки гиперперфузии без клинических проявлений (19%). Оценка динамики неврологического статуса через 1 год после операции в зависимости от размеров постинсультных очагов показала, что у пациентов с крупными кистами регресс неврологического дефицита был менее выражен, чем в остальных группах (NIHSS $7,5 \pm 1,7$ балла, индекс Бартел $76 \pm 7,7$). Лучшее восстановление нарушенных неврологических функций наблюдалось у пациентов с мелкими кистами (NIHSS $2,2 \pm 0,7$ балла, индекс Бартел – $91 \pm 3,4$).

Заключение. У пациентов с крупными и средними постинсультными кистами головного мозга операция связана с более высоким риском развития осложнений, в первую очередь гиперперфузионного синдрома. Однако риск этих осложнений значительно меньше вероятности развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, брахиоцефальные артерии, каротидная эндартерэктомия, постинсультные кисты.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В последние годы вопросы хирургического лечения больных с поражениями внутренних сонных артерий после перенесенного инсульта стали особенно актуальными. Это связано с отсутствием существенной положительной динамики после консервативного лечения. Между тем доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности в России составляет 21,4%. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% и составляет 41 на 100 000 населения [1]. Общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения составляет в течение первого месяца 2–3%, на протяжении 12 месяцев – 10–16%, далее этот риск увеличивается примерно на 5% ежегодно [2]. При этом частота повторного инсульта в течение первого года различна в зависимости от клинических вариантов нарушения мозгового кровообращения и составляет от 6 до 17%. Летальность при повторных инсультах достигает 62–65% [3].

Инсульт – самая частая причина стойкой инвалидности у лиц зрелого и пожилого возраста (3,2 на 1000 населения). Только около 20% перенесших инсульт возвращаются к трудовой деятельности, большинство же становятся стойкими инвалидами, при этом 20% из них нуждаются в посторонней помощи [4].

В 80% случаев инсульт имеет ишемический генез. Почти в 50% случаев причиной инсульта служат поражения брахиоцефальных ветвей, в основном сонных артерий, вызванные преимущественно системными заболеваниями сосудов, в первую очередь атеросклерозом, либо же различными врожденными аномалиями их развития [5, 6, 7].

Главными патогенетическими механизмами развития ишемического инсульта при окклюзирующих поражениях сонных артерий являются эмбологенный и гемодинамический. Развитие инсульта в результате артерио-артериальной эмболии может отмечаться при любой степени стеноза. Гемодинамический механизм развития инсульта возникает при выраженном нарушении кровотока по брахиоцефальным ветвям аорты, как правило, внутренним сонным артериям [4].

Основой функционального восстановления головного мозга после инсульта является его пластичность – способность к компенсации структурных и функциональных расстройств [8]. Процессы, связанные с нейропластичностью, могут носить как системный, так и локальный характер [9]. Головной мозг взрослого человека

сохраняет потенциал пластичности, а кортикальные связи могут ремоделироваться, задействуя даже отдаленные интактные структуры [9, 10]. Восстановление нарушенной функции головного мозга возможно в ишемизированных, но не погибших тканях. В условиях нарушенного мозгового кровотока пластические возможности мозговой ткани ограничены, и, наоборот, восстановление кровотока может способствовать реализации нейропластических возможностей головного мозга.

Эффективность хирургического лечения окклюзирующих поражений брахиоцефальных ветвей аорты в профилактике нарушений мозгового кровообращения в настоящее время не является предметом дискуссий. Стеноз внутренней сонной артерии более 70% по данным ультразвукового исследования или более 50% по данным катетерной ангиографии, независимо от его течения, служит показанием к операции [11]. Однако ряд вопросов, касающихся тактики хирургического лечения больных, перенесших ишемический инсульт на фоне окклюзирующих поражений внутренней сонной артерии, не решен. Среди них отметим влияние хирургической коррекции мозгового кровотока на динамику неврологического статуса и целесообразность хирургической реваскуляризации у пациентов, имеющих крупные постинсультные очаги.

Цель исследования – изучить результаты реконструктивных вмешательств на внутренней сонной артерии у пациентов с постинсультными кистами головного мозга.

Материал и методы

С 1999 по 2010 г. в отделении хирургии сосудов и ишемической болезни сердца ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были прооперированы 210 пациентов (159 мужчин и 51 женщина) с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии, перенесших ишемический инсульт. Средний возраст больных составил $61 \pm 2,7$ года. Характер сопутствующих заболеваний у обследованных представлен в табл. 1.

Для установления характера поражения, выраженности неврологического дефицита, состояния компенсаторных возможностей коллатеральных путей кровотока, размера и локализации очага инфаркта мозга, а также резервных возможностей жизненно важных органов и систем были проведены следующие исследования:

- клинический и неврологический осмотр с использованием шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США



(National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS) и индекса Бартел (оценка самостоятельности больного после перенесенного инсульта);

- ультразвуковые исследования – доплерография, дуплексное сканирование, транскраниальное дуплексное сканирование;
- нейровизуализация – рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография и МРТ с ангиографией;
- «классическая» дигитальная и рентгеноконтрастная ангиография (по показаниям).

Показанием к хирургической коррекции мозгового кровотока было наличие стеноза внутренней сонной артерии более 70% по данным ультразвукового исследования, а при меньшей степени стеноза (50–70%) – эмбологенный характер бляшки. В зависимости от максимальной протяженности постинсультного очага больные были разделены на 5 групп (табл. 2, рис. 1, 2, 3, 4).

Характеристика окклюзирующего поражения внутренней сонной артерии у пациентов всех подгрупп, выявленного при ультразвуковом исследовании, дана в табл. 3. Как следует из ее данных, имеется четкая прямая корреляционная связь между размерами постинсультной кисты и степенью гемодинамических нарушений ипси- и контралатерально очагу инсульта.

Для оценки показателей внутримозговой гемодинамики выполнялось транскраниальное дуплексное сканирование с оценкой скоростных показателей кровотока и степени асимметрии по среднемозговым артериям – отношение линейной скорости кровотока на стороне инсульта к противоположной. Наиболее выраженная асимметрия кровотока по среднемозговым артериям обнаружена у больных 1-й группы и составила в среднем 34,1%. Во 2-й группе асимметрия была менее выражена – около 17%. У пациентов 3-й группы этот показатель был минимальным – чуть более 4%. В 4-й и 5-й группах достоверных различий в скорости кровотока по средней мозговой артерии выявлено не было ($p > 0,5$). Полученные данные полностью согласуются с результатами, представленными в табл. 3, и однозначно подтверждают

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии, перенесших ишемический инсульт ($n = 210$)

Заболевание	Частота, n (%)
Ишемическая болезнь сердца	109 (51,9)
Окклюзирующие поражения брюшной аорты и артерий нижних конечностей	76 (36,2)
Артериальная гипертония	93 (44,3)
Сахарный диабет	16 (7,6)
Аневризма брюшной аорты	11 (5,2)
Нарушения ритма сердца	27 (12,9)
Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки)	26 (12,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	51 (24,3)

большую выраженность гемодинамических нарушений на стороне инсульта.

Для оценки компенсаторных возможностей коллатерального церебрального кровотока и определения степени толерантности головного мозга к ишемии всем пациентам перед операцией выполнялась проба Матаса (табл. 4). По ее результатам определялась необходимость использования внутреннего шунта во время операции (его применение показано пациентам с низкой и критической степенью толерантности к пережатию общей сонной артерии). Соответственно, для защиты головного мозга во время операции внутренний шунт использовался у 9 (42,9%) больных 1-й группы, 18 (27,7%) – 2-й, 7 (14,9%) – 3-й и 2 (3,5%) – 4-й.

Как уже отмечалось выше, неврологический статус пациентов до операции оценивался с использованием индекса Бартел и шкалы NIHSS. Среди пациентов 1-й группы индекс Бартел составил от 55 до 100 (в среднем $69 \pm 8,1$), оценка по шкале NIHSS – от 0 до 13 (в среднем $8,2 \pm 1,6$ балла). У пациентов 2-й группы (при средних размерах кист) индекс Бартел составил от 76 до 100 (в среднем $80 \pm 6,8$), счет по шкале NIHSS варьировал от 0 до 11 (в среднем $7,6 \pm 1,9$ балла).

Таблица 2. Распределение обследованных в зависимости от размеров выявленных постинсультных кист, n (%)

Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Крупные очаги (более 50 мм)	Средние очаги (20–50 мм)	Мелкие очаги (до 20 мм)	Лакунарные очаги (до 10–15 мм)	Очагов не выявлено
21 (10)	65 (31)	47 (22,4)	57 (27,1)	20 (9,5)

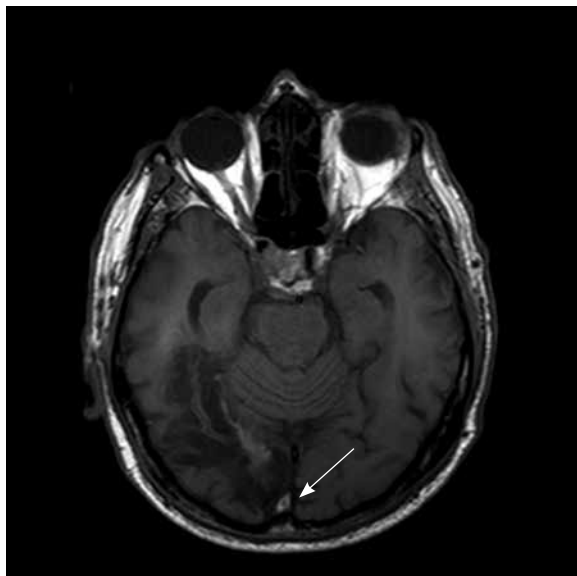


Рис. 1. Пациент П., МРТ, T2-ВИ. Зона энцефаломалиции в правой теменно-затылочной области (стрелка) – группа 1

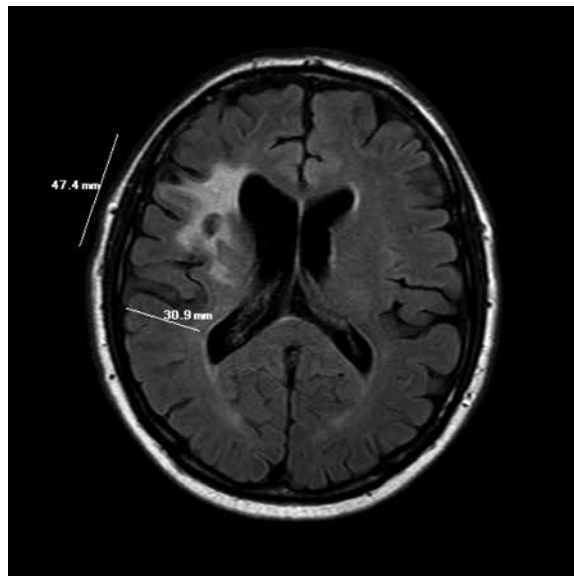


Рис. 2. Пациент В., МРТ, T2-ВИ. Зона кистозно-глиозной трансформации в области переднего рога правого бокового желудочка – группа 2

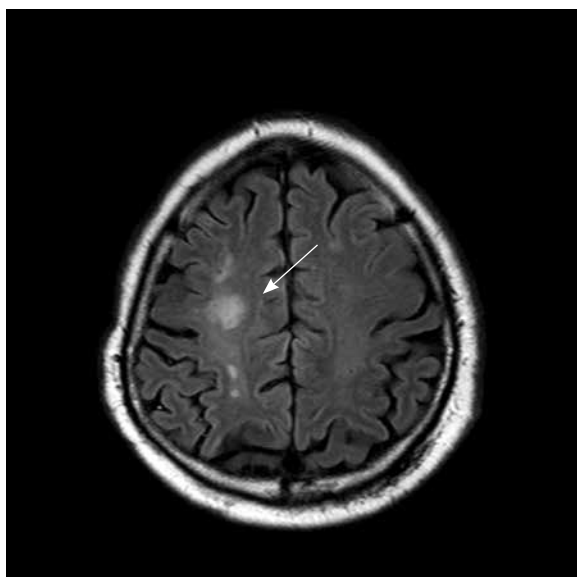


Рис. 3. Пациент И., МРТ, T2-ВИ. Очаг пониженной плотности в белом веществе теменной доли справа (стрелка) – группа 3

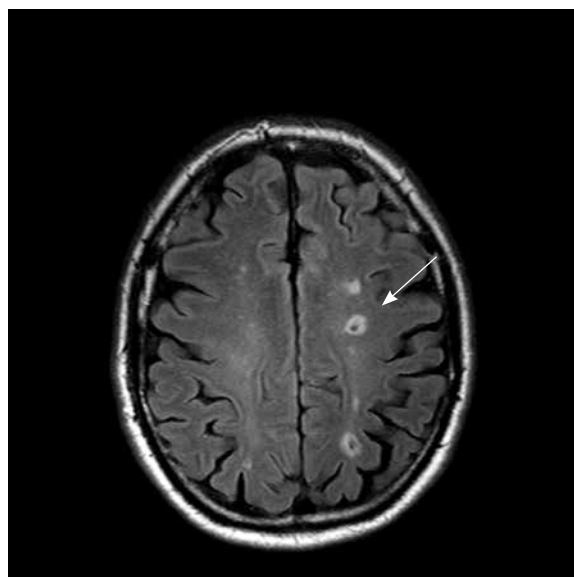


Рис. 4. Пациент Ч., МРТ, T2-ВИ. Лакунарная киста в белом веществе теменной доли слева (стрелка) – группа 4

Неврологический дефицит был менее выражен при наличии мелких кист (в 3-й группе индекс Бартел был от 76 до 100 ($82 \pm 5,7$), счет по шкале NIHSS – от 0 до 7 ($4,1 \pm 1,3$ балла)), а также при наличии лакунарных кист (4-я группа) или в отсутствие постинсультных изменений вещества головного мозга (5-я группа): в двух группах индекс Бартел был от 85 до 100 ($94 \pm 4,6$), счет по шкале NIHSS – от 0 до 5 ($3,2 \pm 1$ балл). Таким образом,

исходный неврологический дефицит был более выражен у больных с крупными постинсультными кистами.

Операции были выполнены в сроки от 1 месяца до 10 лет после перенесенного инсульта. В более ранние сроки хирургическую коррекцию мозгового кровотока не выполняли ввиду высокой вероятности трансформации ишемического очага в геморрагический.



Таблица 3. Характеристика окклюдизирующего поражения внутренних сонных артерий у пациентов в зависимости от размеров выявленных постинсультных кист, n (%)

Характер поражения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Ипсилатерально стороне инсульта					
стеноз менее 50%	0	0	0	0	0
стеноз 50–70%	0	1 (1,5)	1 (2,1)	2 (3,5)	2 (10)
стеноз 70–99%	17 (81)	54 (83,1)	44 (93,6)	55 (96,5)	18 (90)
окклюзия	4 (19)	10 (15,4)	2 (4,3)	0	0
Контралатерально стороне инсульта					
стеноз менее 50%	3 (14,3)	24 (36,9)	21 (44,7)	31 (54,4)	13 (65)
стеноз 50–70%	4 (19)	18 (27,7)	16 (34)	19 (33,3)	6 (30)
стеноз 70–99%	13 (62)	23 (35,4)	10 (21,3)	7 (12,3)	1 (5)
окклюзия	1 (4,7)	0	0	0	0

Таблица 4. Результаты пробы Матаса у пациентов в зависимости от размеров выявленных постинсультных кист, n (%)

Степень толерантности к пережатию общей сонной артерии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Высокая	0	2 (3,1)	4 (8,5)	6 (10,5)	4 (20)
Удовлетворительная	12 (57,1)	45 (69,2)	36 (76,6)	49 (86)	16 (80)
Низкая	6 (28,6)	11 (16,9)	5 (10,6)	1 (1,75)	0
Критическая	3 (14,3)	7 (10,8)	2 (4,3)	1 (1,75)	0

Таблица 5. Частота осложнений ближайшего послеоперационного периода, n (%)

Характер осложнения	Общее количество пациентов	Летальные исходы
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (1,9)	2 (0,95)
Кардиальные осложнения	8 (3,8)	2 (0,95)
Кровотечение	2 (0,95)	-
Лимфорей	1 (0,4)	-
Поражение ветвей VII, IX, XII пар черепно-мозговых нервов	7 (3,3)	-
Всего	20 (9,45)	4 (1,9)

В нашем исследовании у 144 больных каротидная эндалтерэктомия была выполнена методом эверсии, у 52 – по классической методике, из них в 35 случаях эндалтерэктомия сочеталась с пластикой внутренней сонной артерии, а в 17 артериотомическое отверстие было ушито

непрерывным швом. В 34 случаях классическая каротидная эндалтерэктомия выполнялась с использованием временного внутрипросветного шунта, дважды внутрипросветный шунт использовался при выполнении каротидной эндалтерэктомии по эверсионной методике.

Таблица 6. Динамика асимметрии кровотока по среднему мозговым артериям, %

Период наблюдения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Исходно	34,1 ± 12,2	16,6 ± 9,3	4,1 ± 1,2	Нет	Нет
Через 2 месяца	27,4 ± 5,2	10,1 ± 2,6	Нет	Нет	Нет

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$) $p < 0,05$

Операцию методом резекции и протезирования внутренней сонной артерии выполняли в 14 случаях.

В ближайшем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась антикоагулянтная/деагрегантная терапия, для коррекции артериального давления и профилактики развития гиперперфузионного синдрома назначались гипотензивные средства, вазодилататоры и вентоники. Контрольное ультразвуковое исследование в объеме дуплексного сканирования области реконструкции и транскраниальное дуплексное сканирование выполнялись непосредственно после завершения операции, через 1–4 часа после операции, в 1-е сутки после операции и на 5–7-е сутки.

Контрольное обследование больных проводилось через 2 месяца, через 1 год после операции и затем ежегодно. Оно включало дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и исследование неврологического статуса с использованием индекса Бартел и шкалы NIHSS.

Результаты

В ближайшем послеоперационном периоде умерли 4 (1,9%) больных. У 1 пациента (2-я группа) на 4-е сутки на фоне гиперперфузионного синдрома, клинически проявившегося головными болями и тошнотой, развился геморрагический инсульт и отек головного мозга, приведший к летальному исходу. Один больной умер от острого нарушения мозгового кровообращения в результате артериальной эмболии, наступившей при введении интраваскулярного шунта (3-я группа). Двое больных умерли от инфаркта миокарда (1 из 1-й группы и 1 из 3-й).

В 3 случаях имела место ишемия миокарда, и еще в 3 – нарушения ритма (мерцательная аритмия). На фоне проводимой кардиопротекторной терапии во всех случаях удалось добиться восстановления синусового ритма и купирования ишемии миокарда.

В 2 случаях на фоне тромбоза реконструированной артерии развились острые нарушения мозгового кровообращения, потребовавшие

повторного вмешательства, в результате которого был восстановлен адекватный кровоток по внутренней сонной артерии. Неврологический дефицит, возникший после операций, был купирован.

У 2 больных возникло кровотечение, потребовавшее выполнения ревизии послеоперационной раны.

Признаки гиперперфузии (повышение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии после операции более чем вдвое) без клинических проявлений выявлены у 4 (19%) пациентов в 1-й группе, у 7 (10,8%) во 2-й, у 1 (2,1%) в 3-й и у 1 (1,75%) в 4-й. На фоне антигипертензивной, спазмолитической, нейротрофической, вентонической терапии линейная скорость кровотока по средней мозговой артерии восстановилась до нормальных значений в период от 1 до 7 дней (табл. 5).

В течение первого года после операции ипсилатеральный инсульт развился у 1 пациента из 2-й группы (после протезирования внутренней сонной артерии), что, скорее всего, было связано с неадекватностью проводимой пациенту медикаментозной терапии. Значимых рестенозов в области операции (более 50%) в течение года после операции выявлено не было.

По данным транскраниального дуплексного сканирования, на 7-е сутки после операции выявлено значительное снижение асимметрии кровотока по среднему мозговым артериям (табл. 6).

Оценка динамики неврологического статуса через 1 год после операции в зависимости от размеров постинсультных очагов показала, что у пациентов с крупными кистами регресс неврологического дефицита был менее выражен, чем в остальных группах. Лучшее восстановление нарушенных неврологических функций наблюдалось у пациентов с мелкими и лакунарными кистами (табл. 7).

Обсуждение

Эффективность хирургических методов вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения у больных с окклюзирующими



поражениями внутренних сонных артерий подтверждена неоднократно [12, 13]. Исследования NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial), проведенные в Северной Америке и Европе, убедительно доказали превосходство хирургических методов вторичной профилактики инсульта. Однако эти исследования проводились исключительно в группах больных, перенесших «малый» или «неинвалидирующий» инсульт, то есть инсульт без выраженного резидуального неврологического дефицита. В этих исследованиях также не получила отражения динамика неврологического статуса после операции. В литературе практически нет работ, посвященных результатам хирургического лечения больных в зависимости от размеров постинсультных очагов.

По данным Е. Баркаускаса и соавт., риск инсульта и летального исхода при проведении каротидной эндартерэктомии у пациентов с инфарктом мозга статистически значимо не отличается от такового для пациентов без очагового поражения головного мозга, прооперированных за тот же период (4,8 и 4,1% соответственно) [14].

В нашем исследовании для оценки эффективности хирургической ревазуляризации головного мозга у пациентов с крупными постинсультными кистами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 210 пациентов с окклюзирующим поражением внутренней сонной артерии, перенесших ишемический инсульт.

При анализе данных выявлена закономерность между размерами постинсультного очага, характером поражения внутренних сонных артерий и нарушениями внутримозговой гемодинамики. У пациентов с крупными и средними постинсультными кистами поражение внутренних сонных артерий было более выраженным: билатеральное поражение выявлено в 65 и 32,8% соответственно. Статистически значимо выше была степень асимметрии по средним мозговым артериям: 34,1 и 16,6% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, у этих пациентов чаще возникала необходимость интраоперационного использования временного внутрисосудистого шунта (40 и 29,5% соответственно) ввиду низкой и критической степени толерантности головного мозга к ишемии. При анализе осложнений ближайшего послеоперационного периода статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,1$). Однако в 1-й и 2-й группах гиперперфузия (повышение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на

Таблица 7. Динамика неврологического статуса в течение года после операции

Группа	Шкала NIHSS		Индекс Бартел	
	исходно	через год	исходно	через год
1	8,2±1,6	7,5±1,7	69±8,1	76±7,7
2	7,6±1,9	6,3±1,4	80±6,8	89±5,1
3	4,1±1,3	2,2±0,7	82±5,7	91±3,4
4 и 5	3,2±1	1,9±0,5	92±4,6	96±4,1

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (\pm м)
 $p < 0,05$

стороне операции более чем в 2 раза) выявлялась значительно чаще. Это, по-видимому, связано с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока на фоне более выраженного поражения внутренней сонной артерии. В целом полученные нами результаты соответствуют данным других авторов. V. Adhiyaman и S. Alexander показали повышение риска развития гиперперфузионного синдрома у больных с контралатеральной окклюзией или двусторонним гемодинамически значимым поражением [15]. P.P. Goodney и соавт. приводят данные о том, что окклюзия контралатеральной внутренней сонной артерии повышает риск периоперационного инсульта или летального исхода до 4% [16]. K. Rajamani и S. Chaturvedi в своем обзоре литературы, посвященном результатам хирургической ревазуляризации головного мозга в период с 1985 по 2007 г., также установили наличие повышенного риска развития послеоперационного инсульта у больных с выраженным контралатеральным стенозом (до 5%) или окклюзией (до 14%) [17].

При анализе показателей внутримозговой гемодинамики после операции в нашем исследовании отмечено снижение асимметрии кровотока по среднему мозговым артериям во всех группах. Однако у больных с крупными и средними постинсультными кистами асимметрия сохранялась, хотя и зарегистрировано существенное ее снижение (27,4 и 10,1% при исходных показателях 34,1 и 16,6% соответственно). Эти результаты связаны, по-видимому, с преобладанием двустороннего гемодинамически значимого поражения у этих пациентов.

В последние годы появляется все больше публикаций, показывающих, что хирургическая ревазуляризация головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт на фоне окклюзирующего поражения сонных артерий,

эффективна в отношении не только вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения, но и улучшения неврологического статуса пациентов. Так, S.J. Fearn и соавт. наблюдали улучшение когнитивных функций (внимания) к 8-й неделе после каротидной эндартерэктомии у пациентов со сниженным цереброваскулярным резервом [18]. В работе Л.И. Пышкиной и соавт. через 3 месяца после проведения реконструктивных операций на сонных артериях обнаружена положительная динамика при выполнении нейропсихологических тестов (тест «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB), краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), тест рисования часов) [19]. Данные об улучшении неврологического статуса после каротидной эндартерэктомии приводят в своих исследованиях Н.Н. Яхно и соавт. [20] и О.С. Левин [21].

В нашем исследовании исходный неврологический дефицит был более выражен у пациентов с крупными постинсультными кистами (8,2 балла по шкале NIHSS, индекс Бартел 69) по сравнению с пациентами, имеющими лакунарные кисты или без выявленного очагового поражения вещества головного мозга (3,2 балла и 92 соответственно). При этом динамика неврологического статуса через год после операции у больных с крупными кистами была незначительна (7,5 балла по шкале NIHSS и 76 баллов по шкале Бартел). Положительная динамика оказалась более выраженной у пациентов с мелкими постинсультными очагами. При этом риск развития острого нарушения мозгового кровообращения после каротидной эндартерэктомии у больных с крупными постинсультными кистами не превышает таковой в общей группе больных с окклюзирующими поражениями внутренней сонной артерии, нуждающихся в хирургической коррекции мозгового кровотока. Этот факт

доказывает эффективность хирургической реваскуляризации головного мозга в профилактике повторных инсультов у этой категории больных. Улучшение внутримозгового кровотока способствует также реализации нейропластических процессов и улучшению неврологического статуса. Это позволяет рассматривать каротидную эндартерэктомию не только как профилактическое, но и как лечебное мероприятие. При этом улучшение неврологического статуса более выражено у пациентов со средними и мелкими постинсультными очагами.

Выводы

1. Наличие крупной (более 5 см в диаметре) постинсультной кисты головного мозга не является абсолютным противопоказанием к операции.
2. Хирургическая реваскуляризация головного мозга – эффективный метод профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Кроме того, это метод, создающий оптимальные условия для реализации нейропластических возможностей головного мозга. Регресс неврологического дефицита после хирургической коррекции мозгового кровотока менее выражен у пациентов с крупными кистами, чем у больных со средними, мелкими и лакунарными кистами головного мозга.
3. В связи с более выраженным поражением брахиоцефальных артерий у пациентов с крупными и средними постинсультными кистами головного мозга на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока операция связана с более высоким риском развития осложнений, в первую очередь гиперперфузионного синдрома, чем у больных остальных групп. Однако риск этих осложнений значительно меньше вероятности развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения. ©

Литература

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(8):4–10.
2. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ, ред. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1064 с.
3. Суслина ЗА, Пирадов МА, ред. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕД-пресс-информ; 2009. 288 с.
4. Жулев НМ, Яковлев НА, Кандыба ДВ, Сокурченко ГЮ. Инсульт экстракраниального генеза. СПб.: СПбМАПО; 2004. 588 с.
5. Покровский АВ, ред. Клиническая ангиология. М.: Медицина; 2004. Т. 1.
6. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Килюковский ВВ, Айриян НЮ. Эпидемиология инсульта в России. Consilium medicum. 2003;(5):12–8.
7. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Кирильченко ТД, Ковражкина ЕА, Чекнева НС, Квасова ОВ, Петрова ЕА, Иванова ГЕ. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. Consilium medicum. 2005;(8):692–6.
8. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(3):69–74.
9. Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor



- function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998;29(1):112–22.
- Bütefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain*. 2003;126(Pt 2):470–81.
 - Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464–540.
 - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445–53.
 - MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235–43.
 - Баркаускас Е, Мескаускаене А, Лаурикенас К. Риск, связанный с каротидной эндартерэктомией у пациентов с инфарктом головного мозга. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005;11(1):103–11.
 - Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM*. 2007;100(4):239–44.
 - Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL; Vascular Study Group of Northern New England. Factors associated with stroke or death after carotid endarterectomy in Northern New England. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1139–45.
 - Rajamani K, Chaturvedi S. Surgery Insight: carotid endarterectomy – which patients to treat and when? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(11):621–9.
 - Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26(5):529–36.
 - Пышкина ЛИ, Кабанов АА, Текоева АР, Пирцхалаишвили ЗК, Дарвиш НА, Игнатенко АВ. Изменения когнитивных функций у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий после реконструктивных операций на сонных артериях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(1):16–20.
 - Яхно НН, Федорова ТС, Дамулин ИВ, Щербюк АН, Виноградов ОА, Лаврентьев АВ. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(3):31–7.
 - Левин ОС, Ахметов ВВ, Голубева ЛВ. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндартерэктомии. Неврологический журнал. 2006;(4):14–9.
 - Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Problema insul'ta v Rossiyskoy Federatsii: vremya aktivnykh sovmestnykh deystviy [Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;(8):4–10 (in Russian).
 - Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, editors. *Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neurology. National Guide]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1064 p. (in Russian).
 - Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p. (in Russian).
 - Zhulev NM, Yakovlev NA, Kandyba DV, Sokurenko GYu. *Insul't ekstrakranial'nogo geneza [Stroke of an extracranial origin]*. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2004. 588 p. (in Russian).
 - Pokrovskiy AV, editor. *Klinicheskaya angiologiya [Clinical angiology]*. Moscow: Meditsina; 2004. Vol. 1 (in Russian).
 - Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Kilikovskiy VV, Ayriyan NYu. Epidemiologiya insul'ta v Rossii [Epidemiology of stroke in Russia]. *Consilium medicum*. 2003;(5):12–8 (in Russian).
 - Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kiril'chenko TD, Kovrazhkina EA, Chekneva NS, Kvasova OV, Petrova EA, Ivanova GE. Rannaya rehabilitatsiya posle perenesenogo insul'ta [Early rehabilitation after a stroke]. *Consilium medicum*. 2005;(8):692–6 (in Russian).
 - Damulin IV, Ekusheva EV. Protsessy neyroplastichnosti posle insul'ta [Poststroke neuroplasticity processes]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):69–74 (in Russian).
 - Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998;29(1):112–22.
 - Bütefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Hömberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain*. 2003;126(Pt 2):470–81.
 - Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464–540.
 - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445–53.
 - MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235–43.
 - Barkauskas E, Meskauskiene A, Laurikenas K. Risk, svyazanny s karotidnoy endarterektomiej u patsientov s infarktom golovnogogo mozga [Risk of carotid endarterectomy in patients with cerebral infarction]. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005;11(1):103–11 (in Russian).
 - Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM*. 2007;100(4):239–44.
 - Goodney PP, Likosky DS, Cronenwett JL; Vascular Study Group of Northern New England. Factors associated with stroke or death after carotid endarterectomy in Northern New England. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1139–45.
 - Rajamani K, Chaturvedi S. Surgery Insight: carotid endarterectomy – which patients to treat and when? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(11):621–9.



18. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(5):529–36.
19. Pyshkina LI, Kabanov AA, Tekoeva AR, Pirtskhalaishvili ZK, Darvish NA, Ignatenko AV. Izmeneniya kognitivnykh funktsiy u bol'nykh s okklyuziruyushchimi porazheniyami brakhiocefal'nykh arteriy posle rekonstruktivnykh operatsiy na sonnykh arteriyakh [Changes in cognitive functions in patients with occlusive lesions of brachiocephalic arteries after reconstructive surgery on carotid arteries]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;(1):16–20 (in Russian).
20. Yakhno NN, Fedorova TS, Damulin IV, Shcherbyuk AN, Vinogradov OA, Lavrent'ev AV. Vliyanie karotidnoy endarterektomii na dinamiku kognitivnykh narusheniy u patsientov s ateroskleroticheskim stenozom sonnykh arteriy [The effect of carotid endarterectomy on cognitive disturbances in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;(3):31–7 (in Russian).
21. Levin OS, Akhmetov VV, Golubeva LV. Dinamika kognitivnykh funktsiy u bol'nykh s ateroskleroticheskim stenozom sonnykh arteriy posle karotidnoy endarterektomii [Changes of cognitive functions in patients with atherosclerotic carotid artery stenosis after a carotid endarterectomy]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2006;(4):14–9 (in Russian).

Assessment of efficacy of surgical cerebral revascularization in patients with large post-stroke cysts

Lar'kov R.N. • Kolesnikov Yu.Yu. • Sotnikov P.G. • Lazarev R.A. • Zagarov S.S. • Kotov A.S. • Litvinenko M.A. • Kazakova E.K.

Background: At present, efficacy of carotid endarterectomy for prevention of cerebrovascular accidents has been convincingly proven. Its results in patients with a history of an ischemic stroke depend on multiple factors.

Aim: To study results of reconstructive interventions on internal carotid arteries in patients with post-stroke cerebral cysts.

Materials and methods: We analyzed data from 210 patients who had undergone an intervention (159 men and 51 women, aged 61 ± 2.7 years) with occluding lesions of the internal carotid artery and a history of an ischemic stroke. Depending on the size of a post-stroke lesion, patients were divided into 5 groups: patients from group 1 had a lesion of more than 5 cm in diameter, from group 2, from 2 to 5 cm, from group 3, ≤ 2 cm, patients from group 4 had a lacunar cysts and patients from group 5 had no focal lesions.

Results: A clear positive correlation between the size of a post-stroke cyst and the degree of hemodynamic abnormalities in internal carotid arteries was found. The most prominent asymmetry of blood flow in the middle cerebral artery (on average, 34.1%) was seen in patients from the group 1. Patients from the group 1 more often had low and critical brain tolerance to ischemia (42.9%). In patients with large post-stroke cysts (group 1) mean Barthell index was 69 ± 8.1 , and NIHSS score

8.2 ± 1.6 . In patients from other groups neurological deficiency was less pronounced: 80 ± 6.8 and 7.6 ± 1.9 in the group 2, 82 ± 5.7 and 4.1 ± 1.3 in the group 3, 94 ± 4.6 and 3.2 ± 1 in the groups 4 and 5. The differences between groups in the rates of postoperative complications were not statistically significant ($p > 0.5$). However, signs of hyperperfusion without any clinical manifestations were more often observed in patients from the group 1 (19%). Assessment of changes in neurological status at 1 year after the intervention, depending on the size of post-stroke lesions, showed that in patients with large cysts the regression of neurological deficiency was less obvious, than in other groups (NIHSS 7.5 ± 1.7 , Barthell index 76 ± 7.7). The best restoration of impaired neurological functions was seen in patients with small cysts (NIHSS 2.2 ± 0.7 , Barthell index 91 ± 3.4).

Conclusion: In patients with large and intermediate post-stroke cerebral cysts surgery is associated with a higher complication rate, and, first of all, of hyperperfusion syndrome. However, the risk of these complications is significantly smaller than the probability of repeated acute cerebrovascular accidents.

Key words: ischemic stroke, brachiocephalic arteries, carotid endarterectomy, post-stroke cysts.

Lar'kov Roman Nikolaevich – PhD, Head of Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

Kolesnikov Yuriy Yur'evich – Junior Research Fellow, Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

Sotnikov Pavel Gennad'evich – PhD, Leading Research Fellow, Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

Lazarev Ruslan Aleksandrovich – PhD, Research Fellow, Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

Zagarov Sergey Sergeevich – Junior Research Fellow, Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

✉ 12–179 Novozavodskaya ul., Khimki, Moskovskaya oblast', 141431, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 700 14 33. E-mail: szagarov@mail.ru

Kotov Aleksey Sergeevich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Pediatric Neurology¹

Litvinenko Marina Aleksandrovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kazakova Elena Konstantinovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов

Теленков А.А. • Кадыков А.С. • Вуйцик Н.Б. • Козлова А.В. • Кротенкова И.А.

Актуальность. В постинсультный период у больных часто развиваются артропатии суставов паретичных конечностей, что может привести к образованию контрактур, при которых из-за резкой болезненности в области суставов значительно ограничивается объем активных и пассивных движений. Это препятствует восстановлению двигательных функций; как следствие, резко снижается качество жизни пациентов.

Цель – изучить феноменологию постинсультного артропатического синдрома и структуру суставных нарушений при нем.

Материал и методы. У 148 больных с постинсультными гемипарезами проанализировали демографические показатели, характер, локализацию и размер инсульта, наличие или отсутствие сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии и сахарного диабета. Оценивали неврологический статус в целом и степень двигательных нарушений. Определяли патогенетический

подтип ишемического инсульта (дуплексное сканирование магистральных артерий головы, оценка гемореологических свойств крови, липидный профиль). Исследование суставов проводили с помощью методов ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

Результаты. Из 148 обследованных пациентов 118 были с постинсультными гемипарезами без поражения суставов и 30 с постинсультными гемипарезами, сопровождавшимися артропатиями. Преобладали пациенты пожилого возраста (60 лет и старше) – 75 больных (16 из них – с артропатией). У 120 обследованных диагностирован ишемический характер инсульта, у 28 – геморрагический. Среди общего количества больных наибольшую долю имел лакунарный подтип – в 29 (24%) наблюдениях, в группе больных с артропатиями – кардиоэмболический (8, 33%). Из 30 больных с артропатиями изолированная артропатия плечевого сустава наблюдалась у 26 пациентов, в комбинации

с артропатиями других суставов – у 2, изолированная артропатия лучезапястного сустава – еще у 2. Артропатии развивались в первые 2–3 недели после инсульта у 9 пациентов (в том числе артропатии плечевых суставов у 7). У остальных пациентов они развивались в течение первых 2 месяцев (но позднее 3-й недели).

Заключение. Постинсультные артропатии встречаются достаточно часто – в 20% случаев среди всех больных с постинсультными гемипарезами – и в основном у лиц пожилого и среднего возраста. Отмечено преобладание артропатий у больных с очагами в правом полушарии и с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта. Значительно чаще артропатии встречаются при грубом и выраженном парезе.

Ключевые слова: постинсультные артропатии, нарушения мозгового кровообращения (инсульт), синдром болевого плеча, синдром Стейнброекера.

Нарушения мозгового кровообращения – одна из наиболее частых причин инвалидизации и смертности населения [1]. Чаще всего вследствие инсульта возникают двигательные расстройства в виде гемипарезов различной степени выраженности. Кроме того, нередко развиваются различные трофические нарушения: артропатии суставов паретичных конечностей, мышечные атрофии, пролежни [2].

Артропатия с позиции невролога – это поражение суставов, обусловленное повреждением нервной системы. На практике врачи обычно сталкиваются с артропатиями, развившимися у пациентов после инсульта и у больных, страдающих сирингомиелией. Артропатия может привести к образованию контрактур, при которых из-за резкой болезненности в области суставов значительно ограничивается объем

активных и пассивных движений, что препятствует восстановлению двигательных функций, замедляя его темп и мешая проведению кинезотерапии [3]. Наиболее часто, у 20–40% больных с постинсультными парезами, в первые 4–5 недель после инсульта возникает «синдром болевого плеча». Как правило, его развитие связано с выхождением головки плеча из суставной впадины из-за растяжения суставной сумки под действием силы тяжести паретичной руки [4]. Однако в отдельных случаях механизм развития иной, и по своей клинической характеристике напоминает так называемый плечелопаточный периартрит (синдром «замороженного плеча») [5]. Почти у 15% больных с постинсультными гемипарезами наблюдаются артропатии и другой локализации: в основном поражаются суставы пальцев рук и лучезапястные суставы, реже – локтевой сустав, у некоторых больных артропатии



распространяются на суставы паретичной ноги. Иногда поражаются два сустава, как, например, при синдроме Стейнброекера («сочная кисть», рефлекторная невровазкулярная дистрофия кисти). Артропатии чаще всего развиваются в течение первых 8–10 недель после перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

Болевые синдромы, возникающие в постинсультный период, наиболее мучительны для пациентов. Они значительно ограничивают степень восстановления движений и бытовых навыков, замедляют темп реабилитации, препятствуют социальной и психической реадaptации [6].

Наряду с поражением суставов, проявляющимся заметной деформацией суставных поверхностей, ограничением подвижности в них и болями при движении, часто отмечаются выраженные изменения окружающих мягких тканей, кожи и костей. Постинсультные остеоартропатии с анатомической и рентгенологической точек зрения более всего напоминают деформирующий остеоартроз. Постинсультным парезам нередко сопутствуют изменения костной ткани паретичных конечностей в виде равномерного или пятнистого остеопороза, локализующегося в длинных трубчатых костях.

У 60% больных артропатии сочетаются с мышечными атрофиями паретичных конечностей (иногда атрофии могут встречаться и в отсутствие артропатий). Атрофии мышц развиваются в первые 2–3 месяца после инсульта и в дальнейшем, как правило, не прогрессируют [7].

В литературе постинсультные трофические изменения суставов и окружающих их тканей описываются под различными терминами: «рефлекторная симпатическая дистрофия», «синдром плечо – кисть», «регионарный болевой синдром» [8].

Цель настоящего исследования – изучить феноменологию постинсультного артропатического синдрома и структуру суставных нарушений при нем.

Материал и методы

В исследование были включены 148 больных с постинсультными гемипарезами, находившихся на лечении в 3-м неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 2013 по 2015 г. Анализировались демографические показатели (пол, возраст), характер, локализация и размер инсульта (по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга), наличие или отсутствие сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатии

Теленков Александр Анатольевич – врач невролог 3-го неврологического отделения¹
✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 557 57 73.
E-mail: alex-telenko@yandex.ru

Кадыков Альберт Серафимович – д-р мед. наук, профессор, руководитель 3-го неврологического отделения¹

Вуйчик Наталья Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ультразвуковой диагностики¹

Козлова Алла Валерьевна – врач лаборатории ультразвуковой диагностики¹

Кротенкова Ирина Андреевна – врач отделения лучевой диагностики¹

и сахарного диабета. Для характеристики степени двигательных нарушений и неврологического статуса в целом использовали шкалу НИИ неврологии РАМН [9]. Патогенетический подтип ишемического инсульта определяли путем дуплексного сканирования магистральных артерий головы, исследования гемореологических свойств крови, липидного профиля. При необходимости проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) интракраниальных артерий, эхокардиография. В качестве методов обследования суставов применяли УЗИ и компьютерную томографию. Статистический анализ проводился с помощью программы MS Excel и пакета программ Statistica 8.0.

Результаты

В зависимости от наличия поражения суставов пациенты были разделены на две группы: в первую вошли 118 больных с постинсультными гемипарезами без поражения суставов, во вторую – 30 пациентов, у которых постинсультные гемипарезы сопровождалась артропатиями. Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины – 104 (артропатии наблюдались у 21 из них) – и пациенты пожилого возраста (60 лет и старше) – 75 больных (16 из них – с артропатией).

Из 148 обследованных у 120 был диагностирован ишемический характер инсульта (из них 24 пациента с артропатиями), у 28 – геморрагический (6 больных с артропатиями). Что касается локализации инфарктов, среди общего количества больных наибольшая доля принадлежала лакунарному подтипу, а в группе больных с артропатиями – кардиоэмболическому: в 24 (n=29) и 33% (n=8) наблюдений соответственно. У 63 (43%) из общего числа обследованных больных была диагностирована сопутствующая хроническая цереброваскулярная патология – дисциркуляторная энцефалопатия. Среди пациентов с артропатиями данный показатель составил 20% (n=6). Сахарный диабет 2-го типа выявлен у 20 (14%) пациентов из всех обследованных и у 5 (17%) больных с артропатиями.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, у пациентов с ишемическим инсультом выявлено значительное преобладание полушарных инфарктов по сравнению с инфарктами в стволе и мозжечке, причем независимо от наличия или отсутствия артропатии (табл. 1). Так, локализация инфаркта в правом полушарии головного мозга отмечена у 50 (42%) из 120 больных с постинсультными гемипарезами и у 15 (63%) из

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация



Таблица 1. Локализация и размеры полушарных инфарктов у обследованных пациентов с ишемическим инсультом, n (%)

Характеристика	Пациенты с постинсультными гемипарезами (n = 120)	Пациенты с артропатиями (n = 24)
Локализация полушарных инфарктов:		
правосторонние	50 (42)	15 (63)
левосторонние	55 (46)	8 (33)
преимущественно корковые	15 (13)	2 (8)
корково-подкорковые	45 (38)	8 (33)
глубинные	45 (38)	13 (54)
Размеры полушарного инфаркта:		
большой	28 (23)	5 (21)
средний	44 (37)	14 (58)
малый	33 (27,5)	4 (17)
Инфаркты ствола и мозжечка	15 (13)	1 (4)

Таблица 2. Двигательные и чувствительные расстройства у больных с постинсультными гемипарезами, n (%)

Признак	Пациенты с постинсультными гемипарезами (n = 148)	Пациенты с артропатиями (n = 30)
Выраженность пареза руки		
грубый и выраженный парез	55 (37)	20 (67)
парез умеренной и легкой степени	93 (63)	10 (33)
Нарушение тонуса в руке		
грубая спастичность	42 (28)	10 (33)
умеренная и легкая спастичность	66 (45)	13 (43)
гипотония или нарушений нет	40 (27)	7 (23)

24 больных с артропатиями; в левом полушарии очаги располагались у 55 (46%) и у 8 (33%) пациентов соответственно. Среди полушарных инсультов у больных без артропатий чаще встречались корково-подкорковые и глубинные инфаркты, в группе больных с артропатиями – глубинные. При оценке размеров полушарного инфаркта оказалось, что в обеих группах преобладали средние размеры очага – у 44 и 14 пациентов соответственно.

При изучении неврологического дефицита, учитывая значительное преобладание количества постинсультных артропатий в суставах руки, особый акцент был сделан на оценке двигательных и чувствительных нарушений верхней конечности (табл. 2). Артропатии в основном возникали у больных с грубыми и выраженными парезами. Состояние связочного аппарата не оказывало существенного влияния на развитие артропатий. При оценке чувствительной сферы выявлено: снижение глубокой чувствительности имело место у 41 пациента из общего числа больных и у 4 пациентов с артропатиями, что составило 28 и 13% соответственно. У некоторых пациентов оценка чувствительности была затруднена из-за наличия афазии.

В ходе исследования была проанализирована распространенность артропатий и их структура. Из 30 больных с артропатиями изолированная артропатия плечевого сустава наблюдалась у 26 пациентов, в комбинации с артропатиями других суставов – у 2, изолированная артропатия лучезапястного сустава – еще у 2. Артропатия плечевого сустава, связанная с выходом головки плечевой кости, диагностирована у 23 пациентов, артропатия плечевого сустава по типу синдрома «замороженного плеча» – у 5.

Артропатии развивались в первые 2–3 недели после инсульта у 9 больных (в том числе артропатии плечевых суставов – у 7 пациентов). У остальных пациентов они развивались в течение первых 2 месяцев (но позднее 3-й недели). Для более детального изучения изменений, возникающих при формировании артропатии сустава, выполнялись дополнительные исследования: компьютерная томография и УЗИ пораженного сустава. Подобные исследования проводились и у пациентов в группе без артропатии. При компьютерной томографии пораженного сустава визуализировался целый комплекс структурных изменений. Так, у пациентов с артропатией плечевого сустава обнаружены: очаговый остеопороз головки плечевой кости, остеопороз (снижение показателей плотности) плечевой кости и лопатки, расширение полости плечевого сустава (за счет смещения головки плечевой кости каудально), асимметрия мышц плечевого пояса (односторонняя гипотрофия мышц), жидкость в полости сустава, фрагментарное обызвествление связочного аппарата плечевого сустава (табл. 3).

Практически у всех пациентов с артропатиями отмечались расширение полости сустава (n = 27), асимметрия мышц плечевого пояса за счет односторонней гипотрофии (n = 27), а также



наличие жидкости в полости сустава ($n = 25$). У пациентов без артропатии плечевого сустава при наличии гемипареза вышеописанные изменения также встречались достаточно часто, однако отличительной особенностью была их изолированность, то есть наличие у пациента лишь одного признака из перечисленных. У больных с артропатиями плечевого сустава, напротив, данные патологические изменения присутствовали в комплексе – у каждого из пациентов определялись практически все признаки.

У пациентов с артропатией лучезапястного сустава и суставов кисти регистрировали асимметрию показателей плотности дистальных отделов костей предплечья и костей запястья (признаки остеопороза, 80%), асимметрию мышц кисти (односторонняя гипотрофия мышц, 75%), а также наличие жидкости в полости лучезапястного сустава (40%). Данные признаки присутствовали у пациентов в комплексе.

При проведении УЗИ пораженного плечевого сустава были выявлены следующие признаки: расширение полости плечевого сустава (смещение головки плечевой кости вниз, утолщение суставной капсулы) в 96% наблюдений, тендинит сухожилия надостной мышцы (структура мышцы гипоехогенна, неоднородна, дифференцировка на волокна не выражена) – 52%, синовит плечелопаточного сустава – 45%, расширение суставной щели акромиально-ключичного сочленения – 92%, артроз акромиально-ключичного сочленения (утолщение акромиально-ключичной связки, ее гипоехогенность) – 85%. Названные проявления у пациентов с артропатией встречались практически всегда в комплексе, в группе больных без артропатий – чаще изолированно.

По данным УЗИ у всех пациентов с артропатиями лучезапястного сустава и суставов кисти выявлены признаки теносиновита сгибателей пальцев кисти, а также синовит пястно-фаланговых суставов кисти. В группе пациентов без артропатий данные изменения не определялись.

Обсуждение

Механизмы развития постинсультных артропатий остаются неясными. Одним из возможных механизмов развития артропатии плечевого сустава считается перерастяжение суставной сумки, наступающее под действием силы тяжести паретичной конечности и паралича мышцы, что приводит к постепенному выходу головки плечевой кости [3]. Для этого варианта артропатии плечевого сустава характерно относительно раннее развитие – в первые 2–3 недели после нарушения мозгового

Таблица 3. Структурные изменения пораженного плечевого сустава, выявленные при компьютерной томографии, n (%)

Признак	Пациенты с артропатией плечевого сустава ($n = 28$)	Пациенты без артропатии плечевого сустава ($n = 118$)
Очаговый остеопороз головки плечевой кости	22 (79)	58 (49)
Снижение показателей плотности плечевой кости и лопатки (остеопороз)	19 (68)	51 (43)
Расширение полости плечевого сустава (за счет смещения головки плечевой кости каудально)	27 (96)	101 (86)
Асимметрия мышц плечевого пояса (односторонняя гипотрофия мышц)	27 (96)	89 (75)
Жидкость в полости сустава	25 (89)	0
Фрагментарное обызвествление связочного аппарата плечевого сустава	14 (50)	35 (30)

кровообращения. Однако в значительной части случаев постинсультных артропатий плечевого сустава не наблюдается перерастяжения суставной сумки, и симптоматика близка к одному из вариантов «рефлекторной симпатической дистрофии» – так называемому синдрому Стейнброекера (синдрому «плечо – кисть»). Этот синдром характеризуется болью и ограничением подвижности в плечевом суставе с последующим присоединением вегетативно-трофических нарушений в области кисти и лучезапястного сустава [9, 10]. Обычно он развивается постепенно. Вначале возникают боли в области надплечья, кисти и плечевого сустава. Боль чаще всего имеет ноющий, ломящий характер, плохо купируется анальгетиками [11, 12]. В дальнейшем присоединяется болезненное ограничение объема движений в плечевом суставе [13]. Особенно болезненно отведение руки в сторону и ее внутренняя ротация. В дальнейшем присоединяется поражение кисти (боль и отек). Заболевание возникает в течение 1–3 месяцев после инсульта, развивается чаще всего в три стадии, приводя к образованию необратимой контрактуры. Нарастают мышечные атрофии, отмечается снижение температуры кожи кисти. Дистрофические изменения затрагивают мышечный, костный и связочный аппарат. Развивается диффузный остеопороз костей кисти (костная дистрофия Зудека), элементы остеосклероза.

Второй по частоте локализацией являются постинсультные артропатии лучезапястного



сустава и пальцев паретичной кисти. При артропатиях часто поражаются не только суставы, но и окружающие их кожа и ткани. Кожа истончена, сухая, блестящая, шелушится. Подкожная клетчатка утолщена, иногда появляются подушкообразные отеки на тыльной и ладонной поверхности кисти – «синдром отежной кисти». Артропатия лучезапястного сустава развивается через 1–3 месяца после инсульта. Первыми признаками, которые должны насторожить врача, являются припухлость в области сустава и легкая болезненность при пассивном движении в нем или при легком надавливании.

Несмотря на значительную частоту развития постинсультных артропатий (в нашем исследовании – 20% случаев), исследователи им уделяют недостаточное внимание. Согласно полученным нами данным, их развитие, по-видимому, связано с недостаточностью вегетативно-трофической иннервации, наступившей в результате инсульта. На это указывает преобладание постинсультных артропатий у лиц пожилого возраста (с возрастом у многих людей и без инфаркта наблюдаются те или иные трофические изменения кожи и суставов), а также у больных с поражением правого полушария, которому в литературе отводится большая роль в осуществлении вегетативной и трофической иннервации [2]. Интересно, что и другой постинсультный син-

дром, сопровождающийся болью в паретичных конечностях, – центральный болевой синдром, возникающий при очагах в таламусе или в окололатеральных структурах, – также порой наблюдается при поражении правого полушария [14].

Выводы

1. Постинсультные артропатии встречаются достаточно часто – в 20% случаев среди всех больных с постинсультными гемипарезами – и преобладают у лиц пожилого и среднего возраста.
2. Чаще артропатии развиваются у больных с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта, что можно объяснить внезапностью его развития и определенной неподготовленностью коллатерального кровообращения.
3. Артропатии преобладают у больных с очагами в правом полушарии. Этот факт, отмечаемый многими исследователями, можно объяснить большей ролью в осуществлении вегетативной и трофической функции структур правого полушария.
4. Значительно чаще артропатии встречаются при грубом и выраженном парезе руки. Степень спастичности, чувствительные нарушения не влияют на частоту развития артропатии. ©

Литература

1. Суслина ЗА, Пирадов МА, ред. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с.
2. Кадыков АС. Трофические изменения суставов парализованных конечностей у больных, перенесших инсульт. Клиническая медицина. 1973;(9):65–8.
3. Столярова ЛГ, Ткачева ГР. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М.: Медгиз; 1978. 216 с.
4. Culham EG, Noce RR, Bagg SD. Shoulder complex position and glenohumeral subluxation in hemiplegia. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76(9):857–64.
5. Chironna RL, Hecht JS. Subscapularis motor point block for the painful hemiplegic shoulder. Arch Phys Med Rehabil. 1990;71(6):428–9.
6. Кадыков АС. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош; 2003. 176 с.
7. Столярова ЛГ, Кадыков АС, Ткачева ГС. Система оценок двигательных функций у больных с постинсультным гемипарезом. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1982;82(9):15–8.
8. Новиков НВ, Яхно НН. Синдром рефлекторной симпатической дистрофии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1994;94(5):103–7.
9. Никифоров АС, Мендель ОИ. Болевой синдром в плечелопаточной области: современные подходы к диагностике и лечению. Русский медицинский журнал. 2008;16(12):1700–5.
10. Широков ВА. Боль в плече. Патогенез. Диагностика. Лечение. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 240 с.
11. Яхно НН, ред. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. М.: ИМА-пресс; 2011. 72 с.
12. Вейн АМ, Авруцкий МЯ. Боль и обезболивание. М.: Медицина; 1997. 280 с.
13. Меньшикова ИВ, Сергиенко СА, Пак ЮВ, Морозов СП, Виноградова ЕВ. Боль в области коленного и плечевого суставов (алгоритмы дифференциальной диагностики). М.: Медпрактика; 2007. 140 с.
14. Сашина МБ, Кадыков АС, Черникова ЛА. Постинсультные болевые синдромы. Атмосфера. Нервные болезни. 2004;(3):25–7.

References

1. Suslina ZA, Piradov MA, editors. Insult: diagnostics, treatment, prevention. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 288 p. (in Russian).
2. Kadykov AS. Troficheskie izmeneniya sustavov paralizovannykh konechnostey u bol'nykh, perenessikh insult [Trophic abnormalities in joints of paretic limbs in post-stroke patients]. Klinicheskaya meditsina. 1973;(9):65–8 (in Russian).
3. Stolyarova LG, Tkacheva GR. Reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'tnymi dvigatel'nyimi



rasstroystvami [Rehabilitation of patients with post-stroke motor dysfunction]. Moscow: Medgiz; 1978. 216 p. (in Russian).

4. Culham EG, Noce RR, Bagg SD. Shoulder complex position and glenohumeral subluxation in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(9):857–64.

5. Chironna RL, Hecht JS. Subscapularis motor point block for the painful hemiplegic shoulder. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71(6):428–9.

6. Kadykov AS. Reabilitatsiya posle insul'ta [The post-stroke rehabilitation]. Moscow: Miklosh; 2003. 176 p. (in Russian).

7. Stolyarova LG, Kadykov AS, Tkacheva GS. Sistema otsenok dvigatel'nykh funktsiy u bol'nykh s postinsul'tnym gemiparezom [A system for assessment of motor functions in patients with a post-stroke hemiparesis]. *Zhurnal neurologii*

i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1982;82(9):15–8 (in Russian).

8. Novikov NV, Yakhno NN. Sindrom reflektornoy simpaticeskoy distrofii [A syndrome of reflexory sympatic dystrophy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1994;94(5):103–7 (in Russian).

9. Nikiforov AS, Mendel' OI. Bolevoy sindrom v plechelopatochnoy oblasti: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Humeroscapular pain syndrome: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Russian Medical Journal.* 2008;16(12):1700–5 (in Russian).

10. Shirokov VA. Bol' v pleche. Patogenez. Diagnostika. Lechenie [Painful shoulder. Pathophysiology. Diagnostics. Treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 240 p. (in Russian).

11. Yakhno NN, editor. Bolevoy sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie [Pain syndrome: pathophysiology, clinical manifestation and treatment]. Moscow: IMA-press; 2011. 72 p. (in Russian).

12. Veyn AM, Avrutskiy MYa. Bol' i obezbolivanie [Pain and analgesia]. Moscow: Meditsina; 1997. 280 p. (in Russian).

13. Men'shikova IV, Sergienko SA, Pak YuV, Morozov SP, Vinogradova EV. Bol' v oblasti kolennogo i plechevogo sustavov (algoritmy differentsial'noy diagnostiki) [Knee and shoulder joint pain (algorithms of differential diagnosis)]. Moscow: Medpraktika; 2007. 140 p. (in Russian).

14. Sashina MB, Kadykov AS, Chernikova LA. Postinsul'tnye boleвыe sindromы [Post-stroke pain syndromes]. *Atmosphere. Nerve Diseases.* 2004;(3):25–7 (in Russian).

Post-stroke arthropathies: phenomenology and structural joint abnormalities

Telenkov A.A. • Kadykov A.S. • Vuytsik N.B. • Kozlova A.V. • Krotenkova I.A.

Background: In the post-stroke period, arthropathies of paretic limbs are frequently seen. They may lead to formation of contractures, with significant limitation of active and passive movements due to severe pain in affected joints. This can hinder restoration of motor functions and consequently lead to a dramatic deterioration of quality of life.

Aim: To study phenomenology of a post-stroke arthropathic syndrome and specific types of joint abnormalities.

Materials and methods: The study included 148 patients with post-stroke hemiparesis. In all patients we analyzed demographic characteristics, stroke type, localization and size, absence or presence of concurrent circulatory encephalopathy and diabetes mellitus. A full neurologic examination was done with assessment of a degree of motor dysfunction. Pathogenetic subtypes of ischemic strokes were determined by means of duplex scanning of major head arteries, assessment of blood rheology and lipid profile. Assessment of joints was done by ultrasound examination and computer tomography.

Results: One hundred and eighteen of 148 patients had post-stroke hemiparesis without joint abnormalities, whereas 30 patients had post-stroke hemiparesis with associated arthropathies. Most patients were elderly (≥ 60 years, 75 patients), 16 of them having

arthropathies. One hundred and twenty of patients had ischemic strokes, 28 patients had hemorrhagic strokes. A lacunar subtype of stroke was the most prevalent among all patients (29 of patients, or 24%), whereas among those with arthropathies, the most prevalent type of stroke was cardioembolic (8 of patients, 33%). From 30 patients with arthropathies, isolated shoulder arthropathy was seen in 26, in combination with other arthropathies, in 2; isolated wrist arthropathy was seen in 2 patients. Arthropathies manifested within the first two to three weeks after a stroke in 9 patients (including shoulder arthropathies in 7 of them). In all other patients, arthropathies manifested within the first two months (after 3 weeks).

Conclusion: Post-stroke arthropathies are quite common and affect 20% of all patients with post-stroke hemiparesis, mainly in the elderly and in the middle-aged patients. Arthropathies were more prevalent in patients with right hemispheric lesions and with a cardioembolic subtype of stroke. In patients with severe and advanced paresis, arthropathies were seen significantly more often.

Key words: arthropathy after stroke, cerebrovascular accident (stroke), shoulder pain syndrome, Steinbrocker syndrome.

Telenkov Aleksandr Anatol'evich – Neurologist, III Neurological Department¹
✉ 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 557 57 73.
E-mail: alex-telenko@yandex.ru

Kadykov Al'bert Serafimovich – MD, PhD, Professor; Head of III Neurological Department¹

Vuytsik Natal'ya Borisovna – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Ultrasound Diagnostics¹

Kozlova Alla Valer'evna – Doctor, Laboratory of Ultrasound Diagnostics¹

Krotenkova Irina Andreevna – Doctor, Department of Radiation Diagnostics¹

¹ Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russian Federation



Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации

Белова Ю.А. • Чуксина Ю.Ю. • Шевелев С.В. • Яздовский В.В. • Котов С.В.

Белова Юлианна Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. неврологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 573 03 25.

E-mail: juliannabelova@mail.ru

Чуксина Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии и тканевого типирования¹

Шевелев Сергей Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии и тканевого типирования¹

Яздовский Виктор Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии и тканевого типирования¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Ранняя диагностика инсульта, лечение и реабилитация больных отнесены к приоритетным направлениям государственной политики в области здравоохранения. В качестве стратегии защиты нейронов зоны «ишемической полутени» используется фармакологическая интервенция.

Цель – оценить у больных с ишемическим инсультом динамику их функционального состояния и уровня циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) при назначении цитиколина.

Материал и методы. Обследованы 11 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (из них 9 мужчин и 2 женщины, средний возраст – $58,4 \pm 9,2$ года). Пациенты 1-й группы ($n=7$) получали препарат цитиколин в дозе 2000 мг/сут в течение 14 дней, пациентам 2-й группы ($n=4$) проводилась базисная терапия. Двое здоровых добровольцев составили контрольную группу. С помощью метода многоцветной лазерной проточной цитометрии и набора моноклональных антител был изучен фенотип циркулирующих ЭКП. Оценка тяжести инсульта и функционального состояния пациентов проводилась по шкалам NIHSS, Рэнкина и индексу мобильности Ривермид.

Результаты. У больных с ишемическим инсультом отмечено снижение содержания ранних ЭКП по сравнению со здоровыми лицами. Через 7 суток лечения у пациентов 1-й группы зарегистрировано значительное повышение количества циркулирующих ЭКП, экспрессирующих VEGFR2⁺, – до $25,5 \pm 20,9\%$, а также увеличение числа ранних ЭКП (CD117⁺/CD133⁺) – до $18,8 \pm 14,6\%$ – по сравнению с исходным уровнем ($21,9 \pm 19,2$ и $9,4 \pm 5,4\%$ соответственно) и по сравнению с пациентами 2-й группы ($8,1 \pm 2,7$ и $5,5 \pm 3,4\%$ соответственно). В 1-й группе оценка тяжести инсульта и функционального состояния исходно и на 7-е сутки составляла по шкале NIHSS $5,8 \pm 4,9$ и $3,5 \pm 0,7$ балла, по шкале Рэнкина $2,7 \pm 1,3$ и $2,3 \pm 0,5$ балла, индекс мобильности Ривермид $8,8 \pm 4,9$ и $9,4 \pm 4,8$ соответственно; во 2-й группе – $4,5 \pm 2,3$ и $3,3 \pm 0,5$; $2,5 \pm 0,6$ и $2,5 \pm 0,4$; $12,5 \pm 1,3$ и $12,7 \pm 0,7$ соответственно.

Заключение. Терапия цитиколином в остром периоде ишемического инсульта способствовала повышению содержания ранних предшественников ЭКП почти вдвое. Отмечены снижение уровня неврологического дефицита и улучшение функционального состояния пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндотелиальные клетки, васкулогенез, неоваскулогенез.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Церебральный инсульт представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему вследствие высокой летальности, значительной инвалидизации и социальной дезадаптации перенесших его пациентов [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди причин смерти взрослого населения планеты инсульт занимает третье место – после кардиологических и онкологических заболеваний. Заболеваемость инсультом в индустриальных странах составляет 2,5 случая на 1000 населения в год, в отдельных регионах Российской Федерации этот показатель фиксируют на уровне 7,1 на 1000 населения в год [3]. Особенно высок риск возникновения инсульта у пациентов, достигших 55-летнего возраста. В течение первого месяца после развития ишемического инсульта смертность от него может колебаться от 8 до 20% [4, 5]. Степень, характер и длительность восстановления функций, утраченных вследствие инсульта, переменны. Наиболее существенное улучшение в состоянии больного отмечается в первые 6 месяцев, в ряде случаев положительная динамика может наблюдаться в течение года. Ранняя диагностика инсульта, лечение и реабилитация больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, отнесены к приоритетным направлениям государственной политики в области здравоохранения [3].

Теоретические аспекты развития ишемического каскада при инсульте подробно представлены в научной литературе [6, 7]. При критическом снижении кровотока нервные клетки погибают в течение 5–6 минут. В первые часы после развития ишемического инсульта в пораженной области мозга присутствуют нейроны с разной степенью структурно-функциональных изменений, выраженность которых снижается по направлению от ядра инфаркта к периферическим зонам «ишемической полутени». Закономерности процессов распространения структурно-функциональных изменений внутри зоны пенумбры определяют окончательный размер инфаркта мозга на 3–5-е сутки заболевания.

Генеральным направлением терапии при ишемическом инсульте считается реперфузия. Спектр технологий, используемых при этой стратегии, постоянно расширяется. По мере накопления знаний о развитии церебральной ишемии стало понятно, что этот процесс динамичен. Однако провести точное разграничение временных периодов невозможно, поскольку у каждого пациента снижение мозгового кровотока, предшествующее цереброваскулярной катастрофе,

занимает длительный период времени. Это подтверждает целесообразность применения методов реперфузии на разных этапах. Так, ряд исследователей выявили существенное улучшение речевых функций у пациентов, перенесших инсульт, при использовании различных реперфузионных технологий не только в остром, но и в восстановительном периоде [8, 9]. Мы также наблюдали положительное влияние реваскуляризации на восстановление двигательной функции после инсульта [10].

Еще одно весьма привлекательное направление в лечении больных с инсультом – нейропротекция, защита нейронов зоны «ишемической полутени». Предположительно, останавливать патологическую цепь нейрохимических реакций, а следовательно, осуществлять нейропротекцию способны препараты с антиоксидантными свойствами – средства, уменьшающие активность возбуждающих медиаторов, блокаторы кальциевых каналов, биологически активные полипептиды и аминокислоты. Применение нейропротекторов на практике, как и тромболизиса, ограничено «терапевтическим окном». Одним из немногих результативных исследований нейропротекторов на догоспитальном этапе у больных с инсультом является FAST-MAG (Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium), в котором изучали применение сульфата магния [11].

Эффективным препаратом для защиты мозга оказался естественный метаболит синтеза фосфатидил холина цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин), проявивший нейропротективное действие как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [12, 13]. Цитиколин участвует в биосинтезе фосфолипидов клеточных мембран, повреждение которых при ишемии мозга приводит к высвобождению жирных кислот и образованию свободных радикалов, восстанавливает активность митохондриальной аденозинтрифосфатазы и мембранной Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы, ингибирует активацию фосфолипазы A2, а также ускоряет резорбцию отека мозга, действуя таким образом на нескольких уровнях ишемического каскада [14, 15, 16].

Основные механизмы нейропротективного действия цитиколина хорошо известны. Тем не менее появляются публикации, описывающие новые пути влияния этого вещества на восстановление пораженных функций. Интересны данные о воздействии цитиколина на уровень эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) – циркулирующих кроветворных клеток, способных дифференцироваться в зрелые эндотелиальные



клетки и тем самым влиять на восстановление капиллярного и артериального кровотока в зонах ишемии. ЭКП представляют собой популяцию прогениторных клеток, выделяемых из крови и костного мозга. Они экспрессируют поверхностные маркеры, специфичные как для незрелых гемопоэтических клеток, так и для эндотелия (рис. 1) [17]. При этом маркер CD34 характерен для всех стволовых клеток крови, CD133 – для эндотелиальных клеток и роста эндотелия сосудов. Обнаруживается также VEGFR-2 – рецептор фактора роста эндотелия. Все еще неизвестно, какая из популяций прогениторных клеток вносит основной вклад в развитие лечебного эффекта при терапевтическом ангиогенезе. ЭКП способствуют высвобождению ростовых факторов нейронов, что активизирует нейрогенез. Увеличение ЭКП в крови после ишемического инсульта ассоциируется с хорошим функциональным исходом, ограничением размера инфаркта мозга и регрессом неврологических нарушений. Исследования показали, что применение цитиколина у больных с ишемическим инсультом сопровождается ростом количества ЭКП и повышением уровня восстановления [18, 19].

В последние годы особое внимание уделяется использованию цитиколина в острейшем периоде ишемического инсульта в сочетании с различными методами реперфузии – системной тромболитической терапией, внутриартериальным тромболитизисом и тромбэмболектомией, поскольку предварительные результаты выявили улучшение функционального исхода при такой стратегии [20, 21, 22].

Целью работы было оценить динамику функционального состояния и уровня циркулирующих ЭКП у больных с ишемическим инсультом при назначении цитиколина.

Материал и методы

Обследованы 11 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: 9 мужчин и 2 женщины в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст составил $58,4 \pm 9,2$ года). С помощью метода многоцветной лазерной проточной цитометрии и набора моноклональных антител (проточный цитофлуориметр FACSCalibur компании Becton Dickinson и набор моноклональных антител к антигенным детерминантам CD45, CD34, CD117, CD133, CD309 компаний Becton Dickinson и Miltenyi Biotec) был изучен фенотип циркулирующих ЭКП. Исследование проводилось на образцах периферической крови. Клетки CD34⁺ выделялись при анализе не менее

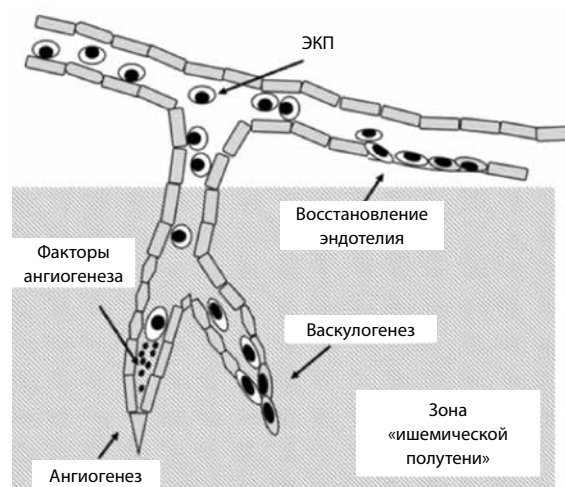


Рис. 1. Схематическое представление потенциальной функции эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в восстановлении эндотелия, ангиогенезе и васкулогенезе (Источник [17])

2 млн событий, оценка экспрессии маркеров ранних ЭКП (CD117⁺/CD133⁺) и клеток, позитивных по рецептору фактора роста эндотелия сосудов (CD117⁺/VEGFR-2⁺), проводилась в пределах гейта CD34⁺ клеток. Тяжесть инсульта и функциональное состояние оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья), по шкале Рэнкина, индексу мобильности Ривермид. Пациенты 1-й группы (n=7) получали внутривенные введения цитиколина в дозе 2000 мг/сут, пациенты 2-й группы (n=4) – базисную терапию ишемического инсульта. Контрольную группу составили 2 здоровых волонтера.

Результаты

У пациентов с ишемическим инсультом до лечения наблюдалось снижение содержания ранних ЭКП по сравнению со здоровыми донорами:

Таблица 1. Содержание эндотелиальных клеток-предшественников у больных с ишемическим инсультом до лечения по сравнению со здоровыми донорами, %

Фенотип ЭКП	Пациенты с инсультом (n = 11)	Контроль (n = 2)
CD117 ⁺ /CD309 ⁺ (CD117 ⁺ /VEGFR-2 ⁺)	17,9 ± 16,4	23,7
CD117 ⁺ /CD309 ⁺	13,8 ± 20,6	
CD117 ⁺ /CD133 ⁺	7,1 ± 5,4	16,6
CD117 ⁺ /CD133 ⁺	19,6 ± 16,9	

ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

**Таблица 2.** Содержание эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от вида проводимой терапии, %

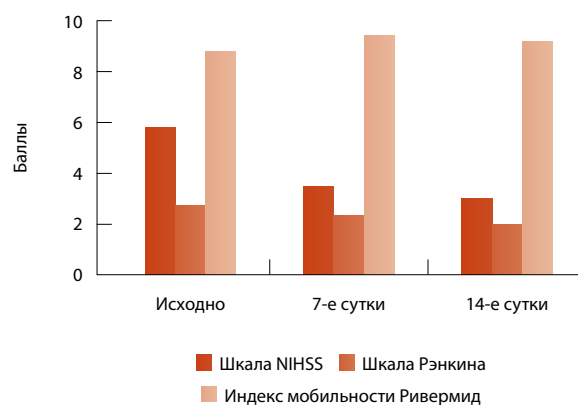
Фенотип ЭКП	Группа 1 (n=7)			Группа 2 (n=4)		
	исходно	7-е сутки	14-е сутки	исходно	7-е сутки	14-е сутки
CD117 ⁺ /CD309 ⁺ (CD117 ⁺ /VEGFR-2 ⁺)	21,9±19,2	25,5±20,9	12,3±15,1	10,9±7,1	8,1±2,7	9,1±5,6
CD117 ⁺ /CD309 ⁺	19,3±24,7	22,5±29,8	28,6±22,6	4,2±2,7	4,7±6,9	4,9±4,8
CD117 ⁺ /CD133 ⁺	9,4±5,4	18,8±14,6	9,5±9,4	3,3±1,9	5,5±3,4	4,9±1,1
CD117 ⁺ /CD133 ⁺	23,7±16,4	25,1±24,5	43,2±14,6	12,3±17,5	11,3±10,6	10,9±9

ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

относительное количество CD117⁺/CD133⁺ составило 7,1±5,4% против 16,6% и CD117⁺/CD309⁺ – 17,9±16,4% против 23,7% соответственно (табл. 1). Через 7 суток после назначения цитиколина у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное увеличение содержания циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток, экспрессирующих VEGFR-2⁺, а также ранних ЭКП (CD117⁺/CD133⁺) по сравнению с исходным уровнем и уровнем ЭКП у пациентов 2-й группы (табл. 2). На 14-е сутки наблюдения отмечена дальнейшая тенденция увеличения количества исследуемых фенотипов ЭКП в 1-й группе. Во 2-й группе содержание циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток, в том числе и самых ранних (CD117⁺/CD133⁺ и CD117⁺/CD309⁺), по отношению к исходному уровню не изменилось.

Исходно у обследованных больных 1-й группы тяжесть состояния по шкале NIHSS составляла 5,8±4,9 балла, оценка по шкале Рэнкина – 2,7±1,3 балла, индекс мобильности Ривермид – 8,8±4,9. На 7-е сутки лечения препаратом цитиколин неврологический дефицит, оцененный по шкале NIHSS, уменьшился до 3,5±0,7 балла, функциональный статус по шкале Рэнкина был оценен в 2,3±0,5 балла, двигательные возможности согласно индексу мобильности Ривермид – 9,4±4,8. На 14-е сутки существенной динамики в функциональном состоянии не отмечено (рис. 2). У пациентов 2-й группы до лечения тяжесть состояния по шкале NIHSS составляла 4,5±2,3 балла, оценка по шкале Рэнкина – 2,5±0,6 балла, индекс мобильности Ривермид – 12,5±1,3. На 7-е сутки наблюдения зарегистрирована положительная динамика в неврологическом статусе (шкала NIHSS), однако менее выраженная по сравнению с пациентами

**Рис. 2.** Динамика в неврологическом статусе и функциональном состоянии пациентов с ишемическим инсультом, получавших цитиколин дополнительно к базисной терапии (n = 7)

1-й группы, что приводило к большей функциональной зависимости (шкала Рэнкина, индекс мобильности Ривермид) у больных, получавших только базисную терапию.

Выводы

1. У больных в остром периоде ишемического инсульта отмечено уменьшение количества ЭКП. Это может указывать на дисфункцию эндотелия при этом критическом состоянии, а также отражать недостаточность репарации эндотелия и замедление процессов васкулогенеза.
2. Терапия цитиколином в дозе 2000 мг/сут способствовала повышению содержания ранних ЭКП почти вдвое, что, предположительно, свидетельствует об увеличении активности процессов ангиогенеза и васкулогенеза.
3. Отмечен параллелизм между увеличением концентрации ЭКП и улучшением функционального состояния у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. ©



Литература

- Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M, Fisher M, Brainin M, Buchan AM, Lo EH, Skolnick BE, Furie KL, Hankey GJ, Kivipelto M, Morris J, Rothwell PM, Sacco RL, Smith SC Jr, Wang Y, Bryer A, Ford GA, Iadecola C, Martins SC, Saver J, Skvortsova V, Bayley M, Bednar MM, Duncan P, Enney L, Finklestein S, Jones TA, Kalra L, Kleim J, Nitkin R, Teasell R, Weiller C, Desai B, Goldberg MP, Heiss WD, Saaremaa O, Schwamm LH, Shinohara Y, Trivedi B, Wahlgren N, Wong LK, Hakim A, Norrving B, Prudhomme S, Bornstein NM, Davis SM, Goldstein LB, Leys D, Tuomilehto J. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010;41(6):1084–99.
- Стулин ИД, Мусин РС, Белоусов ЮБ. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. Качественная клиническая практика. 2003;(4):100–18.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Киликовский ВВ, Айриян НЮ. Эпидемиология инсульта в России. Материалы 1-го Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2003;103(59):114.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
- Козьяйкин ВВ, Котов СВ, Исакова ЕВ, Кель НВ, Белова ЮА. Распространенность артериальной гипертонии как одного из ведущих факторов риска развития инсульта в Московской области на примере малого городского поселения. Альманах клинической медицины. 2013;29:45–51.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001. 328 с.
- Liebeskind DS. Imaging the future of stroke: I. Ischemia. *Ann Neurol*. 2009;66(5):574–90.
- Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, Heidler-Gary J, Gottesman R, Barker PB, Aldrich E, Llinas R, Wityk R, Chaudhry P. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *J Neurosci*. 2006;26(31):8069–73.
- Ochfeld E, Newhart M, Molitoris J, Leigh R, Cloutman L, Davis C, Crinion J, Hillis AE. Ischemia in Broca area is associated with Broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41(2):325–30.
- Козлова ИА, Попов ВА, Ларьков ПН, Есян АВ, Котов СВ, Казанчян ПО. Результаты хирургического лечения атеросклеротических стенозирующих поражений внутренних сонных артерий у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(4):4–9.
- Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke*. 2004;35(5):e106–8.
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23.
- Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–7.
- Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl):S36–9.
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011;52 Suppl 2:S1–S62.
- Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Vallejo-Cremades MT, Alvarez-Grech J, Expósito-Alcaide M, Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–7.
- Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492–9.
- Sobrinho T, Hurtado O, Moro MA, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Brea D, Moldes O, Blanco M, Arenillas JF, Leira R, Dávalos A, Lizasoain I, Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007;38(10):2759–64.
- Sobrinho T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D, Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M, Leira R, Castillo J. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–7.
- Hurtado O, Lizasoain I, Moro MÁ. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl):S33–5.
- Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395–414.
- Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1764–9.

References

- Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M, Fisher M, Brainin M, Buchan AM, Lo EH, Skolnick BE, Furie KL, Hankey GJ, Kivipelto M, Morris J, Rothwell PM, Sacco RL, Smith SC Jr, Wang Y, Bryer A, Ford GA, Iadecola C, Martins SC, Saver J, Skvortsova V, Bayley M, Bednar MM, Duncan P, Enney L, Finklestein S, Jones TA, Kalra L, Kleim J, Nitkin R, Teasell R, Weiller C, Desai B, Goldberg MP, Heiss WD, Saaremaa O, Schwamm LH, Shinohara Y, Trivedi B, Wahlgren N, Wong LK, Hakim A, Norrving B, Prudhomme S, Bornstein NM, Davis SM, Goldstein LB, Leys D, Tuomilehto J. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Stroke*. 2010;41(6):1084–99.
- Stulin ID, Musin RS, Belousov YuB. Insult's tochki zreniya dokazatel'noy meditsiny [Stroke in terms of evidence-based medicine]. *Good Clinical Practice*. 2003;(4):100–18 (in Russian).
- Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Kilirovskiy VV, Ayriyan NYu. Epidemiologiya insult'a v Rossii. Materialy 1-go Rossiyskogo mezhdunarodnogo kongressa "Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insult" [Stroke epidemiology in Russia. Materials of the 1st Russian International Congress "Cerebrovascular Pathology and Stroke"]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(59):114 (in Russian).
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
- Kozyaikin VV, Kotov SV, Isakova EV, Kel NV, Belova YuA. Rasprostranennost' arterial'noy gipertonii kak odnogo iz vedushchikh faktorov riska razvitiya insult'a v Moskovskoy oblasti na primere malogo gorodskogo poseleniya [The prevalence of arterial hypertension as one of the leading factors of the stroke risk in the Moscow Region on the example of the small regional settlement]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2013;29:45–51 (in Russian).
- Gusev EI, Skvortsova VI. Ishemiya golovnogo mozga [Brain ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (in Russian).
- Liebeskind DS. Imaging the future of stroke: I. Ischemia. *Ann Neurol*. 2009;66(5):574–90.
- Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, Heidler-Gary J, Gottesman R, Barker PB, Aldrich E, Llinas R, Wityk R, Chaudhry P. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *J Neurosci*. 2006;26(31):8069–73.
- Ochfeld E, Newhart M, Molitoris J, Leigh R, Cloutman L, Davis C, Crinion J, Hillis AE. Ischemia in Broca area is associated with Broca aphasia more reliably in acute than in chronic stroke. *Stroke*. 2010;41(2):325–30.



10. Kozlova IA, Popov VA, Lar'kov RN, Esayan AV, Kotov SV, Kazanchyan PO. Rezultaty khirurgicheskogo lecheniya ateroskleroticheskikh stenoziruyushchikh porazheniy vnutrennikh sonnykh arteriy u patsientov, perenessikh ishemiicheskoy insul't [Results of surgical treatment of atherosclerotic stenosis of carotid arteries in patients after ischemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2010;4(4):4–9 (in Russian).
11. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke*. 2004;35(5):e106–8.
12. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23.
13. Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, Secades JJ, Mercadal J, López S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–7.
14. Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl):S36–9.
15. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011;52 Suppl 2:S1–S62.
16. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B, Vallejo-Cremades MT, Alvarez-Grech J, Expósito-Alcaide M, Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–7.
17. Liman TG, Endres M. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):492–9.
18. Sobrino T, Hurtado O, Moro MA, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Brea D, Moldes O, Blanco M, Arenillas JF, Leira R, Dávalos A, Lizasoain I, Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*. 2007;38(10):2759–64.
19. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D, Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M, Leira R, Castillo J. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2011;33(6):572–7.
20. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MÁ. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl):S33–5.
21. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sci*. 2013;3(3):1395–414.
22. Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1764–9.

Levels of endothelial progenitor cells in patients with ischemic stroke and efficacy of rehabilitation

Belova Yu.A. • Chuksina Yu.Yu. • Shevelev S.V. • Yazdovskiy V.V. • Kotov S.V.

Background: Early diagnosis of stroke, its treatment and rehabilitation are considered priorities in the state health care policy. Pharmacological intervention is used as a strategy to protect the neurons from the ischemic penumbra.

Aim: To evaluate changes of functional state and levels of endothelial progenitor cells (EPC) in the circulation in ischemic stroke patients under administration of citicoline.

Materials and methods: We assessed 11 patients in their early rehabilitation period of ischemic stroke (9 men and 2 women, mean age 58.4±9.2 years). Patients from group 1 (n=7) were given citicoline at dose 2000 mg/daily for 14 days, whereas patients from group 2 (n=4) received regular treatment. Two healthy volunteers served as a control group. Circulatory EPC phenotype was assessed by multi-color laser flow cytometry and monoclonal antibody assay. Stroke severity and functional abilities were measured with NIHSS, Rankin scale and Rivermead mobility index.

Results: Patients with ischemic stroke had decreased levels of early EPC, compared to healthy subjects.

After 7 days of treatment in the group 1, there was a significant increase of circulatory EPC expressing VEGFR2⁺ up to 25.5±20.9%, as well as an increase of early EPC numbers (CD117⁺/CD133⁺) up to 18.8±14.6%, compared to their respective baseline levels (21.9±19.2 and 9.4±5.4%) and compared to respective parameters in the group 2 (8.1±2.7 and 5.5±3.4%). In the group 1, severity of stroke and functional ability at baseline and at day 7 were as follows: NIHSS scores, 5.8±4.9 and 3.5±0.7, Rankin scale scores, 2.7±1.3 and 2.3±0.5, Rivermead mobility index, 8.8±4.9 and 9.4±4.8, respectively. In the group 2 corresponding parameters scored as 4.5±2.3 and 3.3±0.5, 2.5±0.6 and 2.5±0.4, 12.5±1.3 and 12.7±0.7, respectively.

Conclusion: Treatment with citicoline in acute ischemic stroke promoted almost a 2-fold increase in early EPC levels. A decrease in neurologic deficiency and an improvement of functional status of patients with ischemic stroke were observed.

Key words: ischemic stroke, endothelial cells, vasculogenesis, neovasculogenesis.

Belova Yulianna Alekseevna – PhD, Research Fellow, Department of Neurology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 573 03 25.
E-mail: juliannabelova@mail.ru

Chuksina Yuliya Yur'evna – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Immunology and Tissue Typing¹

Shevelev Sergey Vladimirovich – PhD, Research Fellow, Laboratory of Clinical Immunology and Tissue Typing¹

Yazdovskiy Viktor Vladimirovich – MD, PhD, Professor; Head of Laboratory of Clinical Immunology and Tissue Typing¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Нейрокогнитивный скрининг у пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в хирургическом лечении

Литвиненко М.А. • Котов А.С. • Романов С.В. • Терпигорев С.А. • Кабанова Т.Г. • Борисова М.Н.

Литвиненко Марина Александровна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей; и.о. заведующего детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 56 10.
E-mail: alex-013@yandex.ru

Романов Сергей Викторович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы¹

Кабанова Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы¹

Борисова Марина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения¹

Актуальность. Одной из основных причин ишемической болезни сердца выступает атеросклероз коронарных артерий. Развитие хронической сосудисто-мозговой недостаточности при ишемической болезни сердца имеет сложный генез и может быть обусловлено уменьшением сердечного выброса. Возникновение и прогрессирование нейродегенеративного процесса у таких пациентов может проявляться значимым нарушением когнитивных функций, что снижает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации.

Цель – оценить нейропсихологические функции у больных с атеросклерозом коронарных артерий и выявить возможные факторы риска, предрасполагающие к развитию когнитивных и неврологических нарушений.

Материал и методы. В исследование включены 30 пациентов, страдающих стабильной стенокардией и нуждающихся в проведении хирургического вмешательства на коронарных артериях, и 25 больных с острым коронарным синдромом, средний возраст которых составил $57,3 \pm 1,8$ и $58,3 \pm 10,9$ года соответственно. Острый коронарный синдром в 15 наблюдениях сопровождался подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, в 10 был без подъема сегмента ST. Проведены неврологический осмотр и нейропсихологическое тестирование

всех пациентов, разделенных на три группы: нуждающиеся в стентировании (1-я группа), в аортокоронарном шунтировании (2-я группа) и пациенты с острым коронарным синдромом (3-я группа).

Результаты. Нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций дало следующие результаты: в 1-й группе общий средний балл составил $24,3 \pm 0,5$, во 2-й – $26,3 \pm 0,5$ (норма – 26 баллов и выше), межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ($p=0,0172$). У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, имевших более выраженную кардиологическую патологию по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, когнитивные расстройства наблюдались чаще.

Заключение. У большинства больных с клинически значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий имеются легкие и умеренно выраженные когнитивные расстройства, что свидетельствует о важности проведения нейропсихологического скрининга для раннего выявления когнитивных и неврологических нарушений у таких больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, когнитивные функции, нейропсихологическое тестирование, острый коронарный синдром.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Ишемическая болезнь сердца – одна из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. Ее основным морфологическим субстратом выступает атеросклеротический стеноз коронарных артерий. Атеросклероз представляет собой мультифокальное заболевание, поражающее сосуды как головного мозга, так и кровоснабжающие сердце. У большинства пациентов выявляется сочетанное поражение артерий головного мозга и коронарных артерий, что приводит к ухудшению церебральной гемодинамики, нарушению сосудистого мозгового резерва и, как следствие, формированию хронической ишемии мозга [1]. Наличие сердечной недостаточности, нарушения сократительной способности миокарда приводят к усугублению сосудисто-мозговой недостаточности. Среди гемодинамических механизмов поражения головного мозга при заболеваниях сердца важная роль отводится недостаточности кровоснабжения и гипоксии головного мозга, обусловленным персистирующим уменьшением сердечного выброса [2, 3].

При сердечно-сосудистой патологии часто встречаются нарушения когнитивных функций. Они отрицательно влияют на качество жизни, приводят к социальной дезадаптации, а также снижают приверженность пациентов к лечению, тем самым ухудшая эффективность лечения и вторичной профилактики [4]. Когнитивные расстройства могут отмечаться у пациентов в случае развития острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, которые чаще всего обусловлены атеросклерозом церебральных сосудов и гипертензивной патологией. К возможным причинам ухудшения когнитивных функций также относят артериальную гипертензию, сахарный диабет, кардиальную патологию и метаболический синдром.

Сосудистые когнитивные расстройства представляют собой нарушения высших мозговых функций, обусловленные цереброваскулярной патологией. Это понятие включает в себя не только сосудистую деменцию, но и менее тяжелые когнитивные нарушения сосудистой этиологии. В его основе лежит медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения мозга, ведущее к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением различных клинических синдромов. На начальных этапах они носят функциональный характер и являются обратимыми. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, нарушения приобретают необратимый характер [5]. У больных с хронической

недостаточностью мозгового кровообращения почти всегда отмечаются когнитивные расстройства различной степени выраженности [6].

Сосудисто-мозговые расстройства – вторая по распространенности причина когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера. Сердечно-сосудистые заболевания приводят к непосредственному поражению головного мозга, а также служат факторами риска возникновения нейродегенеративного процесса и его ускорения. Этим обусловлена частота встречаемости смешанных (сосудисто-дегенеративных) форм когнитивных нарушений, особенно среди пожилых людей [7].

Оценка когнитивного статуса больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями делает возможным раннее выявление когнитивных нарушений на стадии легких и умеренных расстройств.

Цель нашей работы – оценка нейропсихологических функций у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, нуждающихся в проведении хирургического лечения, а также выявление возможных факторов риска, предрасполагающих к развитию когнитивных и неврологических нарушений.

Материал и методы

Обследованы 30 пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющих, по данным коронарографии, атеросклеротическое поражение коронарных артерий разной степени выраженности, которым планировалось проведение стентирования коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование, а также 25 больных с острым коронарным синдромом, которым планировалось проведение ангиопластики со стентированием.

Клиническое обследование больных включало в себя сбор жалоб и анамнеза, оценку неврологического статуса. Оценка нейрокогнитивного статуса проводилась с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА-тест, от англ. Montreal Cognitive Assessment). Больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 20 пациентов, нуждающихся в проведении стентирования коронарных артерий, вторую – 10 больных, нуждающихся в проведении аортокоронарного шунтирования. Средний возраст больных 1-й и 2-й групп составил $57,3 \pm 1,8$ года; мужчин было 70%, женщин – 30%. В 3-ю группу вошли 25 пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе 17 мужчин и 8 женщин в возрасте $58,3 \pm 10,9$ года. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме был зарегистрирован у 15 пациентов, без подъема сегмента ST – у 10.



Все обследованные страдали гипертонической болезнью II–III стадии. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 52% больных в 1-й группе и у 40% – во 2-й. Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе зарегистрировано у 3 пациентов из 1-й группы и у 2 – из 2-й. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 8 (40%) пациентов в 1-й группе и у 3 (30%) – во 2-й. Неврологические жалобы преимущественно в виде периодической головной боли, ощущения головокружения, повышенной утомляемости, пошатывания при ходьбе, снижения внимания и памяти отмечены у 7 пациентов в 1-й группе и у 3 во 2-й. Объективная неврологическая симптоматика наблюдалась чаще у больных, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения, и выражалась в негрубых двигательных, чувствительных и вестибулярных расстройствах (рис. 1, 2). Все пациенты получали гипотензивную, антиагрегантную либо антикоагулянтную терапию.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Нейропсихологическое тестирование по Монреальной шкале оценки когнитивных функций дало следующие результаты: в 1-й группе общий средний балл составил $24,3 \pm 0,5$, во 2-й – $26,3 \pm 0,5$ (норма – 26 баллов и выше), межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ($p = 0,0172$).

В 1-й группе у 7 (33%) пациентов не обнаружено никаких когнитивных расстройств, у 8 (38%) наблюдались легкие когнитивные расстройства, у 5 (23%) – умеренные, в 1 (4,7%) случае выявлена деменция (рис. 3). При нейропсихологическом тестировании на стадии легких и умеренных расстройств в основном отмечены нарушения внимания, речевой активности, кратковременной и долговременной памяти. Во 2-й группе у 8 (80%) больных не было выявлено когнитивных нарушений, у 2 (20%) наблюдались умеренные когнитивные расстройства. Из 25 пациентов 3-й группы лишь у 4 (16%) не обнаружено когнитивных расстройств при нейропсихологическом тестировании; соответственно, у 21 (84%) пациента выявлены когнитивные нарушения разной степени выраженности, в том числе легкие когнитивные расстройства – у 18 (72%), умеренные – у 3 (12%). У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, имевших более выраженную кардиологическую патологию по сравнению

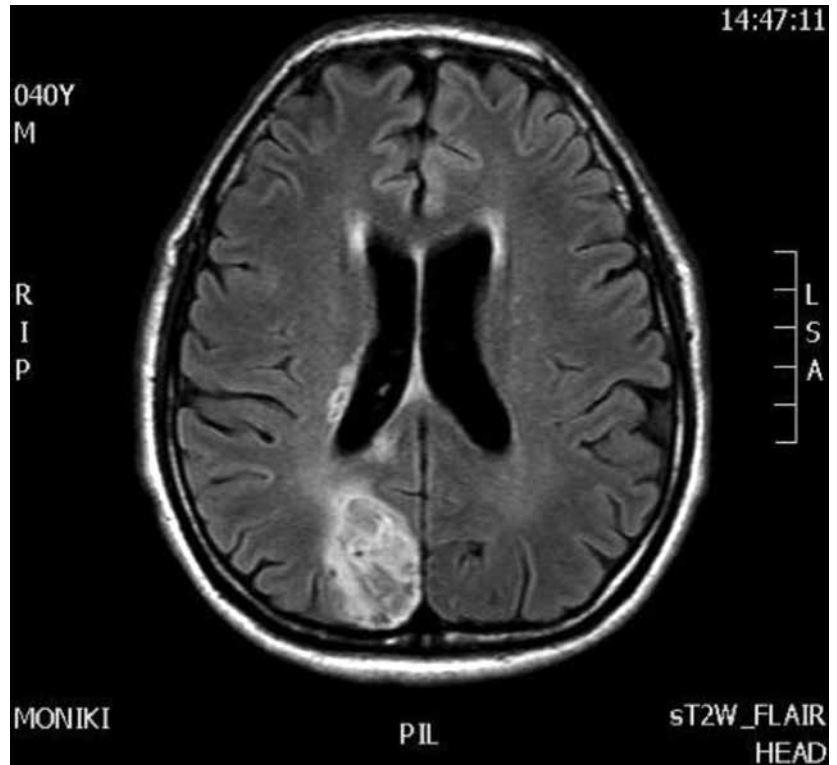


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма головного мозга у пациента, перенесшего ишемический инсульт в правой затылочной области, обеих гемисферах мозжечка. Очаги пониженной плотности в стволе мозга, на уровне таламусов с обеих сторон

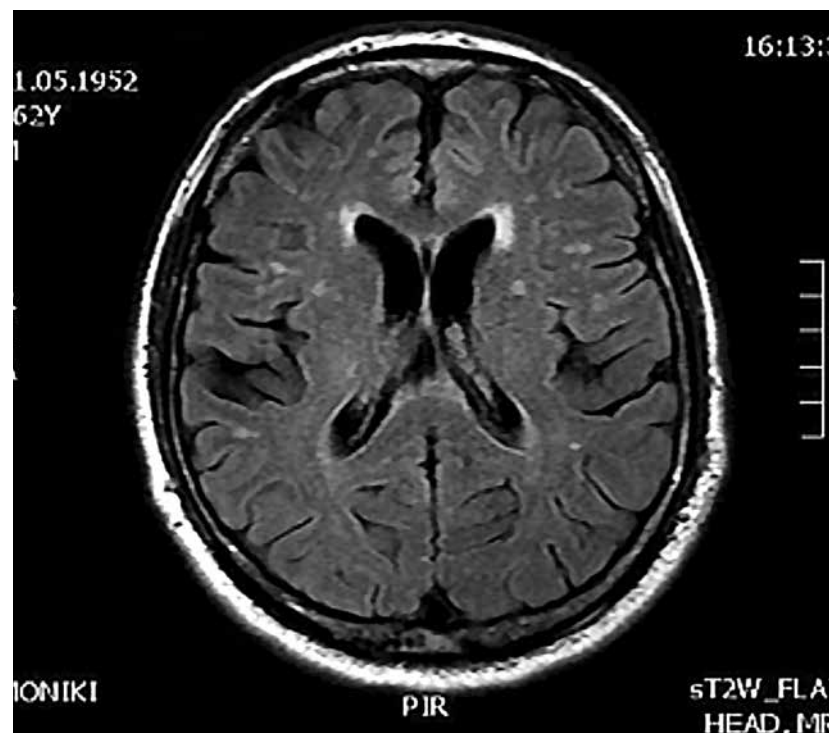


Рис. 2. Магнитно-резонансная томографическая картина сосудистой энцефалопатии



References

1. Petty GW, Tatemichi TK, Sacco RL, Owen J, Mohr JP. Fatal or severely disabling cerebral infarction during hospitalization for stroke or transient ischemic attack. *J Neurol*. 1990;237(5):306–9.
2. Levin OS. Kognitivnye narusheniya v praktike terapevta: zabolevaniya serdechno-sosudistoy sistemy [Cognitive disorders in practice of an internist: cardiovascular disorders]. *Consilium medicum*. 2009;(2):55–61 (in Russian).
3. Saha M, Muppala MR, Castaldo JE, Gee W, Reed JF 3rd, Morris DL. The impact of cardiac index on cerebral hemodynamics. *Stroke*. 1993;24(11):1686–90.
4. Kuimov AD, Golubkova ME. Korrektsiya kognitivnykh narusheniy u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Correction of cognitive impairment in patients with cardiovascular disorders]. *Consilium medicum*. 2012;(2):49–51 (in Russian).
5. Gusev EI, Bogolepova AN. Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh [Cognitive impairment in cerebrovascular disorders]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 176 p. (in Russian).
6. Belova YuA, Rudakova IG, Kotov AS. Effektivnost' lecheniya fokal'noy epilepsii u bol'nykh, perenessikh insul't [Treatment efficacy of focal epilepsy in post-stroke patients]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2014;20(7/8):6–8 (in Russian).
7. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Kober-skaya NN, Mkhitarian EA. Demetsii: rukovodstvo dlya vrachey [Dementias: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p. (in Russian).

Neurocognitive screening in ischemic heart disease patients who need surgical treatment

Litvinenko M.A. • Kotov A.S. • Romanov S.V. • Terpigorev S.A. • Kabanova T.G. • Borisova M.N.

Background: Coronary artery atherosclerosis is one of the main causes of ischemic heart disease. Formation of chronic vascular brain insufficiency in ischemic heart disease has a complex pathogenesis and can be related to a lower cardiac output. Occurrence and progression of neurodegenerative process in such patients can manifest by significant cognitive impairment deteriorating their quality of life and leading to social disadaptation.

Aim: To assess neuropsychological functions in patients with coronary artery atherosclerosis and to identify potential risk factors predisposing to the development of cognitive and neurological impairment.

Materials and methods: The study included 30 patients with stable angina requiring coronary surgical interventions and 25 patients with acute coronary syndrome. The patient age was 57.3 ± 1.8 and 58.3 ± 10.9 years, respectively. In 15 of cases, acute coronary syndrome was associated with ST elevation on ECG and in 10 of cases no ST elevation was noted. All patients were seen by a neurologist and underwent neuropsychological testing. The patients were divided into two groups: those in

need of a stent placement (group 1), those in need of coronary artery bypass grafting (group 2) and those with acute coronary syndrome (group 3).

Results: Assessment of cognitive functions with a Montreal cognitive assessment scale gave the following results: the total mean score in the group 1 was 24.3 ± 0.5 , in the group 2, 26.3 ± 0.5 (normal at least 26), the difference between the groups being statistically significant ($p=0.0172$). Cognitive impairment was more frequently found in acute coronary syndrome patients with ST elevation, who had more severe cardiac abnormalities, compared to those with acute coronary syndrome without ST elevation.

Conclusion: Most patients with clinically significant atherosclerosis of coronary arteries have mild and moderate cognitive disorders, that indicate the importance of a neuropsychological screening for early detection of cognitive and neurological impairment in such patients.

Key words: ischemic heart disease, cognitive functions, neuropsychological testing, acute coronary syndrome.

Litvinenko Marina Aleksandrovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Aleksey Sergeevich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Pediatric Neurology¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: alex-013@yandex.ru

Romanov Sergey Viktorovich – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Terpigorev Stanislav Anatol'evich – MD, PhD, Head of Department for Occupational Diseases and Medical and Labour Expert Commission¹

Kabanova Tat'yana Grigor'evna – PhD, Research Fellow, Department for Occupational Diseases and Medical and Labour Expert Commission¹

Borisova Marina Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Ведущие факторы риска инсульта и их контроль у пациентов малого городского поселения Московской области

Козьяйкин В.В. • Исакова Е.В. • Елисеев Ю.В.

Актуальность. Изучение распространенности и контроля ведущих факторов риска инсульта среди населения различных регионов Российской Федерации позволяет рационально планировать профилактическую работу.

Цель – проанализировать распространенность ведущих факторов риска развития инсульта, оценить эффективность их контроля и определить влияние на исход заболевания.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 129 пациентов с первичным и повторным церебральным инсультом, проживающих в малом городском поселении Московской области.

Результаты. Наиболее распространенным фактором риска развития инсульта была артериальная гипертония (94,6%). За 6 месяцев до развития инсульта целевых показателей систолического артериального давления достигли 36 из 122 больных с артериальной гипертонией, диастолического артериального давления – 4 из 122.

В последние 2 года, предшествовавшие развитию инсульта, у 48,8% пациентов течение артериальной гипертонии осложнялось гипертоническими кризами. Больше половины пациентов (71 из 122) вообще не принимали антигипертензивные препараты либо принимали их непостоянно. Установлена положительная корреляционная зависимость между длительностью течения артериальной гипертонии и степенью инвалидизации пациентов при развитии инсульта по шкале NIHSS ($r=0,263$, $p=0,003$), а также между длительностью артериальной гипертонии и показателем функциональной активности по шкале Рэнкина в дебюте инсульта ($r=0,268$, $p=0,003$).

Другими распространенными факторами риска были курение (51,9%), употребление алкоголя (67,44%), сахарный диабет (23,26%). Гиперхолестеринемия, обнаруженная у 102 из 129 пациентов с инсультом, статистически значимого влияния на показатели, характеризующие тяжесть течения инсульта, не оказала ($p>0,05$). Выявлена слабая положительная корреляция между индексом массы тела и разницей по шкале

NIHSS при поступлении и при выписке ($r=0,204$, $p=0,049$), между массой тела и разницей по шкале NIHSS при поступлении и при выписке ($r=0,227$, $p=0,028$), а также между массой тела и разницей по шкале Рэнкина при поступлении и при выписке ($r=0,247$, $p=0,016$). Наличие хронической стрессовой ситуации (депрессии) у пациентов в период, предшествовавший развитию инсульта, отмечено в 37,21% случаев, но статистически значимого влияния этого фактора на тяжесть течения и исход инсульта не обнаружено ($p>0,05$).

Заключение. У пациентов с инсультом малого городского поселения Московской области наиболее значимыми факторами, влияющими на тяжесть течения развившегося инсульта, были артериальная гипертония, сахарный диабет и ожирение. Выявлен недостаточный контроль артериальной гипертонии, низкая приверженность к лечению.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, профилактика, артериальная гипертония, сахарный диабет.

Этиология инсульта гетерогенна. Анализ многообразия заболеваний, патологических процессов и клинических синдромов, результирующих инсультом, способствовал формированию концепции факторов риска его развития. Их выявление и контроль представляются наиболее реальной возможностью снизить частоту острого нарушения мозгового кровообращения и других сосудистых событий. Факторы риска инсульта подразделяются на модифицируемые (корректируемые) и немодифицируемые (некорректируемые). На первые могут повлиять либо врач путем выдачи рекомендаций, либо сам пациент, изменив образ жизни. Среди модифицируемых факторов риска выделяют артериальную гипертонию, гиперхолестеринемия, курение, ожирение, низкое потребление овощей

и фруктов, гиподинамию и чрезмерное употребление алкоголя. Ко вторым относят прежде всего возраст (заболеваемость значительно нарастает с его увеличением, особенно после 65 лет), а также пол (у мужчин заболеваемость выше в возрастном интервале 30–69 лет), принадлежность к определенной расе/этнической группе, генетическую предрасположенность к сосудистым заболеваниям и нарушению церебрального и коронарного кровообращения.

Важность выявления и коррекции модифицируемых факторов риска переоценить сложно. Информация о немодифицируемых факторах также чрезвычайно значима, поскольку позволяет выявлять в популяции лиц с повышенной вероятностью цереброваскулярных заболеваний и направлять усилия на их активную профилактику.



Материал и методы

Проведено обследование и лечение пациентов с церебральным инсультом, проживающих в малом городском поселении Московской области (численность взрослого населения 21 814 человек). Регистрировали все случаи инсульта (первичного, повторного) в течение одного года с 01.01.2012 по 31.12.2012.

При сборе анамнестических данных повышенное внимание уделялось основным факторам риска развития инсульта. Оценивали информацию, полученную во время опроса пациента и его родственников, а также при анализе данных медицинской документации амбулаторно-поликлинической службы (амбулаторных карт формы № 025/у, утвержденных приказом Минздрава СССР от 04.10.1980 № 1030), талонов скорой медицинской помощи (форма № 114/у, утвержденная приказом Минздрава СССР от 04.10.1980 № 1030), дневников пациентов, результатов обследования пациентов в условиях стационара.

В ходе исследования была разработана специальная «Карта пациента», в которой помимо демографических данных содержались сведения о наличии артериальной гипертонии и ее компенсации (достижение целевого уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД)), гипертонических кризов в анамнезе, сахарного диабета с указанием методов его коррекции, клапанных поражений сердца, а также информация о статусе курения, физических нагрузках, наличии хронической стрессовой ситуации (депрессии, факта лечения у психиатра / психотерапевта).

Изучали эффективность контроля факторов риска, включая проводимую фармакотерапию и немедикаментозные мероприятия, направленные на профилактику церебрального инсульта в течение года, предшествовавшего его развитию.

Результаты исследования оценивали при помощи методов медицинской статистики. При расчете статистических взаимосвязей параметрических показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона. Для корреляционного анализа отношения дихотомических и интервальных переменных применяли метод сравнения средних. Исследования проводились с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 17. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведено обследование 129 больных с церебральным инсультом.

Козьякин Владимир Владимирович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 904 85 52.
E-mail: isakovael@mail.ru

Елисеев Юрий Вячеславович – мл. науч. сотр. неврологического отделения¹

Наиболее распространенным фактором риска развития церебрального инсульта у пациентов из малого городского поселения Московской области оказалась артериальная гипертония. Ее наличие установлено у 122 (94,6%) из 129 пациентов. При этом распространенность этого фактора риска не зависела от пола: заболевание выявлено у 61 (93,8%) мужчины и 61 (95,3%) женщины ($p > 0,05$).

Артериальная гипертония была у всех обследованных с первичным инсультом (101 случай) и у большинства (19 из 28) с повторным инсультом. Впервые выявленная артериальная гипертония была диагностирована при поступлении в стационар по поводу церебрального инсульта у 8 (6,2%) пациентов.

Средняя длительность заболевания составляла $15,95 \pm 0,66$ года. Этот фактор оказывал влияние на течение развившегося инсульта. Так, выявлена положительная корреляционная зависимость между длительностью артериальной гипертонии и степенью инвалидизации по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья) – $r = 0,263$ ($p = 0,003$), а также положительная корреляционная зависимость между длительностью артериальной гипертонии и показателем функциональной активности по шкале Рэнкина в дебюте заболевания – $r = 0,268$ ($p = 0,003$).

Что касается распространенности артериальной гипертонии в различных возрастных группах, у пациентов до 40 лет заболевание практически не встречалось (отмечен 1 случай у мужчины в возрастной группе от 30 до 34 лет), а у больных старше 50 лет оно представлено практически во всех группах (табл. 1).

Изучение приверженности пациентов к проводимой до развития инсульта антигипертензивной терапии показало, что большинство (58,19%, 71 из 122) больных либо непостоянно принимали антигипертензивные препараты, либо вообще их не принимали. Соответственно, постоянно принимали препараты для лечения артериальной гипертонии до развития церебрального инсульта менее половины (41,8%, 51 из 122) пациентов (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, безусловно, о низкой приверженности к антигипертензивной терапии. Население в большинстве своем недооценивает значение соблюдения принципов здорового образа жизни и проведения мероприятий медикаментозной профилактики, что указывает на необходимость развития системы медицинского просвещения. Для этого целесообразно использовать не только резервы амбулаторно-поликлинической

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Распространенность артериальной гипертонии среди больных с инсультом в зависимости от возраста

Возраст, годы	Все больные с инсультом	Все больные с артериальной гипертонией	Мужчины с артериальной гипертонией	Женщины с артериальной гипертонией
18–24	–	–	–	–
25–29	–	–	–	–
30–34	1	1	1	–
35–39	–	–	–	–
40–44	3	2	1	1
45–49	2	2	–	2
50–54	12	11	9	2
55–59	14	14	9	5
60–64	21	19	10	9
65–69	10	9	5	4
70–74	41	40	17	23
75–79	16	15	6	9
80–84	8	8	3	5
85 и старше	1	1	–	1
Всего	129	122	61	61

и стационарной служб, которые проводят профилактическую работу в обязательном порядке, но и базу развивающейся в стране сети Центров медицинской профилактики.

Оценка параметров контроля заболевания позволила установить, что у большинства обследованных проводимая до развившегося инсульта антигипертензивная терапия была неэффективной. За 6 месяцев до развития инсульта целевых показателей САД достигли 36 из 122 больных (среди них 18 мужчин и 18 женщин), а целевых показателей ДАД – только 4 из 122 (2 мужчины и 2 женщины). Обращает на себя внимание, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии у 48,8% больных течение заболевания осложнялось наличием гипертонических кризов, что также косвенно указывает на неэффективность терапии.

Анализ частоты развития гипертонических кризов у больных артериальной гипертонией до инсульта в зависимости от возраста показал: наибольший показатель – 76% случаев – зарегистрирован в возрастной группе 70–79 лет как у мужчин, так и у женщин (58 и 88% соответственно). У мужчин распространенность гипертонических кризов в анамнезе варьировала от 40% в возрастной группе 80 лет и старше до 58% в возрастных группах 40–49 и 70–79 лет. У женщин гипертонических кризов

в анамнезе в группе от 30 до 39 лет не выявлено. Доля женщин с гипертоническими кризами варьировала от 71% в возрастной группе 80 лет и старше до 88% в группе от 70 до 79 лет. Доля лиц с гипертоническими кризами в анамнезе была сопоставима при первичном и повторном инсульте ($p > 0,05$).

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между фактом наличия у пациента гипертонических кризов в анамнезе и тяжестью течения развившегося церебрального инсульта. Показатель функциональной активности по шкале Рэнкина у пациентов с предшествовавшими инсульту гипертоническими кризами составил $3,89 \pm 0,12$; в отсутствие гипертонических кризов в анамнезе – $3,52 \pm 0,11$ ($p = 0,019$).

Таким образом, длительность и тяжесть течения артериальной гипертонии до развития церебрального инсульта определяла клинические характеристики его течения. Подобные данные были получены нами и в более ранних исследованиях [1, 2, 3].

Независимым фактором риска развития ишемического инсульта и у мужчин, и у женщин является курение. Оно увеличивает риск развития инсульта вдвое, уступая по этому показателю лишь мерцательной аритмии и артериальной гипертонии [4, 5, 6]. Среди обследованных нами больных с инсультом курили половина (51,9%, 67 из 129). Большая часть из них (38%) выкуривали менее 20 сигарет в день, 14% – более 20 сигарет в день. Табакокурение статистически значимо чаще было распространено среди мужчин: этой зависимостью страдали 58 пациентов мужского пола и 7 – женского ($p < 0,05$). Менее 20 сигарет в день выкуривал 41 пациент мужского пола, более 20 сигарет – 17. Достоверной разницы, свидетельствующей о влиянии данного фактора риска на тяжесть течения развившегося инсульта, нами получено не было, что, вероятно, связано с недостаточностью выборки.

Доказано, что злоупотребление алкоголем (более 60 г чистого алкоголя в день) способствует увеличению риска ишемического и геморрагического инсульта и отягощает его течение [1, 4]. В нашем исследовании до инсульта алкоголь употребляли 87 (67,44%) пациентов из 129: из них 39 человек выпивали 1 дозу алкогольных напитков (150 мл вина, 40 мл водки, 400 мл пива) 2 раза в неделю, а 48 принимали алкоголь в больших дозах. Женщины были менее привержены данной привычке по сравнению с мужчинами.

Еще один независимый фактор риска инсульта – сахарный диабет. К такому выводу приходят исследователи, изучавшие распространенность сосудисто-мозговых расстройств в популяции [6, 7]. Длительное время развитие инсульта у больных

**Таблица 2.** Приверженность пациентов с инсультом к антигипертензивной терапии (n = 122)

Прием препаратов	Постоянно		Непостоянно		Не принимали вообще	
	первичный инсульт, n = 101	повторный инсульт, n = 19	первичный инсульт, n = 101	повторный инсульт, n = 19	первичный инсульт, n = 101	повторный инсульт, n = 19
Местные жители	27	3	30	6	6	1
Иногородние	19	2	19	5	2	2
Всего	46	5	49	11	8	3

сахарным диабетом воспринималось как второе заболевание. Однако частота инсульта при сахарном диабете далеко выходит за рамки случайного совпадения двух заболеваний. Ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом принадлежит гипергликемии [8]. В одном из недавних метаанализов, посвященных оценке влияния интенсивного контроля глюкозы на основные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было установлено, что интенсивный контроль не влияет на заболеваемость и смертность при инсульте, но статистически значимо уменьшает риск несмертельного инфаркта миокарда – до 14% [9].

В нашей работе сахарный диабет был у каждого четвертого обследованного (23,26%, у 30 из 129). При этом у 8 пациентов заболевание было диагностировано впервые при развитии инсульта. Пероральные сахароснижающие препараты получали 25 пациентов с сахарным диабетом, инсулинотерапию – 4 (из них 1 пациент с впервые выявленным диабетом). Один пациент до инсульта не использовал медикаментозные препараты для коррекции гликемии. В ходе анализа установлено, что наличие сахарного диабета оказывает статистически значимое влияние на тяжесть течения развившегося церебрального инсульта. У пациентов с сахарным диабетом показатель по шкале NIHSS в дебюте инсульта составлял $13,3 \pm 0,77$ балла; у больных без сахарного диабета – $11,5 \pm 0,43$ балла ($p = 0,042$). Показатель функциональной активности больных по шкале Рэнкина в дебюте инсульта при наличии сахарного диабета составлял $4,03 \pm 0,15$ балла, в его отсутствие – $3,6 \pm 0,09$ балла ($p = 0,02$).

В ходе исследования изучали распространенность гиперхолестеринемии и гиперлипидемии. Гиперхолестеринемия была выявлена у 102 из 129 обследованных нами пациентов с инсультом. Статистически значимого влияния на показатели, характеризующие тяжесть течения инсульта, не обнаружено ($p > 0,05$). При этом большинство пациентов – 89 человек – вообще не принимали

препараты из группы статинов, а еще 13 принимали статины непостоянно.

С гиперхолестеринемией ассоциирован повышенный индекс массы тела (более 25 кг/м^2), который, в свою очередь, связан с увеличением риска инсульта как у мужчин, так и у женщин вследствие развития артериальной гипертонии и сахарного диабета. Полученные нами данные позволили выявить слабую положительную корреляцию между индексом массы тела и разницей по шкале NIHSS при поступлении пациентов с инсультом и при их выписке ($r = 0,204$, $p = 0,049$). Установлено наличие слабой положительной корреляции между массой тела и разницей по шкале NIHSS при поступлении и при выписке ($r = 0,227$, $p = 0,028$), а также слабой положительной корреляции между массой тела и разницей по шкале Рэнкина при поступлении и при выписке ($r = 0,247$, $p = 0,016$).

В ходе исследования анализировались данные о наличии инсульта у кровных родственников. Оказалось, что у 94 (72,86%) пациентов инсульта у кровных родственников в анамнезе не было.

Наличие хронической стрессовой ситуации (депрессии), факта лечения у психиатра/психотерапевта в период, предшествовавший развитию инсульта, было отмечено более чем у $\frac{1}{3}$ больных (37,21%, у 48 из 129). Однако статистически значимого влияния на тяжесть развившегося инсульта выявлено не было ($p > 0,05$).

Заключение

У обследованных нами пациентов с инсультом из популяции малого городского поселения Московской области наиболее значимыми факторами риска, определяющими тяжесть течения развившегося инсульта, были артериальная гипертония, сахарный диабет и ожирение. Значительное распространение также имели курение, злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия, нарушение эмоционального состояния (депрессия), однако их влияние не имело статистически значимого характера, что, возможно, было связано с недостаточностью выборки для оценки данных факторов.



Обращает на себя внимание особенно высокая распространенность артериальной гипертонии в обследуемой популяции, несмотря на то что 86,3% населения данного малого городского поселения – это лица в возрасте до 65 лет (соответственно, на долю лиц старше 65 лет приходится лишь 13,7%). Средний возраст больных с инсультом составлял $66,45 \pm 0,91$ года. Наибольшее количество случаев заболевания (58,91%) приходилось на пациентов возрастной группы от 65 лет и старше. Однако около половины случаев инсульта (41,08%) было зарегистрировано у пациентов в возрасте до 65 лет (в основном от 45 до 65).

В приоритетный национальный проект «Здоровье» одним из компонентов включен «Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями», основной целью которого является улучшение демографических показателей путем снижения заболеваемости, смертности и инвалидности в классе сердечно-сосудистых заболеваний.

В Канаде введение в 1999 г. национальной образовательной программы, направленной на улучшение диагностики и лечения артериальной гипертонии (Canadian Hypertension Education Program – СНЕР), привело к значительному сокращению ($p < 0,0001$) смертности от инсульта, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, снижению показателя госпитализации пациентов с инсультом ($p < 0,0001$) и сердечной недостаточностью ($p < 0,0001$). И эти положительные изменения были связаны с коррекцией только одного из семи значимых факторов риска – артериальной гипертонии [10].

В этой связи изучение распространенности и оценка контроля ведущих факторов риска инсульта среди населения различных регионов Российской Федерации и муниципальных образований имеет большое значение, так как позволяет наиболее рационально планировать программу профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития инсульта. ©

Литература

1. Колчу ИГ, Волченкова ТВ, Исакова ЕВ, Котов СВ. Влияние предшествующей антигипертензивной терапии на течение церебрального инсульта. Бюллетень сибирской медицины. 2010;(4):145–7.
2. Колчу ИГ, Романова МВ, Козьякин ВВ, Котов СВ, Исакова ЕВ. Влияние приверженности к антигипертензивной терапии на течение и исход церебрального инсульта. Клиническая геронтология. 2013;(5–6):22–7.
3. Котов СВ, Исакова ЕВ, Верещагина ЕВ. Приверженность к антигипертензивной терапии у лиц из группы риска инсульта. Лечение и профилактика. 2012;(2):27–30.
4. Стаховская ЛВ, Котова СВ, ред. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА; 2014. 400 с.
5. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Шанина ТВ, Мешкова КС, Шеховцова КВ. Антитромботическая терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта: вопросы стратегии и тактики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(11):87–94.
6. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke. Eur Neurol. 2010;63(5):267–78.
7. Мисникова ИВ, Древаль АВ, Ковалева ЮА, Исакова ЕВ, Козьякин ВВ. Риск развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом второго типа. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011;(11–12):35–8.
8. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(2):517–84.
9. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2010;7(2):119–30.
10. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, Quinn RR, Mahon JL, Herman RJ, Schiffrin EL, Ruzicka M, Laroche P, Feldman RD, Lebel M, Poirier L, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess ED, Burns KD, Vallée M, Prasad GV, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 – therapy. Can J Cardiol. 2010;26(5):249–58.

References

1. Kolchu IG, Volchenkova TV, Isakova EV, Kotov SV. Vliyanie predshestvuyushchey antigipertenzivnoy terapii na techenie tserebral'nogo insul'ta [Influence of the previous antihypertensive therapy on the course of cerebral stroke]. Bulletin of Siberian Medicine. 2010;(4):145–7 (in Russian).
2. Kolchu IG, Romanova MV, Kozyaykin VV, Kotov SV, Isakova EV. Vliyanie priverzhennosti k antigipertenzivnoy terapii na techenie i iskhod tserebral'nogo insul'ta [Influence of adherence to antihypertensive therapy on the course and outcome of ischemic stroke]. Klinicheskaya gerontologiya. 2013;(5–6):22–7 (in Russian).



3. Kotov SV, Isakova EV, Vereshchagina EV. Priv-erzhennost' k antigipertenzivnoy terapii u lits iz gruppy riska insul'ta [The compliance to antihypertension therapy in patients from the stroke risk group]. *Disease treatment and prevention*. 2012;(2):27–30 (in Russian).
4. Stakhovskaya LV, Kotov SV, editors. Insul't: ru-kovodstvo dlya vrachey [Stroke: Manual for doc-tors]. Moscow: MIA; 2014. 400 p. (in Russian).
5. Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Shanina TV, Meshkova KS, Shekhovtsova KV. Antitromboticheskaya terapiya vo vtorichnoy profilaktike ishemicheskogo insul'ta: voprosy strategii i taktiki [The antithrombotic treatment in the secondary prevention of ischemic stroke: strategy and tactic issues]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(11):87–94 (in Russian).
6. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2010;63(5):267–78.
7. Misnikova IV, Dreval' AV, Kovaleva YuA, Isakova EV, Kozyaykin VV. Risk razvitiya ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya u bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa [Risk of acute stroke in patients with diabetes mellitus type II]. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении*. 2011;(11–12):35–8 (in Russian).
8. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517–84.
9. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(2):119–30.
10. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, Quinn RR, Mahon JL, Herman RJ, Schiffrin EL, Ruzicka M, Larochelle P, Feldman RD, Lebel M, Poirier L, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess ED, Burns KD, Vallée M, Prasad GV, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 – therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(5):249–58.

Major risk factors for stroke and their control in patients living in a small town of the Moscow region

Kozyaykin V.V. • Isakova E.V. • Eliseev Yu.V.

Background: Evaluation of prevalence and degree of control of leading risk factors for stroke among population of various regions of the Russian Federation enables rational planning of preventive activities.

Aim: To analyze prevalence of the leading stroke risk factors, to assess efficacy of their control and to determine their impact on outcomes.

Materials and methods: We examined and treated 129 patients with primary and repeated cerebral accidents living in a small town of the Moscow region.

Results: The most prevalent stroke risk factor was arterial hypertension (94.6%). During 6 months before the stroke, target levels of systolic blood pressure had been achieved in 36/122 patients with arterial hypertension and those of diastolic blood pressure, in 4/122 patients. During the last 2 years preceding the index stroke, 48.8% of patients had hypertensive crises. More than half of the patients (71/122) either had not been taking their antihypertensive medications, or had not taken them regularly. There was a positive correlation between duration of arterial hypertension and degree of stroke-related disability, assessed by NIHSS ($r=0.263$, $p=0.003$), as well as between duration of arterial hypertension and functional activity index on Rankin scale at manifestation of stroke ($r=0.268$, $p=0.003$).

Other prevalent risk factors were smoking (51.9% of patients), alcohol use (67.44%), diabetes mellitus (23.26%). Hypercholesterolemia that was diagnosed in 102/129 of the stroke patients, did not significantly affect any parameter of stroke severity ($p>0.05$). There were weak positive correlations between body mass index and difference in NIHSS scores at admission and at discharge ($r=0.204$, $p=0.049$), between body mass and difference in NIHSS scores at admission and at discharge ($r=0.227$, $p=0.028$), as well as between body mass and difference in Rankin scale scores at admission and at discharge ($r=0.247$, $p=0.016$). Chronic stress situation (depression) during time period preceding the stroke was found in 37.21% of patients, but this factor had no statistically significant influence on stroke severity and outcome ($p>0.05$).

Conclusion: Among patients with stroke living in a small town of the Moscow region, the most significant factors affecting severity of stroke were arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity. An insufficient control of arterial hypertension and low compliance to treatment were found.

Key words: stroke, risk factors, prevention, arterial hypertension, diabetes mellitus.

Kozyaykin Vladimir Vladimirovich – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Isakova Elena Valentinovna – MD, PhD, Professor; Senior Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 904 85 52.
 E-mail: isakovael@mail.ru

Eliseev Yuriy Vyacheslavovich – Junior Research Fellow, Department of Neurology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клинико-генетические аспекты патологической извитости прецеребральных артерий при ишемическом инсульте

Поплавская Н.М. • Сидорова О.П. • Котов С.В.

Поплавская Наталья Михайловна – канд. мед. наук, врач неврологического отделения¹

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, вед. науч. сотр. неврологического отделения²

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

Актуальность. Наследственная патология соединительной ткани – наиболее частая генетическая аномалия. Слабость соединительной ткани при этой группе заболеваний выражается не только в гипермобильности суставов, но и в поражении других органов и систем, в том числе сосудов. При наследственных заболеваниях соединительной ткани выявляют аневризмы артерий головного мозга, патологическую извитость этих сосудов, которая может быть фактором риска развития инсульта.

Цель – изучить частоту патологических извитостей брахиоцефальных сосудов у больных, перенесших ишемический инсульт, а также эффективность вторичной профилактики инсульта у таких больных.

Материал и методы. Обследованы 172 взрослых больных ишемическим инсультом. Неврологический дефицит оценивали с использованием шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированной шкалы Рэнкина. Аномалии прецеребральных артерий выявляли при помощи ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования. При диагностике патологии соединительной ткани использовали клинико-генеалогический анализ, дерматоглифическое исследование, балльную оценку гипермобильности суставов (шкала Бейтона).

Результаты. У больных ишемическим инсультом в 47% случаев выявлена патологическая извитость прецеребральных артерий. При скрининге 25 таких пациентов у трети обнаружено поражение соединительной ткани (у 2 – синдром

Элерса – Данло, 2 – дисплазия соединительной ткани, 4 – легкие признаки заинтересованности суставов 1–2 балла). У пациентов без синдромальной наследственной патологии выявлены дерматоглифические особенности: дистальное смещение осевого ладонного трирадиуса, повышение частоты узоров на коже возвышения большого пальца, снижение частоты узоров на коже возвышения мизинца, повышение частоты простых пальцевых узоров (А и Т), снижение частоты сложных узоров – завитков (W), снижение ладонного и пальцевого гребневого счета. При проведении вторичной профилактики инсульта препаратами антиагрегантного, антигипертензивного и гиполипидемического действия отмечена зависимость ее результата от соблюдения пациентами врачебных рекомендаций. Отношение шансов развития повторного инсульта в группах, регулярно принимавших препараты и отказавшихся от их приема, составило 0,116 для антиагрегантной терапии ($p < 0,05$) и 0,043 для антигипертензивной терапии ($p < 0,005$).

Заключение. Дисплазия соединительной ткани может приводить к развитию извитостей прецеребральных артерий и выступает как дополнительный фактор риска инсульта. Традиционная антиагрегантная, антигипертензивная и гиполипидемическая профилактика инсульта эффективна у больных с извитостями прецеребральных артерий, но ее результат зависит от комплаентности пациентов.

Ключевые слова: инсульт, патологическая извитость сосудов, дерматоглифика, дисплазия соединительной ткани, профилактика, комплаентность.

¹ ГБУЗ МО «Солнечногорская центральная районная больница»; 141500, Московская область, г. Солнечногорск, мкр Рекинцо, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Цереброваскулярные расстройства нередко ~~наблюдаются~~ у лиц с синдромами Элерса – Данло, Марфана, а также при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Синдром Марфана – аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, обусловленное мутацией в гене фибриллина, эластического компонента соединительной ткани. При этом заболевании наблюдаются спонтанные диссекции сосудов шеи, что может быть причиной инсульта, в том числе у лиц молодого возраста. Наиболее часто спонтанная диссекция ~~наблюдается~~ в бассейне сонных артерий. У больных с синдромом Марфана также отмечена повышенная частота аневризм магистральных сосудов головного мозга. Синдром Элерса – Данло представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов и другими симптомами, обусловленными слабостью соединительной ткани. У пациентов выявляют повышенную растяжимость, гиперэластичность кожи (взятая в складку кожа легко оттягивается на несколько сантиметров, а затем быстро возвращается в исходное положение). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани диагностируется в тех случаях, когда набор фенотипических признаков не укладывается ни в одно из дифференцированных заболеваний, а гипермобильность суставов составляет более 2, но менее 6 баллов по шкале Бейтона, имеется перерастяжимость кожи или другие признаки слабости соединительной ткани.

Синдромы Элерса – Данло и Марфана нередко приводят к возникновению извитостей прецеребральных артерий, формированию кинкинга (патологическая извитость) и койлинга (петлеобразование) и, как следствие, к гемодинамически значимым нарушениям кровотока. Патологическая извитость прецеребральных артерий оказывается второй после атеросклероза причиной стенозирующих и окклюзирующих процессов. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани была нами ранее выявлена не менее чем у 40% пациентов, перенесших ишемический инсульт и имевших извитости брахиоцефальных артерий [1, 2, 3].

В настоящее время наследственная патология соединительной ткани может рассматриваться как дополнительный фактор риска инсульта, усиливающий действие основных (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии,

мерцательной аритмии, курения и пр.). Имеется ряд аспектов, требующих дальнейшего изучения, в частности, распространенность в популяции, подходы к диагностике, влияние дополнительного фактора риска на частоту ишемических событий, эффективность лекарственной профилактики и др.

Цель работы – изучение частоты патологических извитостей брахиоцефальных сосудов у больных, перенесших ишемический инсульт, а также эффективности вторичной профилактики инсульта у таких больных.

Материал и методы

Обследованы 172 пациента с ишемическим инсультом, подтвержденным данными рентгеновской компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Средний возраст обследованных составил $56,9 \pm 3,5$ года (от 36 до 83 лет). У 104 (60,5%) пациентов диагностирован ишемический инсульт в каротидном бассейне, у 68 (39,5%) – транзиторная ишемическая атака в каротидном бассейне. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS), функционального – по модифицированной шкале Рэнкина [4]. В исследование были включены пациенты с оценкой по шкале Рэнкина менее 4 баллов.

Всем пациентам выполняли ультразвуковую доплерографию и дуплексное сканирование прецеребральных артерий. Больным с патологической извитостью прецеребральных артерий проводили диагностику наследственной патологии соединительной ткани, генеалогический анализ и дерматоглифическое исследование по методике В.Г. Солониченко и Н.Н. Богданова (2002), при этом в качестве контрольной группы использовали эталонные данные лиц с отсутствием генетической патологии [5]. Для выявления удельного веса больных с наследственной синдромальной патологией соединительной ткани использовали диагностические критерии синдрома Марфана, синдрома Элерса – Данло, дисплазии соединительной ткани.

Приводим балльную оценку гипермобильности суставов (шкала Бейтона) [6, 7].

ЭД 1 – пассивное разгибание мизинца кисти. Более 90° – тест положительный. 1 балл – тест положительный с одной стороны, 2 балла – тест положительный с двух сторон (рис. 1).

ЭД 2 – пассивное приведение большого пальца кисти к предплечью. 1 балл – тест положительный



Рис. 1. Оценка гипермобильности суставов (шкала Бейтона). ЭД 1 – пассивное разгибание мизинца кисти более 90° (тест положительный)



Рис. 2. Оценка гипермобильности суставов (шкала Бейтона). ЭД 2 – пассивное приведение большого пальца кисти к предплечью



Рис. 3. Оценка гипермобильности суставов (шкала Бейтона). ЭД 4 – переразгибание в коленных суставах

с одной стороны, 2 балла – тест положительный с двух сторон (рис. 2).

ЭД 3 – переразгибание в локтевом суставе более 180°. 1 балл – тест положительный с одной стороны, 2 балла – тест положительный с двух сторон.

ЭД 4 – переразгибание коленных суставов более 180°. 1 балл – тест положительный с одной стороны, 2 балла – тест положительный с двух сторон (рис. 3).

ЭД 5 – пациент самостоятельно достает ладонями пол, не разгибая колени.

Гипермобильность суставов 1–2 балла считается нормальной. Максимальная сумма баллов – 9. При наличии 6 баллов и более в сочетании с другими симптомами (перерастяжимость кожи (рис. 4, 5), пролапс митрального клапана и др.) диагностируется синдром Элерса – Данло. Дисплазия соединительной ткани диагностируется при гипермобильности суставов более 2, но менее 6 баллов и наличии других признаков слабости соединительной ткани.

Статистическая обработка результатов дерматоглифического исследования проводилась по t-критерию Стьюдента при оценке относительных показателей:

$$m(P) = \pm \sqrt{\frac{P(100 - P)}{n - 1}},$$

где P – процент признака, m(P) – его ошибка. Степень достоверности определяли с помощью t-критерия Стьюдента:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\frac{N_1 P_1 + N_2 P_2}{N_1 + N_2} \left(100 - \frac{N_1 P_1 + N_2 P_2}{N_1 + N_2} \right) \frac{N_1 + N_2}{N_1 \times N_2}}},$$

где P₁ и P₂ – проценты встречаемости данного признака, а N₁ и N₂ – число пальцев или ладоней в исследуемых группах.

Результаты

При проведении ультразвуковой доплерографии прецеребральных артерий у всех больных обнаружены односторонние или двусторонние изменения линейной скорости кровотока по внутренней сонной артерии и/или общей сонной артерии. Далее всем было проведено верифицирующее исследование – дуплексное сканирование прецеребральных артерий. У 34 (19,8%)



пациентов визуализировались атеросклеротические бляшки в прецеребральных артериях, суживающие просвет сосуда на 20–80%. Извитости сосудов при обследовании выявлены в 162 случаях, что составило 47% (табл. 1).

При сравнении результатов ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования прецеребральных артерий было установлено, что диагностическая ценность ультразвуковой доплерографии существенно ниже дуплексного сканирования.

Для выявления наследственной патологии соединительной ткани был проведен скрининг 25 больных инсультом с патологической извитостью прецеребральных артерий. Выраженное поражение соединительной ткани определялось у трети пациентов, причем у 4 из них диагностирована наследственная синдромальная патология (в 2 наблюдениях – синдром Элерса – Данло, в 2 – дисплазия соединительной ткани). У 4 больных с патологической извитостью прецеребральных артерий обнаружены легкие признаки заинтересованности соединительной ткани, гипермобильность суставов у них была оценена в 1–2 балла.

Для определения фенотипических особенностей больных ишемическим инсультом с патологической извитостью прецеребральных сосудов были проанализированы данные дерматоглифического исследования. Выявлены следующие изменения:

- дистальное смещение осевого ладонного трирадиуса (у больных дистальный ладонный трирадиус выявлен в 71,4% случаев, в контрольной группе – в 8,21%) ($p < 0,01$);
- повышение частоты узоров на коже возвышения большого пальца, снижение частоты узоров на коже возвышения мизинца, повышение частоты простых пальцевых узоров (А и Т) (в 15,2% случаев у больных и в 8,06% в контрольной группе), снижение частоты



Рис. 4. Гиперэластичность кожи на лице



Рис. 5. Гиперэластичность кожи в области локтевого сустава

- сложных узоров – завитков (W) (в 20% у больных и в 33,8% в контрольной группе) ($p < 0,05$);
- снижение ладонного и пальцевого гребневого счета (табл. 2) ($p < 0,05$ у женщин).

Всем пациентам была назначена антиагрегантная терапия (кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки); больным с артериальной гипертонией – гипотензивные средства (блокаторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл 10–20 мг в сутки, диуретики – индапамид 1,5–2,5 мг в сутки, антагонисты кальция – амлодипин 5–10 мг

Таблица 1. Частота встречаемости различных видов извитостей внутренней сонной артерии, n

Виды извитости	Количество сосудов (n = 162)
C-образная	68
S-образная	59
Кинкинг	23
Койлинг	12
Всего	162

Таблица 2. Ладонный гребневой счет у взрослых больных с ишемическим инсультом с извитостью прецеребральных сосудов без синдромальной патологии соединительной ткани и в контрольной группе

Обследуемые	Левая рука	Правая рука	Обе руки
Больные М (n = 5)	38,8 ± 2,5	37,0 ± 3,0	76,8 ± 4,2
Больные Ж (n = 16)	39,1 ± 1,3*	36,2 ± 1,7	76,3 ± 2,6*
Контроль М (n = 175)	41,12 ± 0,47	39,93 ± 0,55	80,80 ± 0,92
Контроль Ж (n = 175)	42,85 ± 0,48	41,02 ± 0,49	83,85 ± 0,88

М – мужчины, Ж – женщины

Данные представлены как среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05

в сутки и др.) в подобранных дозировках. Ста тридцати пяти больным, у которых была выявлена гиперхолестеринемия, давались рекомендации приема гипохолестеринемического препарата (аторвастатин 10 мг в сутки).

В течение 2 лет проводился контроль самочувствия, динамики витальных показателей и неврологического статуса, регистрация ишемических событий, а также точности исполнения рекомендаций в рамках вторичной профилактики инсульта. За время наблюдения в группе зарегистрирована 1 «несосудистая» смерть вследствие острой пневмонии.

Используя шкалу NIHSS, у больных был оценен неврологический дефицит до начала приема антиагрегантных препаратов (средний балл составил 5,2 ± 1,2), спустя 1 год их применения (6,2 ± 0,8 балла) и по истечении 2 лет (6,9 ± 0,9 балла, p > 0,05 между исходными показателями, показателями через 1 и 2 года). В течение 2 лет у 89 (52%) пациентов степень тяжести неврологического дефицита не изменилась (3,7 балла), у 27 (16%) уменьшилась (с 7,2 до 6 баллов), у 56 (32%) выявлена отрицательная динамика неврологического статуса (увеличение с 6 до 8 баллов).

Если у пациентов, регулярно принимавших антиагрегантные препараты, не зарегистрировано ни одного ишемического события, то из отказавшихся от их приема инсульт произошел у каждого шестого. Отметим: из пациентов, частично выполнявших рекомендации, инсульт произошел у каждого десятого. Таким образом, учитывая, что наблюдение за больными осуществлялось в течение 2 лет, частота повторных ишемических инсультов у пациентов, отказавшихся от профилактического приема антиагрегантных средств, составила 7,9 на 100 пациентов в год, а у частично выполнявших рекомендации – 5,0 на 100 пациентов в год.

Повышенные цифры артериального давления выявлялись при обследовании у всех пациентов, поэтому в программу вторичной профилактики ишемического инсульта им включались рекомендации приема гипотензивных средств. Антигипертензивные препараты постоянно принимал 71 пациент, при этом почти у всех (n = 69) достигнуты целевые показатели артериального давления (ниже 140/90 мм рт. ст.). У 64 пациентов (36 принимали гипотензивные средства регулярно, 28 – в зависимости от самочувствия, без регулярного контроля артериального давления) целевого уровня достигнуто не было, 39 больных от приема гипотензивных препаратов отказались.

Число ишемических событий у пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, составило 0,7 на 100 пациентов в год, у частично комплаентных, но не достигших целевого уровня, – 4,7 на 100 пациентов в год, у некомплаентных лиц, то есть отказавшихся от приема гипотензивных средств, – 12,8 на 100 пациентов в год.

Гиперхолестеринемия была зарегистрирована у 135 (78,5%) пациентов. Всем им в программу индивидуальной вторичной профилактики ишемического инсульта включались рекомендации по приему гипохолестеринемических препаратов. Число ишемических инсультов у пациентов, достигших целевого уровня холестерина, было 4,1 на 100 пациентов в год; у принимавших гиполипидемические препараты, но не достигших целевого уровня холестерина, – 4,7 на 100 пациентов в год; у отказавшихся от приема – 5,6 на 100 пациентов в год (p > 0,05).

Обсуждение

У 47% больных, перенесших ишемический инсульт, по данным дуплексного сканирования внутренних сонных / общих сонных артерий



выявлены извитости прецеребральных сосудов, причем у 23 из них определялся кинкинг, а у 12 – койлинг.

В период наблюдения в группе пациентов зарегистрированы 17 (у 9,8% пациентов) ишемических событий – повторные ишемические инсульты в каротидном бассейне. В 6 случаях течение инсульта было фатальным. У пациентов, регулярно принимавших антиагреганты, уровень заболеваемости составил 1,1% в год, относительный риск повторного инсульта – 0,135. У отказавшихся от приема антиагрегантов уровень заболеваемости составил 7,9%, относительный риск – 7,42. Отношение шансов возникновения повторного инсульта в двух группах равнялось 0,116 ($p < 0,05$).

У пациентов, регулярно принимавших гипотензивную терапию, уровень заболеваемости составил 0,7%, относительный риск повторного инсульта – 0,057. У отказавшихся от приема гипотензивных препаратов уровень заболеваемости был 12,8% в год, относительный риск – 17,7. Отношение шансов возникновения повторного инсульта в двух группах было равно 0,043 ($p < 0,005$). В отношении гиполипидемической терапии полученные данные не достигли уровня статистической значимости в связи с низкой комплаентностью пациентов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой значимости приверженности к антиагрегантной и гипотензивной терапии во вторичной профилактике инсульта. Повышение приверженности терапии является эффективным рычагом воздействия на заболеваемость повторным инсультом.

Двухлетнее наблюдение группы из 172 пациентов в процессе проведения вторичной профилактики инсульта показало низкий уровень соблюдения пациентами режима приема рекомендуемых препаратов. Регулярно принимал препараты лишь каждый четвертый пациент, при этом наибольшая приверженность терапии отмечена в отношении антиагрегантных средств, наименьшая – гиполипидемических. Доля лиц,

отказывающихся выполнять рекомендации, составила 40%. Полученные данные свидетельствуют о низкой медицинской грамотности населения, без повышения которой получить реальное улучшение результатов профилактических мероприятий представляется маловероятным. Одновременно следует констатировать, что у лиц, соблюдавших врачебные рекомендации, риск повторного инсульта был ниже, чем у некомплаентных больных.

Заключение

У пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку в каротидном бассейне, в 47% случаев выявляются различные виды извитости внутренней сонной артерии по данным дуплексного сканирования. По результатам проведенного исследования можно говорить об определенном вкладе генетических факторов в развитие аномалии прецеребральных артерий у взрослых больных с ишемическим инсультом, что подтверждается дерматоглифическими данными. В частности, этим пациентам свойственны такие особенности, как дистальное смещение осевого ладонного трирадиуса, изменение частоты рисунков на коже возвышения большого пальца и мизинца, снижение ладонного и пальцевого гребневого счета. Предположительно, соединительнотканная недостаточность определяет повышенный риск развития аномалии прецеребральных артерий у данной категории пациентов. Двухлетнее наблюдение за пациентами в процессе вторичной профилактики инсульта препаратами антиагрегантного, антигипертензивного и гиполипидемического действия показало эффективность лекарственной профилактики, а также зависимость ее результатов от соблюдения пациентами врачебных рекомендаций. Получены достоверные различия относительного риска развития инсульта в группах пациентов, соблюдавших рекомендации и отказавшихся им следовать. ©

Литература

1. Стаховская ЛВ, Котов СВ, ред. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА; 2013. 397 с.
2. Сидорова ОП, Котов СВ, Поплавская НМ. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(5):94–7.
3. Лобов МА, Казанчян ПО, Иллариошкин СН, Чечеткин АО, Валиков ЕА, Сидорова ОП, Та-
раканова ТЮ, Лоторева МА, Борисова МН. Врожденная патологическая извитость внутренней сонной артерии: популяционный скрининг и генетические аспекты. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(4):5–9.
4. Ючино К, Пари Дж, Гротта Дж. Острый инсульт. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 233 с.
5. Солониченко ВГ, Богданов НН. Медицинская дерматоглифика. М.; 2002. 156 с.
6. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis. 1973;32(5):413–8.
7. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol. 2000;27(7):1777–9.



References

1. Stakhovskaya LV, Kotov SV, editors. Insul't. Rukovodstvo dlya vrachey [Stroke. Manual for doctors]. Moscow: MIA; 2013. 397 p. (in Russian).
2. Sidorova OP, Kotov SV, Poplavskaya NM. Tserebral'naya sosudistaya patologiya pri nasledstvennoy displazii soedinitel'noy tkani [Cerebral vascular pathology in hereditary dysplasia of the connective tissue]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;112(5):94–7 (in Russian).
3. Lobov MA, Kazanchyan PO, Illarioshkin SN, Chechetkin AO, Valikov EA, Sidorova OP, Tarakanova TYu, Lotoreva MA, Borisova MN. Vrozhden'naya patologicheskaya izvitost' vnutrenney sonnoy arterii: populyatsionnyy skrining i geneticheskie aspekty [Congenital pathological tortuosity of the internal carotid artery: population screening and genetic aspects]. Annals of clinical and experimental neurology. 2007;1(4):5–9 (in Russian).
4. Uchino K, Pary J, Grotta J. Acute stroke care. Transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 233 p. (in Russian).
5. Solonichenko VG, Bogdanov NN. Meditsinskaya dermatoglyfika [Medical dermatoglyphics]. Moscow; 2002. 156 p. (in Russian).
6. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis. 1973;32(5):413–8.
7. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol. 2000;27(7):1777–9.

Clinical and genetic aspects of abnormal tortuosity of precerebral arteries in ischemic stroke

Poplavskaya N.M. • Sidorova O.P. • Kotov S.V.

Background: Inherited connective tissue pathology is the most frequent genetic abnormality. Weakness of connective tissue in this group of disorders is manifested not only by excessive joint mobility, but also by abnormalities in other organs and systems, including vessels. In inherited connective tissue disorders brain artery aneurysms and abnormal vascular tortuosity is found that can be a risk factor for stroke.

Aim: To study frequency of abnormal tortuosities of brachiocephalic vessels in post-ischemic stroke patients, as well as efficacy of secondary stroke prevention in such patients.

Materials and methods: One hundred and seventy two adult patients with ischemic stroke were examined. Neurological deficiency was assessed with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and with the modified Rankin scale. Abnormalities of precerebral arteries were found by ultrasound dopplerography and duplex scanning. To diagnose any abnormalities of connective tissue, clinical and genetic analysis, dermatoglyphic assessment and scoring of excessive joint mobility (Beighton scale) were used.

Results: Abnormal tortuosity of precerebral arteries is found in 47% of patients with ischemic stroke. The screening performed in 25 of such patients showed connective tissue disorders in one third of them (in 2 patients, Ehlers-Danlos

syndrome, in 2 patients, connective tissue dysplasia, in 4 patients, mild symptoms of abnormal connective tissue, such as excessive joint mobility scoring to 1–2). In patients without inherited syndromes, some dermatoglyphic traits were found, i.e., distal shift of the axial palmar triradius, higher frequency of patterns on the skin of the thenar, lower pattern frequency on the skin of the hypothenar, higher frequency of simple digital patterns (A and T), lower frequency of complex patterns, such as whorls (W), lower palmar and digital ridge counts. The results of secondary stroke prevention with antiplatelet agents, antihypertensives and cholesterol-lowering agents depended on patient compliance to medical recommendations. The odds ratio for a repeated stroke in the groups who were regularly taking these agents, compared to the groups who were not, was 0.116 for treatment with antiplatelet agents ($p < 0.05$) and 0.043 for antihypertensive therapy ($p < 0.005$).

Conclusion: Dysplasia of connective tissue can lead to formation of tortuous precerebral arteries and become an additional risk factor for strokes. Conventional antiplatelet, antihypertensive and cholesterol-lowering prophylaxis is effective in patients with tortuous precerebral arteries, but its results depend on patient compliance.

Key words: stroke, abnormal vascular tortuosity, dermatoglyphics, connective tissue dysplasia, prevention, compliance.

Poplavskaya Nataliya Mikhaylovna – PhD, Physician, Department of Neurology¹

Sidorova Olga Petrovna – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Leading Research Fellow, Department of Neurology²

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty²

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62.
E-mail: kotovsv@yandex.ru

¹ Solnechnogorsk Central District Hospital; mkr Rekindso, Solnechnogorsk, Moskovskaya oblast', 141500, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Реабилитация больных с распадом речевого мышления при локализации очага поражения в задних отделах коры головного мозга

Щербакова М.М. • Котов С.В.

Актуальность. Накопившиеся в последнее время научные данные о механизмах компенсации у больных с последствиями нарушения мозгового кровообращения позволяют пересмотреть традиционные методики восстановления афазии.

Цель – повысить эффективность логопедической реабилитации больных с последствиями локального нарушения мозгового кровообращения в задних отделах коры головного мозга.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 286 пациентов, имеющих речевые нарушения в форме афазии в ранний и поздний восстановительные периоды инсульта. Наличие афазии, обусловленной угнетением функционирования в задних отделах коры головного мозга,

подтверждено результатами неврологического и логопедического обследования по методике оценки речи при афазии (Л.С. Цветкова и соавт., 1981). В зависимости от формы афазии пациенты были распределены на группы: 1) с акустико-гностической афазией (средняя височная извилина); 2) с акустико-мнестической афазией (верхняя височная извилина); 3) с семантической афазией (теменно-височно-затылочные отделы). Проведен курс логопедической реабилитации, направленный на восстановление речевого мышления.

Результаты. Для больных с акустико-мнестической и семантической афазией методика восстановления при грубой степени тяжести речевых нарушений ранее отсутствовала. Нами были разработаны и внедрены модифицированные

методики восстановления речевого мышления для больных с задними формами афазии, которые позволили повысить эффективность реабилитации. При грубой степени афазии улучшение получено у 61% больных, при средней – у 68%, при легкой – у 90%.

Заключение. Ключевым моментом достижения высоких результатов восстановления речевого мышления послужил учет механизмов речевых нарушений и компенсаторных процессов, возникающих у больных с последствиями локального нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: инсульт, афазия, височно-теменно-затылочная область, логопедия, методика.

Структурная организация различных корковых областей головного мозга определяется их функцией. В каждой из сенсорных областей имеется топическое представление тех импульсов, которые они обрабатывают [1]. Эта функциональная особенность относится и к задним отделам коры головного мозга. При поражении вторичных полей возникает акустико-гностическая и акустико-мнестическая афазии, затрагивание третичных полей приводит к семантической афазии. А.Р. Лурия считал, что семантическую, акустико-гностическую и акустико-мнестическую афазии объединяет преимущественное доминирование импрессивных речевых нарушений, в результате которых страдают парадигматические связи по сходству, симультанный синтез, выбор. Это проявляется в трудностях оперирования основными компонентами парадигматических кодов языка: фонематическими, лексико-семантическими и лексико-грамматическими [2].

В основе синдрома акустико-гностической афазии, обусловленного очагом поражения задней

трети верхней височной извилины, лежит искажение сложных форм акустического анализа и синтеза звуков речи, что проявляется в нарушении фонематического восприятия.

При акустико-мнестической афазии затрагиваются средние отделы конвекситальной части височной области, которые обладают тесными связями как со слуховым и зрительными отделами коры, так и с медиобазальными отделами, имеющими прямое отношение к неспецифическим тонизирующим механизмам и аффективным процессам. Именно поэтому механизмом данного речевого нарушения может в одних случаях выступать проактивное и ретроактивное торможение (отдельные элементы, включенные в серию, легко тормозят друг друга), а в других – уравнивание интенсивности следов (сила новых и прежних, актуальных и побочных следов уравнивается, и вероятность всплывания нужного следа уменьшается).

Семантическая афазия обусловлена очагом поражения в теменно-височно-затылочных областях левого полушария. В основе данного синдрома

Щербакова Мария Михайловна – логопед высшей категории¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (910) 452 97 39. E-mail: mmsch@mail.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



лежат дефекты специальных видов симультанных (пространственных) синтезов, вызывающих нарушение смыслового строения слова. Таким образом, непосредственная предметная отнесенность слова остается сохранной, а вся кроющаяся за словом система связей и отношений оказывается глубоко нарушенной. Однако микроскопическая структура коры головного мозга не является строго детерминированной генетически, то есть неизменной. Мы разделяем высказанный А.Р. Лурией принцип о системной и динамической локализации высших психических функций головного мозга [2]. Все психические процессы человека представляют собой сложные функциональные системы и осуществляются при участии комплексов совместно работающих мозговых аппаратов, каждый из которых вносит свой вклад в организацию этой системы.

Накопившиеся к настоящему времени научные данные о механизмах компенсации у больных с последствиями нарушения мозгового кровообращения, в том числе при локализации очага в задних отделах коры головного мозга [3, 4, 5], позволяют пересмотреть традиционные методики восстановления афазии у таких пациентов. Это должно способствовать повышению эффективности реабилитации и снижению процента инвалидности среди лиц трудоспособного взрослого населения, перенесших инсульт.

При помощи методов нейровизуализации удалось выявить особенности активации определенных зон головного мозга в процессе восприятия и переработки речевой информации [6, 7, 8]. Когда субъект решает речевые задания, в его головном мозге происходит перестройка исходных взаимодействий в направлении избирательного усиления конвергенции на задние ассоциативные области: височную кору и височно-теменно-затылочную зону. В дальнейшем направление речевой информации зависит от следующих факторов: конкретной ситуации, поставленной задачи, мотивационной составляющей, опыта субъекта. Обнаружено вовлечение височно-теменно-затылочных отделов левого полушария при решении фонологической и орфографической задач [9]. Эти результаты коррелируют с экспериментально-психологическими исследованиями о различиях во времени выполнения лексических и сублексических заданий при работе с прочитанным текстом [10]. В процессах понимания слов и предложений была замечена активация теменно-височной области левого полушария [11]. Далее речевые репрезентации включаются в сферу семантики, широко представленную как в задних, так и в передних отделах головного

мозга. Некоторые исследователи, изучавшие выполнение семантических операций, выделили в качестве их структурно-функционального субстрата преимущественно височные отделы [6, 12]. Однако результаты картирования мозга показали: обработка семантической информации активировала одновременно несколько областей головного мозга [5, 6, 8, 9, 11, 13, 14]. Были задействованы как нижние лобные области билатерально, так и левая задняя височная область. Данные о том, что при решении речевых задач доминируют лобная и лобно-височная кора, были подтверждены целым рядом исследований [8, 9, 13, 14]. При этом лобные отделы также регулируют и контролируют все вербальные функции.

Цель исследования – оптимизировать реабилитацию больных с акустико-гностической, акустико-мнестической, семантической формами афазии, обусловленными локальным нарушением мозгового кровообращения в задних отделах коры головного мозга.

Материал и методы

Исследование проводилось с августа 2008 по июнь 2015 г. на базах 3-го сосудистого отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 и первого неврологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На основе разработанных модифицированных методик авторами были составлены и опубликованы практические пособия для восстановления речи у выбранной группы больных, рекомендованные Центром патологии речи и нейрореабилитации (под руководством академика РАО В.М. Шкловского), создана автоматизированная программа для диагностики типа и тяжести расстройства речевого мышления [15, 16].

Для исследования нами была отобрана группа больных в ранний и поздний восстановительные периоды после инсульта. Давность развития речевого расстройства совпадала с длительностью нарушения мозгового кровообращения и к моменту обследования варьировала от нескольких дней до 3 лет. Всего в исследовании участвовали 286 человек (156 мужчин, 130 женщин). По возрастным группам (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения) пациенты распределились следующим образом: молодой возраст (22–44 года) – 36, средний (45–59 лет) – 79, пожилой (60–92 года) – 171 человек. Проведено неврологическое и логопедическое обследование по методике



оценки речи при афазии [17], подтвердившее наличие афазии, обусловленной угнетением функционирования в задних отделах коры головного мозга. У 135 пациентов выявлена акустико-гностическая афазия (в том числе у 48 – грубой, 57 – средней, 30 – легкой степени тяжести), у 78 – акустико-мнестическая афазия (у 21 – грубой, 33 – средней, 24 – легкой степени тяжести) и у 83 – семантическая афазия (у 26 – грубой, 29 – средней, 28 – легкой степени тяжести).

Локализацию очага поражения и характер инсульта определяли при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Так, у тех пациентов, у которых при неврологическом диагнозе «острое нарушение мозгового кровообращения ишемического типа» по данным объективных исследований выявлялись признаки острых ишемических изменений и внутримозгового кровоизлияния в области левой височной доли, логопедический диагноз был «акустико-гностическая афазия»; признаки ишемических изменений и внутримозгового кровоизлияния в левой теменно-височно-затылочной области – «семантическая афазия»; признаки ишемических образований и внутримозгового кровоизлияния в левой височно-затылочной и заднетеменной области – «акустико-мнестическая афазия». Из ряда обследованных нами больных у 39 человек ишемический очаг при компьютерной или магнитно-резонансной томографии не визуализировался, но при этом наблюдалась четкая картина угнетения задних отделов головного мозга.

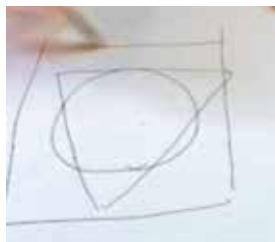
В основу разработанных нами модифицированных методик восстановления речи при афазии были положены следующие принципы: системный характер; влияние на все компоненты речевой системы; опосредованное воздействие на другие высшие психические функции, нарушенные вследствие первичного дефекта.

Проведенный теоретический анализ данных литературы позволил определить особенности характера течения речевых нарушений у пациентов с задними афазиями [2, 3, 18, 19, 20]. Таким больным легче воспринимать осмысленные слова, чем бессмысленные сочетания звуков; целостное предложение, чем изолированные слова; фразу, у которой глубинная синтаксическая структура не расходится с поверхностной синтаксической структурой (то есть форма равна содержанию). Пациентам с задними афазиями свойственны проявления вторичных изменений других когнитивных функций (мыслительных процессов, зрительно-пространственного восприятия, восприятия ритма и т.д.).

Все методики в зависимости от степени тяжести афазии мы разделили на три части, в каждой из которых выделили три этапа [21]. В первой применили обходной путь восстановления, заключающийся как в привлечении сохранных возможностей субдоминантного полушария, так и в подготовке к стимуляции и растормаживанию угнетенного доминантного полушария. Например, при акустико-гностической афазии проводилась работа над глобальным чтением, предметной отнесенностью слова, нахождением смысловых искажений; при акустико-мнестической афазии с помощью зрительного восприятия восстанавливалась предметная отнесенность слова, а при семантической афазии нарушение зрительного гнозиса преодолевалось с помощью глобального восприятия предметных картинок и анализа схематических изображений.

Во второй части мы использовали прямой путь восстановления, задачей которого служила перестройка функции, то есть привлечение запасных афферентаций в сочетании со стимуляцией и растормаживанием. При акустико-гностической афазии были введены следующие методические приемы: дифференциация слов-омофонов, омографов, анализ грамматических искажений; при акустико-мнестической афазии – объяснение функциональных назначений предметов, рисование предмета по памяти, подбор антонимов и синонимов к словам, запоминание адресов и номеров телефонов, дифференциация омонимов; при семантической афазии – чтение текста, написанного в вертикальном направлении, анализ возвратных конструкций, решение математических задач, интерпретация пословиц.

В третьей части также применялся прямой путь восстановления с целью закрепления восстановленной речи, дальнейшего ее стимулирования и растормаживания. При акустико-гностической афазии использовали такие методы и приемы, как введение в контекст, разгадывание кроссвордов, подбор синонимов, антонимов к словам, нахождение ошибок, допущенных в тексте, довершение логико-грамматических оборотов, пересказ текста, письменные сочинения; при акустико-мнестической афазии – составление предложений из отдельных слов, исправление грамматических ошибок, составление рассказа, решение математических и логических задач, толкование стойких речевых выражений, выявление логических ошибок, допущенных в тексте; при семантической афазии – выявление причинно-следственных связей, толкование стойких речевых выражений, подбор предлогов, исправление грамматических ошибок,



А



Б

Пациент В. с семантической афазией грубой степени тяжести выполняет инструкцию: **А** – до реабилитации: «В центре листа нарисуйте круг, под кругом треугольник, над кругом квадрат»; **Б** – после реабилитации: «В центре листа нарисуйте круг, под кругом квадрат, над кругом треугольник. Слева от круга напишите цифру восемь, справа от круга напишите цифру пять»

допущенных в тексте, дифференциация словомографов, решение логических задач и выявление логических ошибок.

Результаты

Курс логопедической реабилитации с использованием модифицированных методик восстановления речевого мышления, проведенный у больных с задними формами афазии, позволил получить значительное улучшение при грубых степенях тяжести речевых нарушений в среднем в 61% случаев: у 58% при акустико-гностической афазии, 60% при акустико-мнестической афазии и 63% при семантической афазии. При средней степени тяжести значительное улучшение наблюдалось в среднем в 68% случаев: в 67% при акустико-гностической афазии, 69% при акустико-мнестической афазии и 72% при семантической афазии. Практическое восстановление при легкой степени тяжести наблюдалось в 90% случаев: в 87% при акустико-гностической афазии, 91% при акустико-мнестической афазии и 93% при семантической афазии.

В рамках исследования была отобрана группа больных ($n=52$), с которыми проводилась работа по традиционной логопедической методике. В этой группе из 21 пациента с акустико-гностической афазией у 10 человек наблюдалась грубая степень тяжести речевых нарушений, у 6 – средняя и у 5 – легкая; из 15 больных с акустико-мнестической афазией – у 4, 5 и 6; из 16 пациентов с семантической афазией – у 3, 6 и 7 соответственно. При акустико-гностической афазии в случае грубой степени тяжести значительное улучшение отмечено в 21% случаев. При средней степени тяжести значительное улучшение наблюдалось в среднем в 33% случаев (35% при акустико-гностической афазии, 34% при акустико-мнестической афазии, 32% при семантической афазии). Практическое восстановление при легкой степени тяжести зарегистрировано у 20% пациентов (25% при акустико-гностической афазии, 19% при акустико-мнестической афазии, 16% при семантической афазии).

Особо остановимся на тех больных с последствиями нарушения мозгового кровообращения при

задней локализации очага поражения, которые имеют грубые степени тяжести афазии. У таких пациентов наблюдаются либо грубые нарушения предметной отнесенности слова вследствие зрительной агнозии (при акустико-мнестической афазии), либо серьезные зрительные и зрительно-пространственные нарушения, сопровождаемые акалькулией (при семантической афазии) [22]. Методика работы с данной группой больных в литературе ранее не описана. Мы попытались определить методики восстановления грубых степеней тяжести акустико-мнестической и семантической афазии с целью поиска наиболее эффективного пути восстановления речи. При акустико-мнестической афазии с помощью зрительного восприятия восстанавливалась предметная отнесенность слова. Больным предлагались следующие методические приемы: показ предметных картинок, восприятие недорисованных картинок, объяснение функциональных назначений предметов, изображенных на предметных картинках, рисование предмета по памяти, работа над схемой тела. При семантической афазии проводилась работа, направленная на восстановление зрительно-пространственного восприятия. При этом использовались глобальное восприятие предметных картинок и анализ схематических изображений; выделение фигуры из фона; соотнесение деталей с предметом; дифференциация наложенных изображений; дифференциация римских цифр, разбор схемы тела на картинке с переносом на себя; расстановка времени на часах; чтение текста, написанного в вертикальном направлении [23].

Рассмотрим пример восстановления зрительно-пространственного восприятия по предлагаемой модифицированной методике у больного В. с диагнозом «семантическая афазия грубой степени тяжести». До реабилитации у больного В. было грубо нарушено зрительно-пространственное восприятие, что проявлялось, в частности, в виде неправильного выполнения зрительно-пространственных заданий, пациент не мог правильно расположить фигуры относительно друг друга. После двухнедельного курса реабилитации зрительно-пространственное восприятие у больного В. было восстановлено, пациент правильно выполнил задание (рисунок).

Заключение

Проведенное исследование показало, что существенного восстановления речевых нарушений среди пациентов с задними формами афазии можно добиться более чем у $\frac{2}{3}$ больных, перенесших инсульт. При этом ключевыми моментами



достижения положительного результата от проведенных логопедических занятий являются правильное распознавание типа нарушения речевого

мышления, оценка степени речевых нарушений и использование компенсаторных процессов, возникающих у больных с последствиями инсульта. ☞

Литература

1. Котов СВ. Основы клинической неврологии. Клиническая нейроанатомия, клиническая нейрофизиология, топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672 с.
2. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер; 2008. 624 с.
3. Зайдель Э. Лексическая организация и правое полушарие. В: Хомская ЕД, ред. Хрестоматия по нейропсихологии. М.: МПСИ; 2004. с. 542–4.
4. Манвелов ЛС, Кадыков АС. Инсульт. М.: В. Секачев, Институт общегуманитарных исследований; 2004. 192 с.
5. Маршинин БА. Перцептивные и мыслительные процессы, их мозговое обеспечение. М.: Логос; 2007. 196 с.
6. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat. 2000;197 Pt 3:335–59.
7. Shaywitz BA, Pugh KR, Constable T, Shaywitz SE, Bronen RA, Fulbright RK, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Skudlarski P, Gore JC. Localization of semantic processing using functional magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp. 1995;2(3):149–58.
8. Jobard G, Crivello F, Tzourio-Mazoyer N. Evaluation of the dual route theory of reading: a meta-analysis of 35 neuroimaging studies. Neuroimage. 2003;20(2):693–712.
9. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulman MM. Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. Neuroimage. 2002;16(1):7–22.
10. Johnson JS, Newport EL. Critical period effects in second language learning: the influence of maturational state on the acquisition of English as a second language. Cogn Psychol. 1989;21(1):60–99.
11. Posner M, Sandson J, Dhawan M, Shulman S. Is word recognition automatic? A cognitive-anatomical approach. Cogn Neurosci. 1989;1(1):50–60.
12. Halgren E, Dhond RP, Christensen N, Van PC, Marinkovic K, Lewine JD, Dale AM. N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. Neuroimage. 2002;17(3):1001–116.
13. Fredericu AD, Ruschemeyer SA, Hahne A, Fielach CJ. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. Cereb Cortex. 2003;13(2):170–7.
14. Démonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. Physiol Rev. 2005;85(1):49–95.
15. Щербакова ММ, Ларина ОД. Сборник заданий для восстановления речи у больных с акустико-мнестической афазией. М.: В. Секачев; 2012. 62 с.
16. Щербакова ММ, Ларина ОД. Сборник заданий для восстановления речи у больных с семантической афазией. М.: В. Секачев; 2013. 80 с.
17. Ахутина ТВ, Цветкова ЛС, Пылаева НМ. Методика оценки речи при афазии. М.: Изд-во МГУ; 1981. 67 с.
18. Дорофеева СА. Реабилитация больных с речеслуховой агнозией. В: Храковская МГ, ред. Проблемы патологии развития и распада речевой функции: Методические материалы научно-практической конференции «Центральные механизмы речи», посвященной памяти проф. Н.Н. Трауготт. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета; 2001. с. 112–5.
19. Иваницкая ЛИ, Ополинский ЭС, Шкловский ВМ. Электрофизиологические исследования механизмов акустической информации у больных с сенсорной афазией. Дефектология. 1988;(5):10–6.
20. Храковская МГ. Резервные способы восстановления высших психических функций у больных с афазией. В: Хомская ЕД, Ахутина ТВ, ред. I Международная конференция памяти А.Р. Лурия: сборник докладов. М.: Факультет психологии МГУ; 1998. с. 241–4. Доступно на: http://transyoga.ru/assets/files/books/psychology/homsk_confpam.pdf.
21. Щербакова ММ, Котов СВ. Реабилитация больных с афазией по модифицированным методикам восстановления. Альманах клинической медицины. 2014;(31):56–60.
22. Щербакова ММ. Методики восстановления речи у больных с акустико-мнестической и семантической афазиями грубой степени тяжести. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):38–45.
23. Щербакова ММ, Котов СВ. Семантическая афазия. Обследование и реабилитация больных. Русский медицинский журнал. 2014;(10):792–4.
1. Kotov SV. Osnovy klinicheskoy nevrologii. Klinicheskaya neuroanatomiya, klinicheskaya nefrofiziologiya, topicheskaya diagnostika zabolevaniy nervnoy sistemy: rukovodstvo dlya vrachey [Basics of clinical neurology. Clinical neuroanatomy, clinical neurophysiology, topical diagnostics of disorders of the nervous system: a manual for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 672 p. (in Russian).
2. Luriya AR. Vysshie korkovye funktsii cheloveka [High cortical functions in humans]. Saint Petersburg: Piter; 2008. 624 p. (in Russian).
3. Zaydel' E. Leksicheskaya organizatsiya i pravoe polusharie [Lexical organization and the right hemisphere]. In: Khomskaya ED, editor. Khrestomatiya po neyropsikhologii [A reading book on neuropsychology]. Moscow: MPSI; 2004. p. 542–4 (in Russian).
4. Manvelov LS, Kadykov AS. Insul't [Stroke]. Moscow: V. Sekachev, Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy; 2004. 192 p. (in Russian).
5. Marshinin BA. Pertseptivnye i myslitel'nye protsessy, ikh mozgovoie obespechenie [Perceptive and thinking processes and their brain resourcing]. Moscow: Logos; 2007. 196 p. (in Russian).
6. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J Anat. 2000;197 Pt 3:335–59.
7. Shaywitz BA, Pugh KR, Constable T, Shaywitz SE, Bronen RA, Fulbright RK, Shankweiler DP, Katz L, Fletcher JM, Skudlarski P, Gore JC. Localization of semantic processing using functional magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp. 1995;2(3):149–58.
8. Jobard G, Crivello F, Tzourio-Mazoyer N. Evaluation of the dual route theory of reading: a meta-analysis of 35 neuroimaging studies. Neuroimage. 2003;20(2):693–712.
9. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulman MM. Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. Neuroimage. 2002;16(1):7–22.
10. Johnson JS, Newport EL. Critical period effects in second language learning: the influence of maturational state on the acquisition of English as a second language. Cogn Psychol. 1989;21(1):60–99.
11. Posner M, Sandson J, Dhawan M, Shulman S. Is word recognition automatic? A cognitive-an-



- atomical approach. *Cogn Neurosci.* 1989;1(1): 50–60.
12. Halgren E, Dhond RP, Christensen N, Van PC, Marinkovic K, Lewine JD, Dale AM. N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. *Neuroimage.* 2002;17(3):1001–116.
13. Fredericu AD, Ruschemeyer SA, Hahne A, Fielach CJ. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex.* 2003;13(2):170–7.
14. Démonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev.* 2005;85(1):49–95.
15. Shcherbakova MM, Larina OD. Sbornik zadaniy dlya vosstanovleniya rechi u bol'nykh s akustiko-mnesticheskoy afaziey [Collection of tasks to restore the speech in patients with acoustic+amnesic aphasia]. Moscow: V. Sekachev; 2012. 62 p. (in Russian).
16. Shcherbakova MM, Larina OD. Sbornik zadaniy dlya vosstanovleniya rechi u bol'nykh s semanticheskoy afaziey [Collection of tasks to restore the speech in patients with semantic aphasia]. Moscow: V. Sekachev; 2013. 80 p. (in Russian).
17. Akhutina TV, Tsvetkova LS, Pylaeva NM. Metodika otsenki rechi pri afazii [The technique for speech assessment in aphasia]. Moscow: MSU; 1981. 67 p.
18. Dorofeeva SA. Reabilitatsiya bol'nykh s rechesluzhkovoy agnoziey [Rehabilitation of patients with speech and auditory aphasia]. In: Khrakovskaya MG, editor. Problemy patologii razvitiya i raspada rechevoy funktsii: Metodicheskie materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Tsentral'nye mekhanizmy rechi", posvyashchennoy pamyati prof. N.N. Traugott [The problems of abnormalities in development and destruction of the speech functioning: methodological materials and the research and practical conference "The Central Speech Mechanisms" in memoriam Prof. N.N. Traugott]. Saint Petersburg: SPbU; 2001. p. 112–5 (in Russian).
19. Ivanitskaya LI, Opolinskiy ES, Shklovskiy VM. Elektrofiziolicheskie issledovaniya mekhanizmov akusticheskoy informatsii u bol'nykh s sensornoy afaziey [Electrophysiological assessments of the mechanisms of acoustic information in patients with sensory aphasia]. *Defektologiya.* 1988;(5):10–6.
20. Khrakovskaya MG. Rezervnye sposoby vosstanovleniya vysshikh psikhicheskikh funktsiy u bol'nykh s afaziey [Stand-by methods of restoration of higher mental functions in patients with aphasia]. In: Khomskaya ED, Akhutina TV, editors. I Mezhdunarodnaya konferentsiya pamyati A.R. Luriya: sbornik dokladov [1st International Conference in memoriam A.P. Luriya: a collection of reports]. Moscow: MSU, Faculty of Psychology; 1998. p. 241–4. Available from: http://transyoga.ru/assets/files/books/psychology/homsk_confam.pdf (in Russian).
21. Shcherbakova MM, Kotov SV. Reabilitatsiya bol'nykh s afaziey po modifitsirovannym metodikam vosstanovleniya [Rehabilitation of patients with aphasia according to modified restoration techniques]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014;(31):56–60 (in Russian).
22. Shcherbakova MM. Metodiki vosstanovleniya rechi u bol'nykh s akustiko-mnesticheskoy i semanticheskoy afaziyami grubyykh stepeney tyazhesti [Techniques for speech restoration in patients with severe acoustic+amnesic and semantic aphasia]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013;(1):38–45 (in Russian).
23. Shcherbakova MM, Kotov SV. Semanticheskaya afaziya. Obsledovanie i reabilitatsiya bol'nykh [Semantic aphasia. Patient assessment and rehabilitation]. *Russian Medical Journal.* 2014;(10):792–4 (in Russian).

Rehabilitation of patients with speech disorders occurring from posterior cortical lesions

Scherbakova M.M. • Kotov S.V.

Background: Research data on the compensatory mechanisms in patients with stroke sequelae that have been accumulated within the last years, allows for reconsideration of conventional techniques to restore aphasia.

Aim: To increase efficacy of the logopedic rehabilitation of patients with sequelae of the local posterior cortical lesions of the brain.

Materials and methods: Two hundred and eighty six patients with aphatic speech disorders during the early and late restorative periods of stroke participated in the study. The presence of aphasia caused by suppressed functioning of the posterior cortical areas was confirmed by the results of neurologic and logopedic assessments using the method of speech assessment in aphasia (L.S. Tsvetkova et al., 1981). Depending on the type of aphasia, the patients were divided in the groups as follows: 1) those with acoustic+gnostic aphasia (middle temporal gyrus); 2) those with acoustic+amnesic aphasia (upper temporal

gyrus); 3) those with semantic aphasia (parietal – temporal – occipital areas). All patients underwent a course of logopedic rehabilitation aimed at restoration of the speech thinking.

Results: Until now, there was no technique for restoration of acoustic+amnesic and semantic types of aphasia with severe speech impairment. We have developed and implemented modified restoration methods for patients with posterior types of aphasia that increased the efficacy of rehabilitation. An improvement was seen in 61% of patients with severe aphasia, in 68% of those with moderate degree of aphasia and in 90% of patients with mild aphasia.

Conclusion: The clue for achievement of very good results of speech thinking restoration was the consideration of the mechanisms of speech impairment and compensatory processes in patients with the stroke sequelae.

Key words: stroke, aphasia, temporal – parietal – occipital area, logopedics, technique.

Scherbakova Maria Mikhaylovna – First Category Logopedist¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 452 97 39.
E-mail: mmsch@mail.ru

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта

Котов С.В. • Исакова Е.В. • Волченкова Т.В. • Сметана Л.В. • Белкина С.Н.

Актуальность. Поскольку проведение системной тромболитической терапии показано не более 10% больных с ишемическим инсультом, поиск методов лекарственной помощи в рамках базисной терапии инсульта представляется актуальной проблемой неврологии.

Цель – изучение эффективности применения мельдония у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Проведено обследование 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне. Основную группу составили 70 пациентов, получавших в составе базисной терапии мельдоний (Милдронат). Препарат вводили ежедневно

внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель. В контрольную группу вошли 40 пациентов, получавших только базисную терапию. По половозрастным характеристикам, тяжести инсульта и степени нарушения функций различий между группами не было.

Результаты. У пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ишемического инсульта мельдоний, отмечено статистически значимое более выраженное снижение неврологического дефицита, оцененное по шкале NIHSS, по сравнению с пациентами из группы контроля ($3,1 \pm 0,1$ и $2,6 \pm 0,17$ балла

соответственно, $p < 0,05$), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Рэнкина ($1,3 \pm 0,03$ и $1,07 \pm 0,07$, $p < 0,01$) и увеличение уровня двигательной активности по индексу мобильности Ривермид ($3,6 \pm 0,17$ и $2,9 \pm 0,25$, $p < 0,05$).

Заключение. Выявлен положительный результат от включения мельдония в комплекс лекарственной терапии больных с ишемическим инсультом, что выразилось в снижении уровня неврологического дефицита, повышении уровня двигательной и повседневной активности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, базисная терапия, мельдоний.

Инсульт выступает второй после ишемической болезни сердца причиной смертности населения во всем мире, при этом число ишемических событий в 5–7 раз превышает геморрагические [1, 2]. В настоящее время реперфузионная терапия считается единственным эффективным методом лечения при ишемическом инсульте. Наиболее используемым видом реперфузии остается системная тромболитическая терапия. Учитывая большое число ограничений и противопоказаний для системной тромболитической терапии (терапевтическое окно, риск геморрагической трансформации, риск реперфузионного повреждения вещества головного мозга, неодинаковая эффективность при

различных патогенетических подтипах ишемического инсульта), ее получают не более 10% из общего числа больных с ишемическим инсультом [3, 4].

Несмотря на обширный арсенал лекарственных препаратов, используемых в терапии у больных с ишемическим инсультом, продолжается постоянный поиск средств нейропротективного действия. Однако новые препараты, демонстрируя высокую эффективность в экспериментах на животных моделях ишемического инсульта, на стадии клинических исследований терпят неудачу [5, 6].

После истечения 4,5-часового промежутка, когда проведение системной тромболитической терапии уже противопоказано, а возможности



лечения ишемического инсульта как такового оказываются исчерпанными, в распоряжении врача остаются лишь реабилитационные мероприятия, вторичная профилактика и базисная терапия, предусматривающая поддержание витальных функций и предупреждение и купирование осложнений заболевания. Одним из приоритетных мероприятий признаны обеспечение адекватной гемодинамики и нормализация энергетического метаболизма [1].

Среди препаратов для базисной терапии у больных с ишемическим инсультом привлекают внимание лекарственные средства с мультифакторным воздействием, использование которых позволяет не только оказывать влияние на различные звенья патогенеза, но и уменьшать лекарственную нагрузку. К таким препаратам относится, в частности, мельдоний.

Препарат, являющийся структурным аналогом гамма-бутиробетаина, ингибирует фермент гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, ответственный за превращение эндогенного гамма-бутиробетаина в карнитин. В организме карнитин выполняет важную функцию в процессе утилизации жирных кислот – их транспортировку от наружной мембраны митохондрий к матриксу, где расположены ферментные ансамбли, участвующие в окислении длинноцепочечных жирных кислот. В результате снижается бета-окисление жирных кислот и увеличивается утилизация глюкозы в митохондриях [7, 8]. Что касается энергетического обмена в клетках организма, отметим: с одной стороны, процесс окисления жирных кислот поставляет организму наибольшее количество энергии, с другой – он наиболее кислородозатратен (например, по сравнению с окислением глюкозы). Этот окислительный процесс эффективно протекает при нормоксии, но в условиях гипоксии оказывается нецелесообразным, поскольку истощает и так небольшие запасы кислорода. Наиболее активно препараты, блокирующие бета-окисление жирных кислот, используются в кардиологии, в том числе при ишемической болезни сердца, аритмиях, сердечной недостаточности (так, триметазидин так же, как и мельдоний, снижает уровень карнитина в миокарде, но имеет другой механизм действия). Мельдоний характеризуется целым рядом эффектов, которые делают перспективным его использование при ишемических поражениях головного мозга: цитопротективным, вазодилатационным, гипогликемизирующим, реологическим и др. [9, 10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности применения мельдония у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Котов Сергей

Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Исакова Елена

Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Волченкова Татьяна

Владимировна – канд. мед. наук, заведующая неврологическим отделением по разделу «Здравоохранение»¹

Сметана Лариса

Васильевна – канд. мед. наук, заведующая неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения²

Белкина Светлана

Николаевна – врач неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения²

Материал и методы

Исследование проводилось в 2014–2015 гг. в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Люберецкой районной больницы № 2. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В исследование были включены 114 пациентов (68 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 43 до 76 лет (средний возраст – $58,3 \pm 0,6$ года) со среднетяжелым и относительно легким течением ишемического инсульта в каротидном бассейне. Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта Национального института здоровья) составила $5,1 \pm 0,2$ балла (от 3 до 15 баллов). Диагноз ишемического инсульта был установлен клинически и верифицирован методом рентгеновской компьютерной томографии. Все пациенты поступили в стационар позже периода «терапевтического окна» для проведения системной тромболитической терапии или имели противопоказания к ее проведению, поэтому получали только базисную терапию инсульта, включавшую нормализацию функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, достижение нормогликемии при повышении показателей уровня глюкозы в крови, лекарственную вторичную профилактику инсульта (антиагреганты, гипотензивные и гипохолестеринемические препараты), нейрометаболические средства.

Основную группу составили 70 пациентов в возрасте $58,5 \pm 1$ год, оценка по NIHSS была $5,3 \pm 0,15$ балла. Этим пациентам в дополнение к базисной терапии, проводимой в соответствии со схемами ведения пациентов с инфарктом мозга № 2.25.293.3-12, утвержденными территориальным фондом обязательного медицинского страхования Московской области (ТФОМС МО), добавляли мельдоний (Милдронат). Препарат вводили ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель. В контрольную группу вошли 44 пациента (средний возраст – $58,1 \pm 1,3$ года, оценка по NIHSS – $4,8 \pm 0,2$ балла, $p > 0,05$ при сравнении с основной группой), которые получали базисную терапию ишемического инсульта в соответствии со схемами ведения пациентов № 2.25.293.3-12.

Для оценки эффективности терапии использовали шкалу инсульта NIHSS, модифицированную шкалу Рэнкина (МшР), индекс мобильности

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² МУЗ «Люберецкая районная больница № 2»; 140006, Московская область, Люберецкий район, г. Люберцы, Октябрьский проспект, 338, Российская Федерация



Таблица 1. Неврологический статус пациентов с ишемическим инсультом, оцененный при помощи шкалы NIHSS

Группа	NIHSS-0	NIHSS-14	NIHSS-30	Динамика (NIHSS-0 – NIHSS-30)
Основная (n = 70)	5,3 ± 0,15*	2,8 ± 0,1 [†]	2,1 ± 0,08 [†]	3,1 ± 0,1*
Контрольная (n = 44)	4,8 ± 0,2	2,93 ± 0,14 [†]	2,22 ± 0,1 [†]	2,6 ± 0,17

NIHSS-0 – исходная оценка по шкале NIHSS, NIHSS-14 – оценка на 14-й день лечения, NIHSS-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05 при сравнении с контрольной группой

[†] p < 0,001 при сравнении с NIHSS-0

Таблица 2. Функциональная дееспособность пациентов с ишемическим инсультом, оцененная при помощи модифицированной шкалы Рэнкина

Группа	МшР-0	МшР-14	МшР-30	Динамика (МшР-0 – МшР-30)
Основная (n = 70)	3,1 ± 0,08	2,1 ± 0,05 [†]	1,8 ± 0,08 [†]	1,3 ± 0,03 [†]
Контрольная (n = 44)	2,9 ± 0,07	2 ± 0,07 [†]	1,8 ± 0,07 [†]	1,07 ± 0,07

МшР-0 – исходная оценка по модифицированной шкале Рэнкина, МшР-14 – оценка на 14-й день лечения, МшР-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

[†] p < 0,001 при сравнении с МшР-0

* p < 0,01 при сравнении с контрольной группой

Таблица 3. Способность к передвижению у пациентов с ишемическим инсультом, оцененная при помощи индекса мобильности Ривермид

Группа	ИМР-0	ИМР-14	ИМР-30	Динамика (ИМР-0 – ИМР-30)
Основная (n = 70)	9,2 ± 0,3	11,2 ± 0,2 [†]	12,7 ± 0,14 [†]	3,6 ± 0,17*
Контрольная (n = 44)	10,1 ± 0,4	12 ± 0,3 [†]	13,2 ± 0,2 [†]	2,9 ± 0,25

ИМР-0 – исходная оценка по индексу мобильности Ривермид, ИМР-14 – оценка на 14-й день лечения, ИМР-30 – оценка при выписке из стационара

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

[†] p < 0,001 при сравнении с ИР-0

* p < 0,05 при сравнении с контрольной группой

Ривермид (ИМР). Оценку состояния осуществляли исходно в день госпитализации, на 14-е сутки пребывания пациента в стационаре и при выписке (на 30-е сутки или раньше).

Для оценки полученных результатов использовали расчет среднего арифметического, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

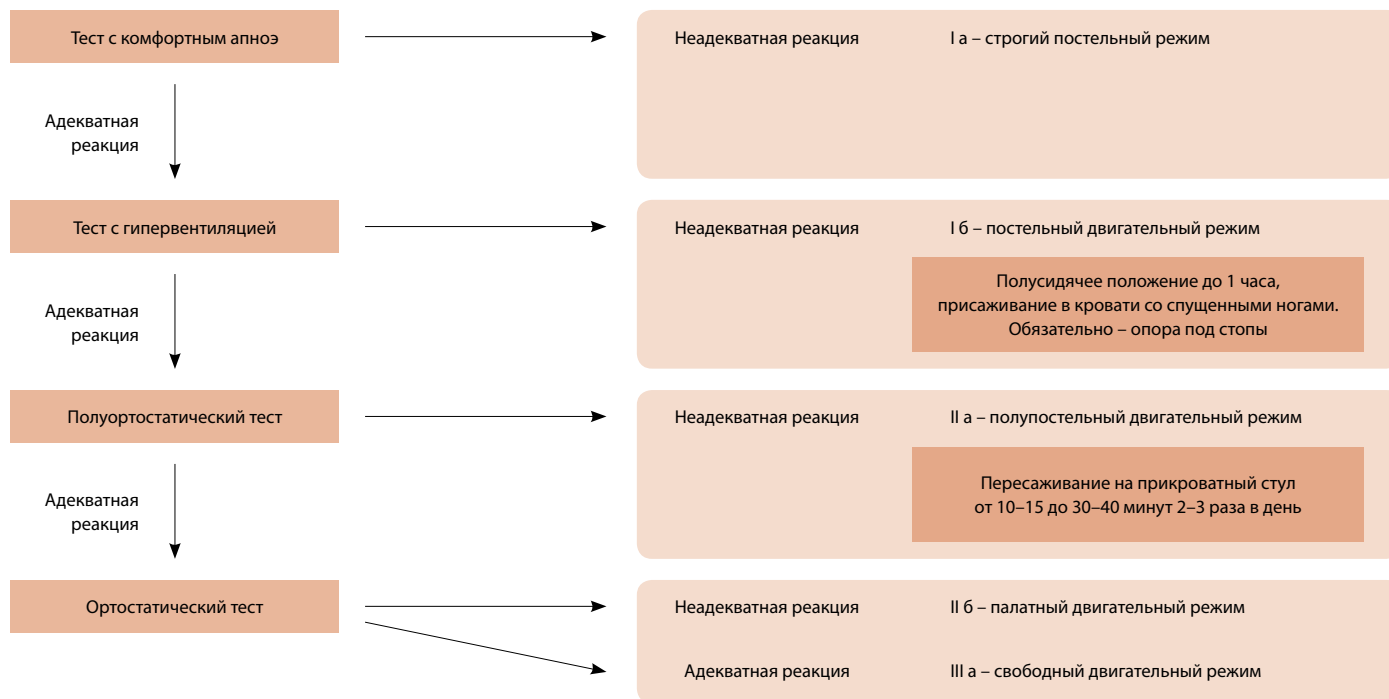
Результаты

В процессе лечения наблюдалось улучшение состояния у пациентов обеих групп. При оценке неврологического статуса в динамике оказалось: зарегистрированное в начале исследования различие между группами (у пациентов основной группы исходно был несколько более высокий балл неврологического дефекта) к 14-му дню нивелировалось, и более выраженный сдвиг в сторону нормализации у больных, получавших мельдоний, сохранялся до конца срока пребывания в стационаре. Отметим также, что динамика нормализации статуса по шкале NIHSS у пациентов основной группы была статистически значимо выше, чем контрольной (p < 0,05) (табл. 1).

Важным показателем у больных, перенесших инсульт, считается уровень дееспособности, который традиционно оценивается по МшР. Результат позволяет достаточно точно определить, насколько больной, перенесший инсульт, может справляться с повседневными заботами, его способность к самообслуживанию и степень нарушения функций. Как видно из данных табл. 2, у пациентов обеих групп к 14-му дню лечения отмечено статистически значимое улучшение способности к самообслуживанию (p < 0,001), при этом у пациентов основной группы динамика МшР на момент выписки из стационара была достоверно больше выражена, чем у больных, получавших традиционную терапию (p < 0,01).

Определение двигательного режима больным с острым нарушением мозгового кровообращения – основополагающий фактор при выборе программы реабилитации и темпов активизации пациента. Огромное значение имеет ранняя вертикализация больных с ишемическим инсультом, поскольку промедление с этим пунктом двигательной реабилитации ведет к нарушению адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы. В лечении наших пациентов мы руководствовались алгоритмом, основанным на проведении нагрузочных проб: тест с комфортным апноэ, гипervентиляционный тест, полуортостатический тест, ортостатический тест (рисунк). У всех обследованных пациентов получена адекватная реакция на все тесты, включая ортостатический, что позволило рекомендовать им свободный двигательный режим и выполнение всех предписанных реабилитационных мероприятий в соответствии со схемой ведения пациента.

Значимым показателем эффективности лечения наряду со способностью к самообслуживанию является способность к перемещению как внутри помещения, так и по улице. Для оценки



Алгоритм выбора двигательного режима у больного с инсультом [1]

этой функции использовался ИМР (табл. 3). На фоне проводимого лечения у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое улучшение двигательной активности ($p < 0,001$). Исходно этот показатель не различался в основной и контрольной группах, но его динамика за время пребывания в стационаре была выше у пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии мельдоний.

Обсуждение и заключение

В представленном исследовании нами была проанализирована эффективность применения мельдония у пациентов в остром периоде средне-тяжелого и относительно легкого ишемического инсульта. Все пациенты поступили в стационар в период позже «терапевтического окна» для системной тромболитической терапии или имели противопоказания к ее применению, поэтому они могли получать только базисную терапию инсульта. Оказалось, что у пациентов, получавших в дополнение к основной терапии ишемического инсульта внутривенные введения 10% раствора мельдония (Милдронат) 10 мл ежедневно в течение 10 дней, а затем продолживших прием препарата внутрь по 250 мг 3 раза в день до окончания курса лечения в стационаре, наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение

неврологического дефицита, оцененное по шкале NIHSS, чем у пациентов, получавших базисную терапию в соответствии с региональными схемами ведения пациентов ТФОМС МО. У пациентов основной группы статистически значимо по сравнению с контролем возрос уровень дееспособности, оцененный по показателям МшР. Выявлено также статистически значимое возрастание уровня двигательной активности, оцененное по данным ИМР. Это свидетельствует о благоприятном влиянии мельдония на процесс восстановления утраченных функций у пациентов с ишемическим инсультом.

В отечественной научной литературе из исследований, посвященных применению мельдония при нарушениях мозгового кровообращения, следует выделить работу М.Ю. Максимовой и соавт. [11]. Авторы проанализировали результаты применения мельдония в сравнении с декстраном у больных в остром периоде ишемического инсульта. По сравнению с нашим исследованием тяжесть ишемического инсульта в работе М.Ю. Максимовой и соавт. была несколько больше, в результате лечения получен достоверно более выраженный лечебный эффект у пациентов, получавших терапию мельдонием. Препарат оказывал большее воздействие на общую и двигательную активность, чем на корковые нарушения;



нами получены сходные результаты. Такое действие препарата, вероятно, обусловлено влиянием в первую очередь на метаболизм миокарда, увеличение его сократимости и фракции выброса вследствие активизации аэробного гликолиза, в то время как улучшение церебральных функций было вторичным вследствие нормализации системной, а затем и региональной гемодинамики.

Особое внимание следует обратить на гипогликемизирующее действие мельдония, обусловленное увеличением потребления глюкозы на фоне угнетения бета-окисления жирных кислот. Это действие препарата особенно значимо для неврологической клинической практики, поскольку большинство больных с инсультом имеют нарушения углеводного обмена. В нашей работе нарушения углеводного обмена были у 70,2% пациентов с ишемическим инсультом, в том числе ранние нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак) – у 31,7%, сахарный диабет 2-го типа – у 38,5% (из них у 13,5% сахарный диабет 2-го типа был диагностирован впервые, а у 25% – до развития инсульта). При этом у подавляющего большинства пациентов с сахарным диабетом (в анамнезе или латентным) декомпенсация углеводного обмена происходит при развитии острого нарушения мозгового кровообращения или в предшествующий инсульту период. По нашим данным, у 60% пациентов на момент развития

острого нарушения мозгового кровообращения сахарный диабет не был компенсирован [12].

Важнейшей задачей у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе представляется нормализация метаболизма, поскольку развитие инсульта происходит на фоне его декомпенсации и сопровождается дальнейшим усилением метаболических расстройств. Следовательно, динамический контроль уровня гликемии должен быть непреложным правилом. При гликемии выше физиологической нормы, но ниже 10 ммоль/л коррекция этого показателя не обязательна и не ведет к улучшению прогноза заболевания. На практике традиционно применяют сахароснижающую терапию при показателях глюкозы крови выше 10 ммоль/л. Вышесказанное указывает на актуальность применения мельдония в комплексной терапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Эффективность такой терапии нашла подтверждение в нескольких исследованиях [13, 14].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что применение мельдония в комплексной терапии ишемического инсульта эффективно, способствует нормализации неврологического статуса, повышает уровень дееспособности и физической активности пациентов в остром периоде инсульта. Значимым аспектом является положительное действие препарата на углеводный метаболизм при инсульте. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи, а также не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

Литература

1. Стаховская ЛВ, Котов СВ, ред. Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА; 2014. 400 с.
2. Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*. 2003;34(9):2109–12.
3. Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos YB. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013;44(11):3249–53.
4. Хасанова ДР, Гильманов АА, Прокофьева ЮВ, Гаврилов ИА. Результаты внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(7, 2):86–9.
5. Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(12):1465–78.
6. Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, Barit D, Schwarz T, Geis C, Kraft P, Barthel K, Schuhmann MK, Herrmann AM, Meuth SG, Stoll G, Meurer S, Schrewe A, Becker L, Gailus-Durner V, Fuchs H, Klopstock T, de Angelis MH, Jandeleit-Dahm K, Shah AM, Weissmann N, Schmidt HH. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*. 2010;8(9):pii: e1000479.
7. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–9.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–75.
9. Стаценко МЕ, Беленкова СВ, Спорова ОЕ, Шилина НН. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007;85(7):39–42.
10. Суслина З, Максимова М, Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната. *Врач*. 2007;(4):40–5.
11. Максимова МЮ, Федорова ТН, Шарыпова ТН. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2013;(9):84–94.
12. Волченкова ТВ, Колчу ИГ, Исакова ЕВ, Котов СВ. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010;(4):35–7.
13. Суслина ЗА, Максимова МЮ, Кистенев БА, Федорова ТН, Ким ЕК. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*. 2005;(12):68–71.
14. Лобанова МВ, Полетаева ЛВ, Романюк СС. Влияние Милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник РГМУ*. 2008;2(61):37.



References

1. Stakhovskaya LV, Kotov SV, editors. Insul't: rukovodstvo dlya vrachey [Stroke: Manual for doctors]. Moscow: MIA; 2014. 400 p. (in Russian).
2. Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*. 2003;34(9):2109–12.
3. Krut ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D, Ringleb PA, Rudd AG, Vermeulen M, Stam J, Hacke W, Roos YB. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: uniform interpretation and reporting. *Stroke*. 2013;44(11):3249–53.
4. Khasanova DR, Gil'manov AA, Prokof'eva YuV, Gavrilov IA. Rezul'taty vnedreniya mnogourovnevnoy sistemy okazaniya meditsinskoy pomoshchi bol'nym s insul'tom v Respublike Tatarstan [Results of introduction multilevel system of medical care to the patient with a stroke in the Tatarstan Republic]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(7, 2):86–9 (in Russian).
5. Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(12):1465–78.
6. Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, Barit D, Schwarz T, Geis C, Kraft P, Barthel K, Schuhmann MK, Herrmann AM, Meuth SG, Stoll G, Meurer S, Schrewe A, Becker L, Gailus-Durner V, Fuchs H, Klopstock T, de Angelis MH, Jandeleit-Dahm K, Shah AM, Weissmann N, Schmidt HH. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*. 2010;8(9).pii: e1000479.
7. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–9.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–75.
9. Statsenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, Shilina NN. Primenenie mildronata v kombinirovannoy terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v postinfarktnom periode u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(7):39–42 (in Russian).
10. Suslina Z, Maksimova M, Fedorova T. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolvaniya: klinicheskaya i antioksidantnaya effektivnost' Mildronata [Chronic cerebrovascular disorders: clinical and antioxidant efficacy of Mildronate]. *Vrach*. 2007;(4):40–5 (in Russian).
11. Maksimova MYu, Fedorova TN, Sharypova TN. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya [The use of Mildronate in patients with cerebrovascular disease]. *Pharmateca*. 2013;(9):84–94 (in Russian).
12. Volchenkova TV, Kolchu IG, Isakova EV, Kotov SV. Uglevodnyy obmen u bol'nykh s tserebral'nym insul'tom [Carbohydrate metabolism in cerebral stroke patients]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;(4):35–7 (in Russian).
13. Suslina ZA, Maksimova MYu, Kistenev BA, Fedorova TN, Kim EK. Antioksidantnaya terapiya u bol'nykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey, otyagoshchennoy sakharnym diabetom tipa 2 [Antioxidant therapy in patients with discirculatory encephalopathy complicated by type 2 diabetes mellitus]. *Pharmateca*. 2005;(12):68–71 (in Russian).
14. Lobanova MV, Poletaeva LV, Romanyuk SS. Vliyanie Mildronata na uroven' glyukozy krovi i glikirovannogo gemoglobina u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 [The effect of Mildronate on blood glucose and glycated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients]. *Vestnik RGMU*. 2008;2(61):37 (in Russian).

Efficacy of meldonium in acute period of ischemic stroke

Kotov S.V. • Isakova E.V. • Volchenkova T.V. • Smetana L.V. • Belkina S.N.

Background: As long as systemic thrombolysis is indicated to not more than 10% of patients with ischemic stroke, the search for medical agents for basic treatment of stroke is an important problem of today's neurology.

Aim: To evaluate efficacy of meldonium in patients with acute ischemic stroke.

Materials and methods: One hundred and fourteen patients were assessed in the acute period of strokes in the internal carotid artery system. The main group included 70 patients who were given meldonium (Mildronate) in addition to their basic treatment regimen. The drug was administered intravenously in daily drop infusions at dose of 10 ml of 10% solution for 10 days, thereafter they were switched to oral treatment at 250 mg daily for 2 to 3 weeks. The control group consisted of 40 patients who received only basic treatment regimen. Both groups were

compatible for their age, gender distribution, severity of stroke and degree of neurologic dysfunction.

Results: In the patients who were given meldonium in addition to basic treatment of ischemic stroke, neurological deficiency, assessed by NIHSS, scored significantly better than in those from the control group (3.1 ± 0.1 vs. 2.6 ± 0.17 , $p < 0.05$). Also, they had significantly less disability on modified Rankin scale (1.3 ± 0.03 vs. 1.07 ± 0.07 , $p < 0.01$) and more improvement in mobility as per Rivermead mobility index (3.6 ± 0.17 vs. 2.9 ± 0.25 , $p < 0.05$).

Conclusion: The addition of meldonium to the set of medical treatment in ischemic stroke patients gives positive results reflecting a decreased neurological deficiency, increased levels of mobility and daily activities.

Key words: ischemic stroke, basic treatment, meldonium.

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Isakova Elena Valentinovna – MD, PhD, Professor; Senior Research Fellow, Department of Neurology; Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Volchenkova Tat'yana Vladimirovna – PhD, Head of Department of Neurology (Healthcare Unit)¹

Smetana Larisa Vasil'evna – PhD, Head of Department of Neurology for Stroke Patients²

Belkina Svetlana Nikolaevna – Neurologist, Department of Neurology for Stroke Patients²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Lyubertsy District Hospital No. 2; 338 Oktyabr'skiy prospect, Lyubertsy, Lyuberetskiy rayon, Moskovskaya oblast', 140006, Russian Federation

МИЛДРОНАТ®

мельдоний

Обладает мультифакторным
действием:

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии^{1, 2}
- ★ Уменьшение неврологического дефицита³
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

www.mildronat.ru

Grindex

phs Фармстандарт

¹ Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. В. Дзерве, Ю.М. Поздняков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6)

² Влияние Милдроната® на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич, Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005; № 2, 37-42.

³ Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната®. З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистнев, Т.Н. Федорова, ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва; Фарматека, 2005, №13 (108) Кардиология, Неврология.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: ампл. 10 – Рег. Уд. №П
N016028/02

Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01

Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

ОАО «Фармстандарт»

Московская обл., г. Долгопрудный,

Лихачевский проезд, д. 5Б

Тел./факс: (495) 970-00-30, 32



Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом

Якушина Т.И. • Котов С.В. • Якушин М.А.

Актуальность. В связи с высокой распространенностью рассеянного склероза среди женщин репродуктивного возраста вопросам ведения беременности у таких пациенток уделяется особое внимание.

Цель – изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с рассеянным склерозом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 87 беременных, страдающих рассеянным склерозом. Терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), получали 48 пациенток: 27 из них принимали глатирамера ацетат, 17 – интерфероны бета, 2 – кладрибин и 2 – митоксантрон. Тридцать девять пациенток терапию ПИТРС не получали. Учитывалось количество и время возникновения обострений; особенности течения беременности и родов изучали

в их зависимости от предшествующей иммуномодулирующей терапии.

Результаты. Частота обострений снижалась во время беременности на 47,7% и увеличивалась в послеродовом периоде на 12,4% по сравнению с аналогичным показателем за 1 год до наступления беременности. Рецидивы заболевания преобладали в I триместре (54,5%, $p < 0,05$) и в первые полгода после родов (40,1%, $p < 0,05$). Длительный период ремиссии до беременности (2 года и более, $p < 0,01$), использование ПИТРС 1-й линии непосредственно до констатации факта беременности ($p < 0,01$) и повторные беременности ($p < 0,001$) способствовали сокращению количества послеродовых рецидивов заболевания. Беременность и роды не оказывали значимого влияния на степень выраженности неврологического дефицита (средний уровень

EDSS в послеродовом периоде увеличился на $0,05 \pm 0,01$ балла).

Заключение. Рассеянный склероз и лечение ПИТРС не являются противопоказаниями к беременности и родам. Ведение беременности и родов у больных рассеянным склерозом не отличается от таковых в общей популяции. Предшествующий прием ПИТРС снижал частоту обострений во время беременности и в послеродовом периоде. При этом состояние новорожденных, число осложнений во время беременности и родов, а также динамика показателей EDSS у наблюдавшихся женщин не зависели от предшествовавшей терапии ПИТРС и сроков ее прекращения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; беременность; терапия, модифицирующая течение болезни; обострение; послеродовой период.

Рассеянный склероз вдвое чаще встречается в женской популяции по сравнению с мужской. Сегодня, когда количество женщин репродуктивного возраста, страдающих этим заболеванием, возросло, а развитие заболевания стало существенно меньше влиять на качество жизни и не сокращает ее продолжительность, все больше таких женщин вступают в брак и стремятся завести детей. Опыт работы Московского областного центра рассеянного склероза, функционирующего на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, показывает, что в вопросах планирования и ведения беременности врачи на местах зачастую опираются на различные слухи и прецеденты. В прошлом веке, когда надежных методов лечения рассеянного склероза еще не существовало, а число наблюдений у каждого специалиста было невелико, высказывались противоречивые мнения

в отношении влияния беременности на течение рассеянного склероза [1, 2]. Но после появления препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), значительно улучшающих качество жизни пациентов и замедляющих прогрессирование заболевания, частота беременности и родов у пациенток с рассеянным склерозом стала стремительно увеличиваться, хотя и остается меньше, чем в общей популяции [3, 4, 5, 6]. На современном этапе развития медицины считается, что сама беременность оказывает положительное, стабилизирующее воздействие на течение заболевания [7, 8, 9]. Однако, несмотря на большое число исследований, проблема беременности при рассеянном склерозе остается нерешенной. В частности, спорными считаются вопросы срока отмены ПИТРС, выбора предпочтительного препарата для предотвращения обострений, методы купирования обострений,



возможность проведения нейровизуализации на разных сроках беременности, методы родоразрешения, использование грудного вскармливания и др.

Цель исследования – проанализировать особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с рассеянным склерозом.

Материал и методы

В 2013–2014 гг. в Московском областном центре рассеянного склероза наблюдались 87 беременных. У 83 из них диагностировано ремитирующее течение рассеянного склероза, у 4 – вторично-прогрессирующее. Возраст пациенток варьировал от 20 до 43 лет (в среднем – $31 \pm 3,9$ года). Длительность заболевания к моменту наступления беременности составляла от 0 до 15 лет. Длительная ремиссия до беременности (более 2 лет) отмечалась у 46 пациенток, ремиссия в течение 1–2 лет – у 17, менее 1 года – у 21, дебют заболевания во время беременности зарегистрирован в 3 случаях.

У 39 женщин настоящая беременность была первой по счету, у 25 – второй, у 11 – третьей, у 6 – четвертой, еще у 6 – пятой. У 45 пациенток наступили первые роды, у 28 – вторые, у 5 – третьи, у 2 – четвертые, у 1 – пятые. У 6 пациенток беременность закончилась искусственным прерыванием по медицинским показаниям.

Терапию ПИТРС получали 48 пациенток: глатирамера ацетат – 27, интерфероны бета – 17, кладрибин (участвовали в многоцентровом международном исследовании CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) в 2005–2007 гг.) – 2, митоксантрон – 2. Тридцать девять пациенток терапии ПИТРС не получали.

За пациентками осуществлялось динамическое неврологическое наблюдение с оценкой по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Учитывалось количество и время возникновения обострений, изучались особенности течения беременности и родов, а также влияние на эти показатели предшествующей иммуномодулирующей терапии.

Результаты и обсуждение

В течение года до наступления беременности обострения наблюдались у 21 ($24,1 \pm 3,7\%$) пациентки. У 66 ($75,9 \pm 1,3\%$) больных рассеянным склерозом период ремиссии составлял более года. Обострения во время беременности отмечены у 11 ($12,6 \pm 4,3\%$) женщин. У 76 ($87,3 \pm 5,6\%$) пациенток состояние оставалось стабильным на

протяжении всей беременности. В послеродовом периоде эскалации зарегистрированы у 22 из 81 пациентки ($27,1 \pm 6,4\%$) (табл. 1). В 59 ($72,8 \pm 3,9\%$) наблюдениях отмечалась стойкая ремиссия.

Частота обострений во время беременности статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась почти в полтора раза (на $47,7 \pm 8,1\%$), в послеродовом периоде этот показатель увеличился на $12,4 \pm 4,2\%$ по сравнению с исходными данными. Количество рецидивов превалировало в I триместре (6 случаев) и сокращалось к окончанию беременности (1 случай). Обострения в послеродовом периоде чаще развивались в первые полгода после родов (16 случаев, $p < 0,05$), реже – во втором полугодии (5 случаев). В 1 случае обострение возникло через 18 месяцев. Рецидивы после родов несколько чаще (в 40% случаев) встречались у женщин с коротким периодом ремиссии (менее года) до наступления беременности. В группе со стойкой ремиссией (более 2 лет) до беременности обострения наблюдались в 23% случаев, с длительностью ремиссии от 1 до 2 лет – в 36,4% случаев. По данным исследования PRIMIS (Pregnancy in Multiple Sclerosis), частота обострений во время беременности снижается на 70% к III триместру и увеличивается на 70% в послеродовом периоде, при этом 30% эскалаций приходится на первые 3 месяца после родов [8]. Превазирование обострений в I триместре объясняется физиологической иммуносупрессией, формирующейся у женщины с первых недель беременности: происходит снижение количества Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов (CD4), увеличение содержания В-лимфоцитов и Т-супрессоров (CD8). Стойкое снижение соотношения CD4/CD8 наблюдается во время всей беременности, особенно в I триместре, и свидетельствует об угнетении функциональной активности лимфоцитов [10, 11].

Как показали ряд исследователей, наибольшую опасность в отношении обострения заболевания несет послеродовой период [12, 13, 14]. Учащение обострений в пуэрпери, по-видимому, связано с иммунной перестройкой, изменением гормонального фона матери, стрессовым влиянием родов.

При повторных родах выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества обострений во время беременности и послеродовом периоде. После 1–3-х родов обострения в послеродовом периоде наблюдались приблизительно в каждом третьем случае, после 4–5-х – втрое реже ($p < 0,05$), при этом большинство обострений приходилось на первые полгода после родов ($p < 0,001$) (табл. 2). Сроки родов и состояние новорожденных

Якушина Татьяна Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Якушин Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Динамика обострений рассеянного склероза у обследованных пациенток (n = 87)

Данные представлены как абсолютное число (n), в скобках указан средний процент и ошибка среднего (M ± m)

* p < 0,05 при сравнении с данными за 1 год до наступления беременности

Количество обострений в год до наступления беременности	Количество обострений во время беременности			Количество обострений в послеродовом периоде			
	I триместр	II триместр	III триместр	через 1–3 месяца	через 4–6 месяцев	через 7–12 месяцев	через 12 месяцев и более
21 (24,1 ± 3,7%)	6	4	1	9	7	5	1
	11 (12,6 ± 4,3%)*			22 (27,1 ± 6,4%)			

не зависели от количества предшествующих беременностей.

Сегодня принято считать, что беременность оказывает благоприятное влияние на течение многих аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз. Причиной тому служит иммунная и гормональная перестройка в организме женщины, обусловленная беременностью и сопровождающаяся иммуносупрессией. После родов уровень специфичных для беременности гормонов постепенно возвращается к норме и иммунная активность вновь возрастает. Однако при повторных беременностях следовая концентрация этих веществ в крови сохраняется на более высоком уровне, чем у нерожавших, что способствует пролонгированию механизмов иммуносупрессии [12].

У наблюдавшихся пациенток с рассеянным склерозом средний уровень EDSS в начале беременности составлял $1,89 \pm 2,7$, в послеродовом периоде – $1,94 \pm 1,9$ балла. Эти данные указывают на то, что степень выраженности неврологического дефицита на фоне беременности и родов существенно не изменилась. Течение заболевания в послеродовом периоде оставалось неизменным у всех больных. Отмечена тенденция к снижению EDSS (на $12,5 \pm 6,9\%$) в послеродовом периоде у пациенток при 4–5-х родах и увеличение на $25 \pm 9,2\%$ у впервые рожавших. Согласно современным представлениям, у рожавших пациенток с рассеянным склерозом заболевание протекает

более мягко, позже переходит в стадию вторичного прогрессирования по сравнению с нерожавшими. При этом наблюдается обратная корреляция между количеством родов и степенью прогрессирования заболевания [8].

Влияние терапии ПИТРС 1-й линии на течение беременности и роды отражено в табл. 3.

У 6 женщин беременность закончилась искусственным прерыванием по медицинским показаниям. Из них 3 пациентки ПИТРС до беременности не получали (в 2 случаях зарегистрирована замершая беременность, в 1 по результатам ультразвукового исследования обнаружены множественные пороки развития у плода); 2 получали глатирамера ацетат (в 1 случае диагностирована замершая беременность, еще в 1 выявлена трисомия 21-й пары хромосом); 1 пациентка получила интерферон бета (замершая беременность). Отмена препарата у всех 3 пациенток происходила по факту наступления беременности. Обострения после прерывания беременности наблюдались у 2, причем обе пациентки не получали иммуномодулирующую терапию в период, предшествовавший наступлению беременности.

У 81 пациентки, вне зависимости от наличия предшествующей терапии, беременность закончилась родами (каких-либо отклонений от нормального течения беременности и родов не наблюдалось). Все дети родились живыми. Их вес находился в пределах от 2900 до 4000 г. Трое детей родились с крупной массой тела – от 4150

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (± σ)

* p < 0,05 при сравнении между 1-й и 2–3-й беременностями

** p < 0,05 при сравнении между 2–3-й и 4–5-й беременностями

*** p < 0,001 при сравнении между 2–3-й и 4–5-й беременностями

† p < 0,05 при сравнении между 2–3-й и 1-й, 4–5-й беременностями

Таблица 2. Частота обострений у пациенток с рассеянным склерозом в зависимости от числа предшествующих беременностей в перинатальном периоде, %

Количество родов	Обострения во время беременности	Обострения после родов	Обострения через 1–6 месяцев после родов	Обострения через 7–12 месяцев после родов	Обострения через 12 и более месяцев после родов
1-я беременность	25 ± 6,9*	31 ± 7,4	24 ± 6,8	7 ± 4,0	0
2–3-я беременность	6,3 ± 4,1	35,8 ± 8,1**	25 ± 7,3***	7,1 ± 4,3	3,6 ± 3,1†
4–5-я беременность	16,7 ± 10,3	11,1 ± 8,7	0	11,1 ± 8,7	0



до 4800 г. У пациентки Б. 24 лет (ремитирующее течение рассеянного склероза, EDSS 1,5 балла, ПИТРС до беременности не получала) ребенок умер на 3-й день от полученной родовой травмы (тяжелая асфиксия в родах вследствие тазового предлежания и обвития пуповиной). У пациентки Ю. 30 лет (ремитирующее течение рассеянного склероза, EDSS 1,5 балла, ПИТРС не получала) смерть ребенка в возрасте 6 месяцев наступила вследствие тяжелой наследственной патологии (болезнь Верднига – Гоффмана).

При терапии интерферонами у 35,3% рожениц ($p < 0,05$) наблюдались преждевременные роды, а при терапии глатирамера ацетатом несколько чаще (18,8%, $p < 0,01$) роды происходили на 41–42-й неделе. У женщин, не получавших иммуномодулирующую терапию до беременности, частота обострений в послеродовом периоде была несколько выше (37,5%) по сравнению с пациентками, получавшими глатирамера ацетат и интерфероны бета. При отсутствии предшествующей терапии обострения во время беременности встречались в 7,8% случаев, при лечении глатирамера ацетатом – в 7,7%, интерфероном бета-1b – в 30,7%. Таким образом, согласно полученным данным, лечение глатирамера ацетатом позволяло снизить риск обострений рассеянного склероза во время беременности и послеродовом периоде. На

фоне терапии интерферонами риск обострений во время беременности несколько возрастал, однако это компенсировалось более благоприятным течением заболевания в послеродовом периоде.

Данные по препаратам митоксантрон и кладрибин оказались недостоверными вследствие незначительного количества наблюдений. У пациентки М. 39 лет, получавшей терапию кладрибином за 5 лет до наблюдаемой беременности, по данным ультразвукового исследования было выявлено отставание развития плода на 6 недель, а также множественные пороки развития. В связи с выявленными нарушениями, высоким риском внутриутробной смерти плода пациентке в 37 недель гестации проведена стимуляция родовой деятельности. Родился мальчик с массой тела 1460 г с диагнозом «задержка внутриутробного развития, детский церебральный паралич (парез левой руки), множественные пороки сердца». Ребенок умер в перинатальном периоде. У пациентки Т. 39 лет, также принимавшей кладрибин, в I триместре беременности наблюдался умеренный токсикоз. Роды произошли в срок, без осложнений. Родился здоровый мальчик весом 3400 г.

Двум пациенткам митоксантрон был отменен более чем за 2 года до беременности. У пациентки Е. наблюдалось вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза. Уровень EDSS на момент

EDSS – Expanded Disability Status Scale

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение ($\pm \sigma$)

Таблица 3. Влияние ПИТРС на течение беременности и роды

Показатель	Без терапии (n = 39)	Прием глатирамера ацетата (n = 27)	Прием интерферонов бета (n = 12)
Обострения во время беременности, %	7,8 ± 4,2	7,7 ± 4,5	30,7 ± 11,5*
Без обострений во время беременности, %	92,2 ± 4,2	92,5 ± 4,5	69,3 ± 11,5*
Обострения после родов, %	37,5 ± 7,7**	21,1 ± 6,9	11,7 ± 7,2***
Без обострений после родов, %	62,5 ± 7,7**	78,9 ± 6,9	88,3 ± 7,2***
Искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям, %	7,7 ± 4,1	7,4 ± 3,7	8,3 ± 4,3
Роды в срок, %	77,7 ± 6,6	62,5 ± 8,3	64,7 ± 12,4
Роды до 38 недель, %	16,6 ± 6,6	18,7 ± 5,9	35,3 ± 12,4†
Роды после 40 недель, %	5,7 ± 3,7	18,8 ± 6,7††	0
Самостоятельные роды, %	75,8 ± 8,3	56,3 ± 6,8	64,7 ± 12,4
Кесарево сечение по акушерским показаниям, %	21,2 ± 6,5	37,5 ± 6,8	23,5 ± 10,3
Другие методы родовспоможения, %	3 ± 2,7	6,2 ± 4,1	11,8 ± 7,8
EDSS в начале беременности, баллы	1,81 ± 2,1	1,82 ± 2,3	1,93 ± 3,4
EDSS после родов, баллы	1,88 ± 2,2	2,1 ± 2,4	1,93 ± 3,4

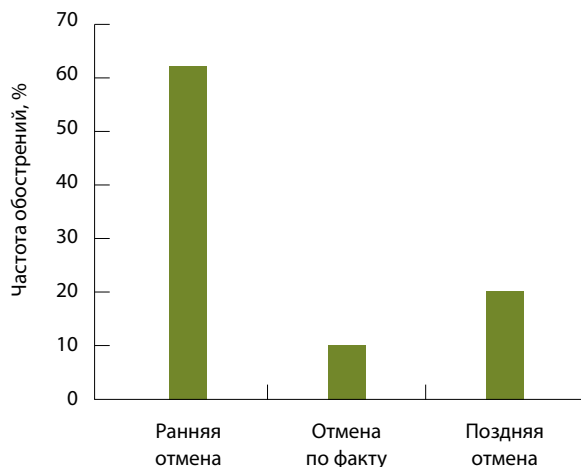
* $p < 0,05$ при сравнении между группой приема интерферонов бета и группой без терапии, группой приема глатирамера ацетата

** $p < 0,05$ при сравнении между группой без терапии и группой приема глатирамера ацетата, группой приема интерферонов бета

*** $p < 0,01$ при сравнении между группой приема глатирамера ацетата и группой приема интерферонов бета

† $p < 0,05$ при сравнении между группой приема интерферонов бета и группой без терапии, группой приема глатирамера ацетата

†† $p < 0,01$ при сравнении между группой приема глатирамера ацетата и группой без терапии, группой приема глатирамера ацетата



Влияние сроков отмены ПИТРС на количество обострений в послеродовом периоде

родов составил 3 балла. Беременность протекала без особенностей, роды произошли на 38-й неделе. Родилась девочка весом 2920 г. У пациентки Л. с ремитирующим течением рассеянного склероза и частыми обострениями уровень EDSS на момент родов составлял 3,5 балла. Беременность протекала с угрозой преждевременных родов в 28 недель. Роды произошли на сроке 34 недели гестации. Родился здоровый мальчик весом 2140 г.

Национальное общество больных рассеянным склерозом США (National Multiple Sclerosis Society) рекомендует женщинам прекращать лечение интерферонами и глатирамера ацетатом за один полный менструальный цикл до попытки зачатия ребенка. Терапию препаратами финголимод и натализумаб следует прерывать за 2 месяца до предполагаемой беременности. Подчеркнем необходимость учитывать эффект последствия цитостатиков: если пациентка получала терапию препаратами данной группы, беременность нежелательна на протяжении полугода после их отмены.

Планируемая беременность с ранней отменой препарата (от 3 месяцев до 2 лет) наступила у 14 женщин, отмена препарата в I триместре (по факту беременности) произошла у 27. У 6 отмечена поздняя отмена препарата по субъективным причинам при сроке беременности от 2 до 5 месяцев (2 пациентки получали интерферон бета, 4 – глатирамера ацетат).

Таким образом, большинство (82,8%) пациентов, получавших терапию ПИТРС 1-го поколения (глатирамера ацетат и интерфероны), прекратили лечение во время беременности, и только у 17,2% наблюдалась ранняя отмена препарата. Все женщины, получавшие цитостатики, прекратили

лечение за 6–24 месяца до наступления беременности.

Выявить взаимосвязь между количеством обострений и осложнений во время беременности, динамикой EDSS, состоянием новорожденных и сроками прекращения терапии нам не удалось, тем не менее об определенных тенденциях говорить можно. Количество обострений в послеродовом периоде наблюдалось статистически значимо чаще ($p < 0,001$) в группе женщин с ранней отменой препарата (рисунок). При отмене препарата за 2–3 месяца до наступления беременности и раньше обострения в послеродовом периоде возникали в 61,5% случаев, при отмене по факту возникновения беременности – в 10%, при поздней отмене – в 20%. Прекращение терапии до наступления беременности почти в половине (46,15%) случаев сопровождалось преждевременными родами, в то время как у женщин, прекративших прием препарата в I триместре, досрочные роды отмечались лишь в 6,67% случаев, а во II триместре – в 40% случаев. По всей видимости, отмена препарата по факту наступления беременности более оправдана, поскольку лучше согласуется с активацией физиологических механизмов иммуносупрессии в организме беременной. В ходе исследования, проведенного в Новосибирске, было установлено, что длительная предшествующая терапия иммуномодулирующими препаратами и сохранение терапии в I триместре беременности благоприятно отражаются на течении послеродового периода [3]. К аналогичному заключению пришли европейские исследователи, которые доказали, что непрерывная терапия ПИТРС, проводимая в течение 2 и более лет до наступления беременности, значительно снижает риск послеродовых обострений [15, 16].

Выводы

1. Проведенный анализ данных 87 беременных, страдающих рассеянным склерозом и наблюдавшихся в 2013–2014 гг. в Московском областном центре рассеянного склероза, позволяет утверждать, что наличие рассеянного склероза и лечение ПИТРС не являются противопоказаниями к беременности и родам.
2. Частота обострений во время беременности снижалась приблизительно в полтора раза, а в послеродовом периоде увеличивалась на $12,4 \pm 4,2\%$ по сравнению с показателем в течение года до наступления беременности. Рецидивы заболевания преобладали в I триместре и становились реже к окончанию беременности. Обострения в послеродовом периоде



- чаще возникали в первые полгода после родов. Длительный период ремиссии до беременности (от 2 и более лет) способствовал сокращению количества послеродовых рецидивов заболевания.
3. Беременность и роды не оказывали существенного влияния на степень выраженности неврологического дефицита. Течение заболевания у женщин в послеродовом периоде оставалось неизменным.
 4. Длительная предшествующая терапия глатирамером ацетатом существенно снижала риск обострений во время беременности и в послеродовом периоде. На фоне терапии интерферонами бета риск обострений во время беременности был несколько выше, что компенсировалось более благоприятным течением заболевания в послеродовом периоде.
 5. Количество обострений и осложнений во время беременности, динамика EDSS не зависели от предшествовавшей терапии ПИТРС и сроков ее прекращения.
 6. Риск возникновения обострений в послеродовом периоде увеличивался в отсутствие предшествующей иммуномодулирующей терапии или при ранней отмене ПИТРС и уменьшался при последующих беременностях и отмене ПИТРС по факту регистрации беременности.
 7. Риск развития патологии новорожденных при предшествующей терапии иммуномодуляторами не превышал таковой в общей популяции. Несмотря на незначительное число наблюдений за пациентками, получавшими терапию иммуносупрессорами, отметим, что у этой группы риск преждевременных родов и рождения детей с патологией (множественные пороки развития, малый вес при рождении, недоношенность) был выше, чем у пациенток, получавших терапию ПИТРС 1-й линии. ☺

Литература

1. Хондкариан ОА, Завалишин ИА, Невская ОМ. Рассеянный склероз. М.: Медицина; 1987. 256 с.
2. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1043–5.
3. Малкова НА, Рябухина ОВ, Бабенко ЛА, Ионова ТИ, Киштович АВ. Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):31–5.
4. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиздвой ВЮ. Клинико-эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в Московской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):60–3.
5. Котов СВ, Якушина ТИ, Лиздвой ВЮ. Длительное сравнительное исследование эффективности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины*. 2011;25:37–40.
6. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с.
7. Попова ЕВ, Кукель ТМ, Муравин АИ, Бойко АН, Мурашко АВ, Гусев ЕИ. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10):52–6.
8. Dwosh E, Guimond C, Duguet P, Sadovnick A. The interaction of MS and pregnancy: a critical review. *Int MS J*. 2003;10(2):38–42.
9. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proc*. 1997;72(10):977–89.
10. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th 1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(3):393–5.
11. Виноградская ЮБ, Радзинский ВЕ, Василенко ИА, Метелин ВБ. Витальная компьютерная фазометрия лимфоцитов периферической крови женщин в ранние сроки беременности. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2005;(4):78–83.
12. Lorenzi AR, Ford HL. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):460–4.
13. Alwan S, Yee I, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, Butler R, Sadovnick AD. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(3):351–8.
14. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.
15. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423–30.
16. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010;257(12):2020–3.

References

1. Khondkarian OA, Zavalishin IA, Nevskaya OM. Rasseyannyy skleroz [Multiple sclerosis]. Moscow: Meditsina; 1987. 256 p. (in Russian).
2. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1043–5.
3. Malkova NA, Ryabukhina OV, Babenko LA, Ionova TI, Kishtovich AV. Svyazannoe so zdorov'em kachestvo zhizni u bol'nykh rasseyanym sklerozom [Health-related quality of life in multiple sclerosis patients]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(12):31–5 (in Russian).
4. Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty rasseyan-nogo skleroza v Moskovskoy oblasti [Clinical and epidemiological aspects of multiple sclerosis in the Moscow region]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(3):60–3 (in Russian).
5. Kotov SV, Yakushina TI, Lizhdvoy VYu. Dlitel'noe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti preparatov, izmenyayushchikh techenie rasseyan-nogo skleroza [Along-term comparative study



- of the efficacy of disease modifying therapies in multiple sclerosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2011;25:37–40 (in Russian).
6. Shmidt TE, Yakhno NN. *Rasseyanny skleroz: rukovodstvo dlya vrachey* [Multiple sclerosis: a manual for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p. (in Russian).
 7. Popova EV, Kukul' TM, Muravin AI, Boyko AN, Murashko AV, Gusev EI. Retrospektivnyy analiz techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s rasseyannym sklerozom [Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(10):52–6 (in Russian).
 8. Dwosh E, Guimond C, Duguet P, Sadovnick A. The interaction of MS and pregnancy: a critical review. *Int MS J*. 2003;10(2):38–42.
 9. Damek DM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clinic Proc*. 1997;72(10):977–89.
 10. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th 1 type cytokine IL 12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2003;131(3):393–5.
 11. Vinogradskaya YuB, Radzinskiy VE, Vasilenko IA, Metelin VB. Vital'naya komp'yuternaya fazometriya limfotsitov perifericheskoy krovi zhenshchin v rannii sroki beremennosti [Vital computer phasometry of peripheral blood lymphocytes in early pregnancy]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2005;(4):78–83 (in Russian).
 12. Lorenzi AR, Ford HL. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):460–4.
 13. Alwan S, Yee I, Dybalski M, Guimond C, Dwosh E, Greenwood TM, Butler R, Sadovnick AD. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(3):351–8.
 14. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.
 15. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423–30.
 16. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010;257(12):2020–3.

Analysis of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in women with multiple sclerosis

Yakushina T.I. • Kotov S.V. • Yakushin M.A.

Background: Due to high prevalence of multiple sclerosis among women of childbearing age, special attention is paid to the problems of pregnancy management in such patients.

Aim: To study clinical particulars of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in patients with multiple sclerosis.

Materials and methods: Eighty seven pregnant women with multiple sclerosis were followed up. Forty eight patients were taking disease modifying therapies (DMT), among them, 27 patients were taking glatiramer acetate, 17, interferon beta, 2, cladribine and 2, mitoxantrone. Thirty nine patients received no DMT. We evaluated the number and time to exacerbations; clinical particulars of the course of pregnancies and deliveries were studied depending on previous treatment with immune modulators.

Results: The rate of exacerbations during pregnancy decreased by 47.7% and increased by 12.4% in the postpartum period, compared to this parameter in the year before pregnancy. Most often, the attacks occurred in the first trimester (54.5%, $p < 0.05$) and in the first 6 months after

delivery (40.1%, $p < 0.05$). A long remission before the pregnancy (2 years and more, $p < 0.01$), the use of the 1st line DMT just before conception ($p < 0.01$) and multiple pregnancies ($p < 0.001$) were all predictors of the reduced number of postpartum exacerbations of the disease. Pregnancy and delivery did not significantly affect the degree of neurological deficiency (mean EDSS at the postpartum period increased by 0.05 ± 0.01).

Conclusion: Multiple sclerosis and the use of DMT are not contraindications to pregnancy and delivery. Management of pregnancies and deliveries in multiple sclerosis patients does not differ from that in the general population. Previous use of DMT decreased the number of exacerbations during pregnancy and postpartum. Health status of the newborns, the numbers of complications during pregnancy and delivery, as well as changes in EDSS in the patients did not depend on previous DMT and on the time of its cessation.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, disease-modifying therapy, exacerbation, postpartum.

Yakushina Tat'yana Igorevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Yakushin Mikhail Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Прамипексол Pramipexole




 **ЕВРО СЕРВИС**

Прамипексол – *движения под контролем!*

- препарат выбора в лечении болезни Паркинсона как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой¹
- эффективен при брадикинезии, треморе покоя, ригидности²
- биоэквивалентен оригинальному препарату³

1) Moller C, Oertel WH. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments. Expert Review of Neurotherapeutics 2005; 5 (5): 581-6. 2) Pogarell O., Gasser T., Van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drugresistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled-multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002; 72:1-7. 3) <http://7universum.com/en/med/archive/item/1805>

Производитель: Синтон Б.В./Synthon B.V. Барселона **Адрес производства:** Кастельо №1, Полигоно Лас Салинас, 08830 Сант Бои де Льобрегат, Барселона, Испания, Синтон Испания С.Л. **РУ № ЛП-002444.**

Владелец РУ: ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»  **ЕВРО СЕРВИС**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона

Богданов Р.Р. • Борисова С.Ю. • Котов С.В.

Богданов Ринат Равилевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 56 10.

E-mail: rinatbo@rambler.ru

Борисова Снежана Юрьевна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. При начальных проявлениях болезни Паркинсона большое значение наряду с двигательными расстройствами имеют немоторные нарушения, в том числе аффективные и когнитивные. Некоторые из них, дебютируя раньше двигательных нарушений, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

Цель – оценить распространенность и выраженность аффективных и когнитивных нарушений на ранних стадиях болезни Паркинсона, а также эффективность их коррекции с помощью терапии агонистом дофаминовых рецепторов.

Материал и методы. Обследованы 33 пациента с I и II стадиями болезни Паркинсона по Хен – Яру, ранее не получавших фармакотерапии. До лечения, на 1-м, 3-м и 6-м месяцах терапии прамипексолом оценивали выраженность двигательных (шкала UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale), депрессивных (MADRS – Montgomery Asberg Depression Rating Scale) и тревожных (HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale) расстройств, а также когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, тест «Символы и цифры», таблицы Шульте, красно-черные таблицы Горбова).

Результаты. У пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона наблюдались

субдепрессивные расстройства, умеренные тревожные нарушения, легкие когнитивные нарушения, носившие нейродинамический характер и проявлявшиеся преимущественно в виде нарушений отсроченного воспроизведения информации и расстройств внимания. Терапия прамипексолом уменьшала выраженность депрессивных (-82%) и тревожных (-74%) нарушений. Наблюдалось улучшение когнитивных функций, что выражалось в увеличении объема отсроченного воспроизведения информации (+34%), повышении эффективности работы (+31%), уменьшении времени на переключение (-38%) и распределение (-33%) внимания, однако при этом значения возрастной нормы не достигались.

Заключение. Уже на начальных этапах болезни Паркинсона отмечаются не только двигательные, но и аффективные и нейродинамические когнитивные нарушения. Фармакотерапия прамипексолом оказалась эффективной в коррекции двигательных и нейропсихиатрических расстройств у больных с I–II стадией болезни Паркинсона по шкале Хен – Яр.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные проявления, тревога, депрессия, когнитивные нарушения, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Традиционные представления о болезни Паркинсона основываются на клинических проявлениях двигательных нарушений, которые характеризуются гипокинезией в сочетании с мышечной ригидностью и тремором покоя [1, 2]. Однако, как показывают методы функциональной нейровизуализации,

первые двигательные расстройства манифестируют лишь когда вследствие гибели нейронов компактной части черной субстанции уровень дофамина в стриатуме снижается на 60–80% [3]. Это говорит о достаточно высоком диагностическом пороге двигательных расстройств. В связи с этим сегодня большое значение придается так



называемым немоторным нарушениям, часть из которых, согласно теории стадийности патогенеза болезни Паркинсона [4], дебютируют раньше двигательных расстройств [5]. При начальных проявлениях болезни Паркинсона нейропсихиатрические расстройства характеризуются в первую очередь аффективными нарушениями [6], более заметными для окружающих на бытовом уровне, чем когнитивные нарушения, которые начинают влиять на качество жизни пациента по мере прогрессирования заболевания. Это объясняется тем, что сенсорные и аффективные расстройства возникают уже на II стадии вследствие вовлечения в нейродегенеративный процесс структуры ядра шва, ретикулярной формации и голубоватого пятна, а первые двигательные нарушения появляются на IV стадии будучи проявлением уменьшения числа нейронов компактной части черной субстанции. Дополнительное вовлечение на этой стадии височного мезокортекса, гиппокампа связывают с развитием вторичной лобной дисфункции, когнитивными расстройствами и апатией [4].

Среди аффективных расстройств на начальных стадиях заболевания наиболее часто встречаются нарушения тревожного и депрессивного спектра, достигая 80–90% [1, 7]. В патогенезе аффективных расстройств выделяют два основных механизма: патологию нейротрансмиттерных систем головного мозга и психологическую реакцию пациента на наличие у него тяжелого, неизлечимого недуга. В рамках моноаминовой теории патогенез аффективных нарушений упрощенно связывают с дисфункцией трех нейромедиаторных систем. Дегенерация нейронов голубого пятна и ядра шва приводит к дефициту норадреналина и серотонина в лимбической системе головного мозга, что способствует формированию аффективных расстройств депрессивного круга. В свою очередь, дегенерация мезокортикального и мезолимбического дофаминергических путей вносит вклад в развитие когнитивных и аффективных нарушений. Уменьшение интереса к окружающему, снижение мотивации и активности в основном сопряжены с дисфункцией дофаминергической и норадренергической систем, что может выступать биохимическим субстратом апатии и аффективных нарушений при болезни Паркинсона [7, 8].

Терапия аффективных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона складывается из двух основных компонентов. Во-первых, проводится максимальная компенсация моторных нарушений с помощью дофаминергических

лекарственных средств, что улучшает качество жизни пациента; тем самым уменьшается реактивный компонент аффективных расстройств [6, 7]. Во-вторых, проводится лечение депрессивных расстройств путем назначения антидепрессантов. В широком спектре лекарственных средств преимущество имеют противопаркинсонические препараты, воздействующие на оба звена, в частности, некоторые агонисты дофаминовых рецепторов (например, прамипексол) [7, 9]. Опубликованы результаты большого числа исследований, рекомендуемых прамипексол в качестве препарата первого ряда у пациентов с болезнью Паркинсона, страдающих аффективными расстройствами [9, 10]. Механизм влияния прамипексола на аффективную симптоматику депрессивного круга обусловлен, с одной стороны, уменьшением двигательных расстройств, с другой – стимуляцией D3-дофаминергических рецепторов мезолимбической системы [10, 11]. При неэффективности монотерапии добавляют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [1]. Особое внимание уделяется психотерапевтической помощи пациентам с болезнью Паркинсона.

На ранних стадиях заболевания во время нейропсихологического обследования достаточно часто выявляют нарушения когнитивных функций, при этом жалобы со стороны больных обычно отсутствуют [1]. Это связано с характером нарушений, затрагивающих нейродинамический уровень и проявляющихся брадифренией, снижением внимания и оперативной памяти, что часто ускользает из поля зрения как пациента, так и врача. Предположительно, в патогенезе этих расстройств при болезни Паркинсона имеет значение дегенерация дофаминергических нейронов медиальной части черной субстанции и вентральной части покрышки среднего мозга, образующих мезокортикальный путь, а также норадренергических нейронов голубого пятна, холинергических нейронов базального ядра Мейнерта и коры головного мозга [1, 12, 13]. В коррекции когнитивных нарушений предпочтение отдают адекватной дофаминергической терапии. Так, в ряде работ показано влияние агониста дофаминовых рецепторов пирибедила на улучшение когнитивных функций [12, 13]. По мере прогрессирования когнитивных расстройств к терапии добавляют ингибиторы холинэстеразы.

Материал и методы

Обследованы 33 пациента с начальными проявлениями болезни Паркинсона – I и II стадиями по



шкале Хен – Яра (из них 22 женщины и 11 мужчин). Средний возраст больных составил $58,5 \pm 2,8$ года, средняя длительность заболевания – $2,5 \pm 0,8$ года. Поскольку пациенты ранее не получали дофаминергической терапии, влияние предшествующей фармакотерапии на исходные параметры было исключено. Исследование одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Диагноз болезни Паркинсона устанавливался согласно клинко-диагностическим критериям Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 1988). Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью шкалы Хен – Яра (Hoehn & Yahr), унифицированной рейтинговой шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Выраженность двигательных расстройств (гипокинезия, ригидность и тремор покоя) определяли по разделу III шкалы UPDRS. При изучении когнитивного статуса применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Для общей оценки параметров внимания использовали тест «Символы и цифры», для оценки переключения и распределения внимания – методику Горбова «Красно-черная таблица», устойчивости внимания и динамики работоспособности – таблицы Шульте. Оценка аффективных нарушений проводилась с помощью шкалы депрессии Монтомери – Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS) и шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS). В качестве фармакотерапии применялся агонист дофаминовых

рецепторов – прамипексол. Изучали клиническое влияние прамипексола на аффективные и когнитивные нарушения при начальных проявлениях болезни Паркинсона до лечения и на 1-м, 3-м, 6-м месяцах терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0 с использованием методов описательной статистики, непараметрических методов анализа, рангового корреляционного анализа.

Результаты

Исходно средние значения балла по шкале MADRS у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона не достигали уровня клинически значимой депрессии и составляли $8,7 \pm 0,7$ балла для пациентов с I стадией по Хен – Яру и $9,7 \pm 1$ балл для пациентов со II стадией. Клинически значимая депрессия выявлялась в 17,1% случаев у пациентов с I стадией болезни Паркинсона по Хен – Яру и в 9% случаев у больных со II стадией. Выраженность депрессивной симптоматики по шкале MADRS коррелировала с суммарным баллом шкалы UPDRS ($r=0,62$, $p<0,05$) и выраженностью двигательных расстройств по разделу III шкалы UPDRS ($r=0,53$, $p<0,05$). Среди последних более сильные корреляции наблюдались с выраженностью гипокинезии ($r=0,53$, $p<0,05$), расстройствами ходьбы ($r=0,47$, $p<0,05$) и мышечной ригидностью ($r=0,42$, $p<0,05$).

До лечения средние значения балла по шкале HARS соответствовали тревоге умеренной выраженности. Так, у пациентов с I стадией болезни Паркинсона по Хен – Яру средний балл был на уровне $9,3 \pm 0,7$, у больных со II стадией – $10,9 \pm 0,9$. На долю умеренно выраженных тревожных расстройств приходилось около половины всех наблюдений: 49,9% среди обследованных с I стадией болезни Паркинсона по Хен – Яру и 46,2% – среди пациентов со II стадией. Выраженная тревога выявлена у 4 и 9% соответственно. Корреляционный анализ значений шкалы HARS показал значимые ассоциации с суммарным баллом шкалы UPDRS ($r=0,60$, $p<0,05$) и двигательными расстройствами по разделу III шкалы UPDRS ($r=0,51$, $p<0,05$), среди которых более сильная связь наблюдалась с выраженностью гипокинезии ($r=0,5$, $p<0,05$), расстройствами ходьбы ($r=0,47$, $p<0,05$), мышечной ригидностью ($r=0,38$, $p<0,05$).

На фоне терапии прамипексолом выраженность депрессивных и тревожных расстройств значимо снижалась уже через 1 месяц лечения. В дальнейшем эффективность терапии увеличивалась: на 6-м месяце лечения выраженность

Таблица 1. Динамика выраженности аффективных расстройств, оцененная по шкалам MADRS и HARS, у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона на фоне терапии прамипексолом, баллы

Период наблюдения	Выраженность аффективных нарушений	
	депрессивные расстройства	тревожные расстройства
До лечения	$10,4 \pm 1,3$	$10,9 \pm 1,2$
Через 1 месяц терапии	$5,1 \pm 0,9^*$ (-51)	$5,6 \pm 0,9^*$ (-49)
Через 3 месяца терапии	$2,9 \pm 0,7^*$ (-72)	$4,4 \pm 0,9^*$ (-60)
Через 6 месяцев терапии	$1,9 \pm 1,1^*$ (-82)	$2,9 \pm 0,7^*$ (-74)

Данные представлены как среднее значение (M) и ошибка среднего (\pm SE), в скобках указан процент изменения показателя по сравнению со значением до лечения (%)

* Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p<0,05$

† Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p<0,01$



Показатель	Период наблюдения			
	до лечения	через 1 месяц терапии	через 3 месяца терапии	через 6 месяцев терапии
MoCA (общий балл)	26,4±1,0/27 (25; 29)	28,0±1,2 [*] /29 (26,5; 30)	28,7±1,0 [†] /29,5 (28; 30)	29,7±0,2 [†] /30 (29; 30)
Зрительно-конструктивные навыки	4,4±0,4/5 (4; 5)	4,9±0,2 [*] /5 (5; 5)	4,9±0,2 [*] /5 (5; 5)	4,9±0,2 [*] /5 (5; 5)
Называние	3,0±0,0/3 (3; 3)	3,0±0,0/3 (3; 3)	3,0±0,0/3 (3; 3)	3,0±0,0/3 (3; 3)
Краткосрочная память	4,7±0,2/5 (4,5; 5)	5,0±0,2 [*] /5 (5; 5)	4,9±0,2/5 (5; 5)	5,0±0,2 [*] /5 (5; 5)
Внимание				
повтор цифр	1,9±0,2/2 (2; 2)	1,8±0,2/2 (2; 2)	1,9±0,2/2 (2; 2)	2,0±0,2/2 (2; 2)
моторный праксис	0,9±0,2/1 (1; 1)	1,0±0,2/1 (1; 1)	0,9±0,2/1 (1; 1)	1,0±0,2/1 (1; 1)
счет	2,9±0,2/3 (3; 3)	2,9±0,2/3 (3; 3)	3,0±0,2/3 (3; 3)	3,0±0,2/3 (3; 3)
Речь	2,1±0,4/2 (2; 3)	2,4±0,4 [*] /2,5 (2; 3)	2,7±0,2 [*] /3 (2; 3)	2,8±0,2 [*] /3 (3; 3)
Абстракция	2,0±0,0/2 (2; 2)	2,0±0,0/2 (2; 2)	2,0±0,0/2 (2; 2)	2,0±0,0/2 (2; 2)
Отсроченное воспроизведение	3,1±0,6/3 (2; 4,5)	3,9±0,6 [*] /4 (3; 5)	4,1±0,8 [*] /5 (3; 5)	4,7±0,2 [†] /5 (4; 5)
Ориентация	6,0±0,2/6 (6; 6)	5,9±0,2/6 (6; 6)	6,0±0,2/6 (6; 6)	6,0±0,2/6 (6; 6)

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (± SD), через дробь (/) указаны медиана (Me) и нижний и верхний квартили (LQ; UQ)

^{*} Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p < 0,05$

[†] Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p < 0,01$

аффективных нарушений достигла минимального уровня (табл. 1).

Влияние терапии прамипексолом на когнитивные функции у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона представлено в табл. 2. Исходно суммарный средний балл шкалы MoCA соответствовал легким когнитивным нарушениям, которые были обусловлены нейродинамическими расстройствами. При этом наблюдались зрительно-конструктивные нарушения, расстройства речи (сложности с повторением фраз) и памяти (преобладало нарушение отсроченного воспроизведения информации после интерференции, а не краткосрочной памяти). Оценка динамики когнитивных функций на фоне коррекции дофаминергической недостаточности показала значимые изменения уже через 1 месяц терапии, в дальнейшем – при контрольном исследовании через 3 и 6 месяцев – зарегистрировано улучшение нейродинамических когнитивных функций, которые достигали верхнего порога значений нормы (зрительно-конструктивные нарушения, речь, отсроченное воспроизведение).

Учитывая преимущественно нейродинамический характер расстройств при начальных проявлениях болезни Паркинсона, параметры внимания были оценены более детально – по нескольким шкалам (табл. 3). По результатам теста «Символы и цифры» к 3-му месяцу терапии отмечалось значимое увеличение среднего балла, сохранявшееся до 6-го месяца лечения. При оценке устойчивости внимания и динамики работоспособности по таблицам Шульте оказалось, что показатель «эффективность работы» статистически значимо увеличивался через 1 месяц после начала терапии ($p < 0,05$) и продолжал нарастать к 3-му месяцу лечения ($p < 0,01$). В дальнейшем достигнутый эффект сохранялся до 6-го месяца наблюдения ($p < 0,05$). Такие параметры, как «вработываемость» и «психическая устойчивость», имели тенденцию к изменению на 3-м месяце лечения с последующим снижением значений, однако различия с исходным уровнем не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). Исходная оценка показала значимое увеличение времени, требуемого для переключения ($333,1 \pm 47,4$ с при норме до 140 с) и распределения ($327 \pm 26,2$ с при норме 49–

Таблица 2.

Динамика параметров когнитивных функций, оцененных по шкале MoCA, у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона на фоне терапии прамипексолом, баллы



Таблица 3. Динамика нейропсихологических параметров внимания у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона на фоне терапии прамипексолом

Параметр	Период наблюдения			
	до лечения	через 1 месяц терапии	через 3 месяца терапии	через 6 месяцев терапии
Тест «Символы и цифры»				
число символов, n	28,4 ± 1,6	30,5 ± 1,4	34,1 ± 2,0*	34,1 ± 2,4*
Таблицы Шульте, баллы				
Эффективность работы	3,11 ± 0,28	3,97 ± 0,28*	4,69 ± 0,50†	4,53 ± 0,58*
Врабатываемость	0,93 ± 0,16	0,99 ± 0,10	1,06 ± 0,10	0,93 ± 0,13
Психическая устойчивость	0,90 ± 0,07	0,97 ± 0,05	1,02 ± 0,07	0,79 ± 0,11
Красно-черная таблица Горбова, с				
Распределение	327,0 ± 26,2	315,9 ± 36,8	241,6 ± 15,9*	220,7 ± 15,5*
Переключение	333,1 ± 47,4	204,5 ± 23,8*	171,2 ± 14,8*	208,0 ± 36,6*
Тест № 1	161,0 ± 9,3	146,9 ± 12,5	126,9 ± 10,0*	116,9 ± 9,0*
Тест № 2	165,7 ± 22,3	169,0 ± 28,0	114,8 ± 7,1†	103,8 ± 7,2*
Тест № 3	613,2 ± 47,5	520,4 ± 41,3	412,9 ± 28,9†	428,7 ± 42,3*

Данные представлены как среднее значение (M) и ошибка среднего (± SE)

* Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p < 0,05$

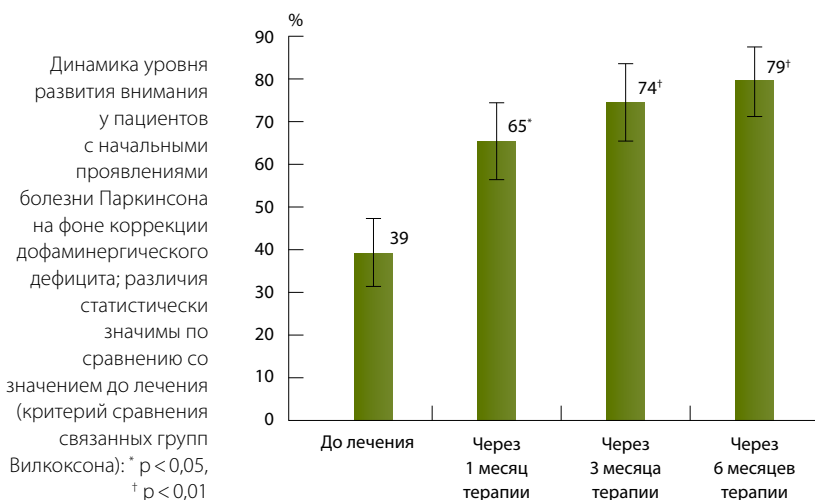
† Статистически значимо по сравнению со значением до лечения (критерий сравнения связанных групп Вилкоксона), $p < 0,01$

51 с) внимания. Общий уровень развития внимания до лечения составил $39 \pm 8\%$. Максимальные временные задержки наблюдались в тесте № 3, в котором требовалось удержание внимания, параллельное ведение и постоянное переключение между двумя заданиями, в отличие от тестов № 1 и № 2, где две разнонаправленные задачи выполнялись последовательно, что требовало меньшей интенсивности.

Уже через 1 месяц терапии дофаминергическая коррекция способствовала статистически значимому уменьшению времени, которое затрачивалось на переключение внимания; к 3-му месяцу показатель достиг минимальных значений ($171,2 \pm 14,8$ с, $p < 0,05$); к 6-му месяцу лечения результаты стабилизировались ($208 \pm 36,6$ с, $p < 0,05$), но их уровень был выше нормы (менее 140 с). Наиболее выраженное уменьшение временных затрат на переключение внимания отмечалось по результатам теста № 3 ($p < 0,01$). Временные затраты на распределение внимания значимо уменьшались только к 3-му месяцу лечения ($241,6 \pm 15,9$ с, $p < 0,05$) и продолжали снижаться к 6-му месяцу наблюдения ($220,7 \pm 15,5$ с, $p < 0,05$), тем не менее значения нормы (49–51 с) достигнуты не были.

Динамика средних значений интегрального показателя уровня развития внимания на фоне терапии прамипексолом представлена на рисунке. Уровень развития внимания статистически значимо увеличился уже через 1 месяц лечения и в дальнейшем продолжал улучшаться.

Выраженность двигательных расстройств, оцененная по разделу III шкалы UPDRS, коррелировала с такими параметрами, как «общий уровень





развития внимания» ($r = -0,5$, $p < 0,05$) и «эффективность работы» ($r = -0,50$, $p < 0,05$). Выявлено наличие статистически значимой корреляции между выраженностью ригидности и временными затратами на переключение внимания ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Обратные корреляции наблюдались с «общим уровнем развития внимания» ($r = -0,53$, $p < 0,05$) и «эффективностью работы» ($r = -0,50$, $p < 0,05$). Выраженность гипокинезии также демонстрировала обратные корреляционные связи с «общим уровнем развития внимания» ($r = -0,54$, $p < 0,05$) и «эффективностью работы» ($r = -0,49$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о более тесной связи между нейродинамическими расстройствами внимания и такими двигательными расстройствами, как гипокинезия и ригидность, что можно объяснить более выраженным участием в патогенезе этих нарушений дофаминергического дефицита. Эта гипотеза подтверждается наличием корреляционных связей между уровнем дозы прамипексола (коррекция дофаминергического дефицита) и следующими параметрами внимания: временные затраты на «переключение внимания» ($r = -0,47$, $p < 0,05$), «общий уровень развития внимания» ($r = 0,70$, $p < 0,05$), «эффективность работы» ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Заключение

У пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона наряду с хорошо известными двигательными нарушениями диагностированы также аффективные и когнитивные расстройства. В нашем исследовании аффективные нарушения были представлены преимущественно субдепрессивными расстройствами и в половине

случаев – умеренно выраженной тревогой. Отмечено наличие легких когнитивных нарушений в основном нейродинамического характера. Наиболее выраженными оказались нарушения внимания, а именно: снижение общего уровня развития внимания, уменьшение эффективности работы, распределения и особенно переключения внимания, что в целом отражает инертность нейродинамических процессов. На фоне коррекции дофаминергического дефицита с помощью прамипексола наблюдалась статистически значимая положительная динамика в отношении уменьшения выраженности не только двигательных расстройств, но и аффективных нарушений депрессивного и тревожного спектров. Лечение также способствовало уменьшению когнитивных нарушений, касавшихся в первую очередь процессов переключения и распределения внимания, что выразилось в увеличении эффективности работы, интегрального показателя развития внимания, удержания и отсроченного воспроизведения информации.

Полученные данные подтверждают участие дофаминергических систем в регуляции нейродинамических когнитивных функций и лимбической системы. Влияние прамипексола в качестве агониста дофаминергических рецепторов, вероятно, опосредуется через мезокортикальные и мезолимбические дофаминергические пути, участвующие в нейрофизиологии процесса внимания и хранения информации, а также модуляции аффективной сферы [14]. Это определяет место агонистов дофаминовых рецепторов в качестве препаратов первого ряда для лечения начальных проявлений болезни Паркинсона. ☺

Литература

1. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 352 с.
2. Wolters E, Baumann C. Parkinson disease and other movement disorders. Amsterdam: VU University Press; 2014. 832 p.
3. Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. J Neurol. 2000;247 Suppl 2:111–8.
4. Braak H, Tredici KD, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197–211.
5. Rachakonda V, Pan TH, Le WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? Cell Res. 2004;14(5):347–58.
6. Богданов РР, Борисова С.Ю., Котов С.В. Нарушения аффективной сферы у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. Нервные болезни. 2014;(2):12–4.
7. Федорова НВ, Никитина АВ. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции. Нервные болезни. 2012;(3):31–6.
8. Martinez-Martin P, Damian J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2010;6(5):243–5.
9. Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. Drugs. 2011;71(3):273–86.
10. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005;17(2):214–20.
11. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. J Neurol. 2006;253(5):601–7.
12. Захаров ВВ, Ярославцева НВ, Яхно НН. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2003;8(2):11–6.
13. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 235 с.
14. Kim JS, Oh YS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. Neurology. 2012;79(13):1323–31.



References

- Levin OS, Fedorova NV. Bolezn' Parkinsona [Parkinson's disease]. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 352 p. (in Russian).
- Wolters E, Baumann C. Parkinson disease and other movement disorders. Amsterdam: VU University Press; 2014. 832 p.
- Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 2:II11–8.
- Braak H, Tredici KD, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
- Rachakonda V, Pan TH, Le WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res*. 2004;14(5):347–58.
- Bogdanov RR, Borisova SYu, Kotov SV. Narusheniya affektivnoy sfery u patsientov s nachal'nymi proyavleniyami bolezni Parkinsona [Affective disorders in patients with initial signs of Parkinson's disease]. *Nervnye bolezni*. 2014;(2):12–4 (in Russian).
- Fedorova NV, Nikitina AV. Depressiya, apatiya i anhedoniya pri bolezni Parkinsona: mekhanizmy razvitiya nemotornykh proyavleniy i podkhody k korrektsii [Depression, apathy and anhedonia in Parkinson's disease: mechanisms of non-motor symptoms and approaches to their correction]. *Nervnye bolezni*. 2012;(3):31–6 (in Russian).
- Martinez-Martin P, Damian J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(5):243–5.
- Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011;71(3):273–86.
- Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(2):214–20.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B; Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006;253(5):601–7.
- Zakharov VV, Yaroslavtseva NV, Yakhno NN. Kognitivnye narusheniya pri bolezni Parkinsona [Cognitive disorders in Parkinson's disease]. *Nevrologicheskiy zhurnal [Journal of Neurology]*. 2003;8(2):11–6 (in Russian).
- Shtok VN, Ivanova-Smolenskaya IA, Levin OS. Ekstrapiramidnye rasstroystva [Extrapyramidal disorders]. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 235 p. (in Russian).
- Kim JS, Oh YS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(13):1323–31.

Cognitive and affective disorders at early stages of Parkinson's disease

Bogdanov R.R. • Borisova S.Yu. • Kotov S.V.

Background: Non-motor signs, including affective and cognitive ones, are important initial manifestations of Parkinson's disease, along with motor dysfunction. Some of them manifest even before motor disorders and affect patients' quality of life.

Aim: To evaluate prevalence and severity of affective and cognitive disorders at early stages of Parkinson's disease, as well as efficacy of their correction with a dopamine receptor agonist treatment.

Materials and methods: We assessed 33 treatment-naïve patients with Parkinson's disease Hoehn & Yahr stage I and II. Degree of motor dysfunction (UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale), depressive (MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale), anxiety (HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale) and cognitive (Montreal Cognitive Assessment – MoCA, symbols and figures test, Schulte tables, Gorbovs black and red tables) was assessed at baseline and after 1, 3 and 6 months of treatment with pramipexole.

Results: Patients with early signs of Parkinson's disease had subdepressive disorders, moderate

anxiety disorders, mild cognitive disorders of a neurodynamic type and represented mainly by delayed recall of information and attention disorders. Treatment with pramipexole decreased the degree of depressive symptoms by 82% and of anxiety symptoms by 74%. There was an improvement in cognitive functions, indicated by an increase in a delayed recall (+34%), better efficacy (+31%), a decrease in switching time (-38%) and attention distribution (-33%); however, age-related normal values were not achieved.

Conclusion: Already early stages of Parkinson's disease are characterized not only by motor abnormalities, but also by affective and neurodynamic cognitive dysfunction. Medical treatment with pramipexole was effective in correction of motor and neuropsychiatric disorders in patients with Parkinson's disease Hoehn & Yahr stage I–II.

Key words: Parkinson's disease, non-motor signs, anxiety, depression, cognitive dysfunction, dopamine agonists, pramipexole.

Bogdanov Rinat Ravilevich – PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.
E-mail: rinatbo@rambler.ru

Borisova Snezhana Yur'evna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Вертеброгенные болевые синдромы у детей: алгоритмы возрастзависимой терапии

Смирнова А.А. • Борисова М.Н. • Лобов М.А. • Лапочкин О.Л. • Пантелеева М.В.

Смирнова Александра Анатольевна – канд. мед. наук, заведующая II психоневрологическим отделением¹
 ✉ 127486, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, 1, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (499) 905 95 55.
 E-mail: 89035820788@mail.ru

Борисова Марина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения²
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (906) 729 69 97.
 E-mail: borisovam62@yandex.ru

Лобов Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, руководитель детского неврологического отделения (1997–2015)²

Лапочкин Олег Лонгинович – главный врач¹

Пантелеева Маргарита Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения²

Актуальность. Публикации по проблеме дорсалгий у детей немногочисленны. Неадекватная коррекция болей в спине у детей и подростков способствует прогрессированию заболевания, внося свой вклад в высокую распространенность этого синдрома среди взрослого населения.

Цель – разработать алгоритм возрастзависимого лечения детей с дорсалгиями с позиции мультидисциплинарного подхода и с учетом стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 105 пациентов (54 девочки и 51 мальчик), поступивших в неврологический стационар с жалобами на боли в спине. Хронические болевые синдромы (длительность боли более 12 недель) отмечались у 84 (80%) детей, подострые болевые синдромы (длительность боли от 6 до 12 недель) – у 8 (7,6%), острые болевые синдромы (длительность боли до 6 недель) – у 13 (12,4%). Интенсивность болевого синдрома и психоэмоциональное состояние пациента оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и при помощи болевого опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire – MPQ). В лечении использованы известные в неврологии методы с учетом возрастных особенностей. Объем и вид оказываемой помощи зависели от остроты процесса, выраженности симптомов, данных инструментальных методов обследования и возраста пациента.

Результаты. Использование комбинированного подхода к лечению вертеброгенных болевых синдромов с акцентом на немедикаментозные

методики существенно расширило возможности и значимо улучшило результаты восстановительной терапии. Умеренная и максимальная степень выраженности болевого синдрома (ВАШ 4–10 баллов) до курса лечения выявлялась у 74,3% пациентов, после курса терапии – у 22,9% ($p < 0,05$). Минимальная степень выраженности боли при поступлении в стационар (ВАШ 0–3 балла) отмечалась у 25,7% пациентов, после курса дифференцированной возрастзависимой терапии – у 77,1% ($p < 0,05$). Эффект разработанного комплексного лечения в большинстве случаев сохранялся в сроки до 12 месяцев, а при проведении поддерживающих курсов – до 2–4 лет и более. За период катамнестического наблюдения от 6 до 48 месяцев 30,8% пациентов поступили повторно в связи с рецидивом болевого синдрома, однако во всех случаях выраженность боли была значительно меньше (ВАШ 1–6 баллов), чем при первичном обращении.

Заключение. Использование адаптированных к детскому возрасту общепринятых во взрослой практике алгоритмов комплексного лечения позволяет статистически значимо уменьшить выраженность болевого синдрома или полностью его купировать, нивелировать аффективные расстройства ($p < 0,0001$) и сократить риск рецидивов, а также сохранить социальную и бытовую адаптацию больных.

Ключевые слова: боли в спине, вертеброгенные болевые синдромы, лечение, дети.

¹ ГБУЗ МО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС и нарушением психики»; 127486, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Боль в спине – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем в связи со значительной распространенностью и высоким уровнем временной нетрудоспособности. Публикации, посвященные изучению боли в спине у детей, немногочисленны. Вертеброгенный болевой синдром у детей отличается клиническим и этиологическим полиморфизмом, ~~что осложняет~~ решение диагностических задач, выбор тактики дифференцированного лечения. Неадекватная коррекция болей в спине у детей и подростков способствует прогрессированию заболевания, что в дальнейшем отражается на здоровье взрослого населения [1, 2, 3, 4, 5].

Ноцицептивная импульсация из мышечно-суставно-связочных структур, твердой мозговой оболочки, периневральной соединительной ткани поступает в нейроны задних рогов спинного мозга и распространяется по восходящему спиноталамическому пути к вышележащим отделам (ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, коре), где осуществляется оценка боли с соответствующими поведенческими реакциями. Далее сигнал идет к сегментарным моторным и вегетативным нейронам спинного мозга, что приводит к спазму мышц и сосудов, иннервируемых данным сегментом. Защитный мышечный спазм, играющий физиологическую функцию мышечного панциря, с течением времени становится дополнительным источником боли, поскольку формирует порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» [6, 7, 8].

Комплексная терапия вертеброгенных дорсалгий включает в себя медикаментозные и немедикаментозные методы, направленные на купирование болевого синдрома, коррекцию мышечного спазма, стимуляцию мышечного корсета, нормализацию микроциркуляции и трофики тканей. К основным компонентам лечения боли в спине относят в первую очередь различные ортопедические методики (лечение положением, иммобилизация), а также медикаментозные блокады, физиотерапию (ультрафиолетовое облучение, диадинамическая терапия, синусоидально-модулированные токи, интерференционные токи, лазеротерапия, электрофорез, магнитотерапия, бальнеотерапия), рефлексотерапию, тракционное вытяжение, фармакотерапию (нестероидные противовоспалительные средства, нейровитаминные комплексы, миорелаксанты, антиоксиданты, нейротрофические и вазоактивные препараты). Медикаментозное лечение и некоторые методики физиотерапевтических процедур имеют возрастные ограничения, что

в значительной степени осложняет ведение больных детского возраста. Терапия дорсалгий у детей должна осуществляться в максимально щадящем режиме, с учетом остроты процесса, выраженности симптомов, индивидуальных конституциональных особенностей, функциональных возможностей и возраста ребенка. Предпочтение следует отдавать немедикаментозным методам [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Материал и методы

Обследованы 105 пациентов, поступивших в неврологический стационар с жалобами на боли в спине (54 девочки и 51 мальчик). Пациентам проведено рентгенологическое исследование позвоночника, магнитно-резонансная томография позвоночника и спинного мозга, электромиография; по показаниям – ультразвуковое исследование почек и органов малого таза. Хронические болевые синдромы (длительность боли более 12 недель) отмечались у 84 (80%) детей, подострые (длительность боли от 6 до 12 недель) – у 8 (7,6%), острые (длительность боли до 6 недель) – у 13 (12,4%). Для оценки интенсивности болевого синдрома и психоэмоционального состояния пациента использовали визуальную аналоговую шкалу для определения интенсивности и динамики боли (ВАШ) и болевой опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire – MPQ).

Лечебные программы учитывали не только причины и характер болевого синдрома, но и функциональные возможности пациента, а также его возраст. Курс лечения во всех случаях составлял 1 месяц, срок катамнестического наблюдения – от 6 до 48 месяцев.

Использовали следующие немедикаментозные методы лечения:

- лечение положением (больной лежит на кровати со щитом и ортопедическим матрасом, под головой – плоская ортопедическая подушка);
- иммобилизация (адресный подбор корсетов, фиксирующих поясов, воротника Шанца);
- ортезные изделия для коррекции плоскостопия, функциональной или структурной асимметрии ног;
- лечебная физкультура и массаж, направленные на улучшение трофики тканей, укрепление мышечного корсета. Применялись пассивные и пассивно-активные упражнения с последовательной реализацией активных упражнений с учетом локализации болевого синдрома;



Рис. 1. Алгоритм лечения острых вертеброгенных болевых синдромов в спине у детей

- физиотерапевтическое лечение (синусомодулированные токи; медикаментозный электрофорез прокаина, аминофиллина, неостигмина метилсульфата в проекции повреждения спинного мозга; магнитотерапия, магнито-вибротермотерапия);
- лечение с использованием массажной системы Nivamat 200 (Германия);
- тракционное лечение;
- мануальная терапия;
- рефлексотерапия;
- водолечение.

При наличии мышечно-тонического синдрома назначались миорелаксанты. Для регресса боли, а также сенсорных, вегетативных симптомов, улучшения вибрационной чувствительности, повышения скорости проведения по нервам применялись нейровитаминные комплексы. При тревожных расстройствах назначались анксиолитики. При выраженных, длительно существующих, хронических болевых синдромах, сопровождавшихся аффективными расстройствами депрессивного характера, – трициклические антидепрессанты. Нестероидные противовоспалительные средства назначали в случаях выраженного болевого синдрома и при неэффективности указанных выше видов

медикаментозной и немедикаментозной терапии. Местные медикаментозные блокады – один из самых эффективных и быстрых видов устранения боли – проводились только подросткам с интенсивным болевым синдромом.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0, StatSoft Corporation (США). Для сравнения частот качественного бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений применяли критерий χ^2 Мак-Немара. Сравнение порядковых переменных в двух зависимых выборках проводили при помощи критерия Вилкоксона, для трех и более независимых групп использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA).

Результаты

При остром болевом синдроме с высокой субъективной оценкой боли применялись нестероидные противовоспалительные средства и медикаментозные блокады. Назначалась лечебная физкультура, направленная на растяжение спазмированных мышц и укрепление мышечного корсета. При интенсивном болевом синдроме сначала проводился аппаратный электромассаж по позвоночнику с помощью системы Nivamat,

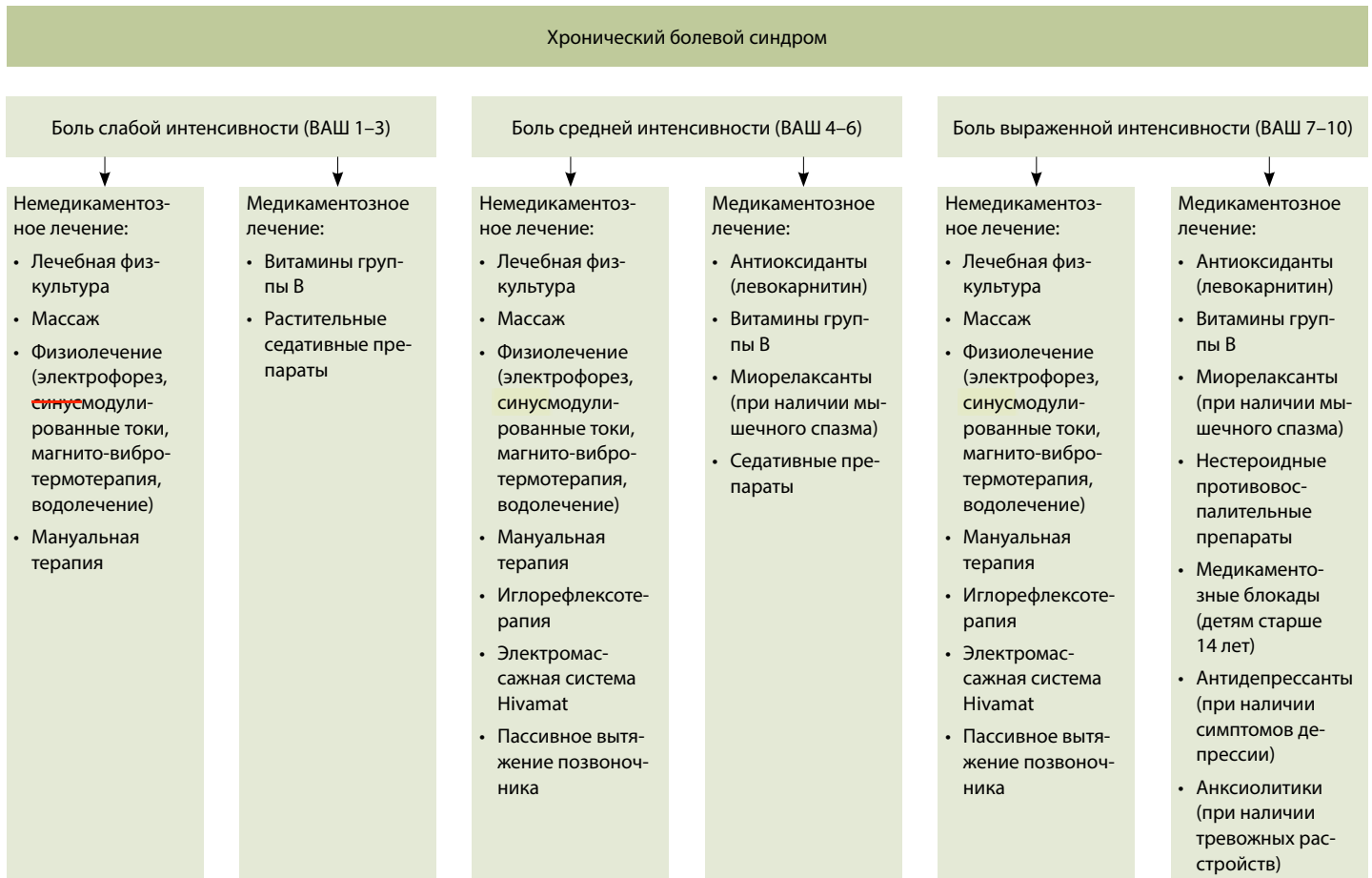


Рис. 2. Алгоритм лечения хронических вертеброгенных болевых синдромов в спине у детей; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

затем – ручной массаж. Из мануальных методик в этом случае применяли постизометрическую релаксацию мышц. При проведении рефлексотерапии у детей с интенсивным болевым синдромом в начале лечения использовались отдаленные от патологического процесса точки (рис. 1).

При подострых и хронических болевых синдромах объем упражнений и нагрузка во время занятий лечебной гимнастикой увеличивались. Из физиотерапевтических методик предпочтение отдавалось магнито-вибротермотерапии вследствие ее способности расслаблять спазмированный участок мышц и улучшать местный кровоток, а также использованию синусоидальных токов для стимуляции и укрепления перерастянутых и ослабленных мышц. Мануальная терапия предполагала в этом случае проведение мобилизационных методик. При наличии у ребенка проявлений тревожных расстройств назначали преимущественно растительные седативные препараты. При выраженном тревожно-фобическом синдроме применяли анксиолитики. В случае

интенсивной хронической боли к терапии добавляли антидепрессанты.

В отсутствие противопоказаний больные с подострыми и хроническими болевыми синдромами также получали курс тракционного вытяжения в различных режимах и водолечение. Всем больным назначались витамины группы В. Миорелаксанты применялись при наличии мышечно-тонического синдрома (рис. 2).

Эффективность лечения оценивалась с помощью клинических методов (уменьшение или полное купирование болевого синдрома, укрепление мышц спины, улучшение осанки и походки, увеличение объема движений в позвоночнике, исчезновение нарушений чувствительности и др.). У 35 пациентов использовался анкетный метод – ВАШ и MPQ. Показатели ВАШ и MPQ до лечения оказались значимо выше, чем после проведенного курса терапии (табл. 1, 2).

Эффект разработанного комплексного лечения в большинстве случаев сохранялся от 6 до 12 месяцев, а при своевременном проведении

**Таблица 1.** Субъективная оценка степени выраженности боли по ВАШ до и после курса лечения (n = 35)

Количество баллов	Количество пациентов до лечения, %	Количество пациентов после лечения, %	Достоверность различий, χ^2
0–1	2,9	60	9,6 (p < 0,05)
1–3	22,8	17,1	10,81 (p < 0,05)
4–6	48,6	20	4 (p < 0,05)
7–10	25,7	2,9	13,4 (p < 0,05)
Всего	100	100	

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

Таблица 2. Субъективная оценка степени выраженности боли по болевому опроснику Мак-Гилла до и после курса лечения (n = 35)

Показатель	Значение, медиана (Ме) и нижний и верхний квартили (LQ; UQ)	Значение p (критерий Вилкоксона)
MPQ по всем классам		
до лечения	5,000000 (3,000000; 10,000000)	0,000026
после лечения	1,000000 (0,000000; 7,000000)	
MPQ по 14–19 классам		
до лечения	2,000000 (0,00; 4,000000)	0,004644
после лечения	0,000000 (0,00; 2,000000)	

MPQ – болевой опросник Мак-Гилла

поддерживающих курсов (с интервалом от полугода до года) состояние ряда пациентов оставалось стабильным в течение 2–4 лет и более. Использование комбинированного подхода к лечению вертеброгенных болевых синдромов с акцентом на немедикаментозные методики статистически значимо (p < 0,05) улучшало результаты восстановительной терапии, ускоряя и повышая степень регресса болевого синдрома у абсолютного большинства больных, а в отдельных случаях позволяло достигнуть полного купирования боли. При этом тенденция к уменьшению интенсивности болевых синдромов, улучшению общего самочувствия и состояния, устранению аффективных расстройств выявлялась уже на 2-й неделе лечения. По завершении лечения достигался, как правило, значимый регресс боли, коррекция психического статуса в рамках невротических расстройств (выравнивание настроения, появление мотиваций к деятельности, уверенности в себе, снижение уровня тревоги и пр.).

Установлено наличие положительной корреляции между оценкой пациентом боли с помощью

ВАШ и результатами теста MPQ по 14–19 классам (r = 0,4 до лечения, p < 0,02 и r = 0,8 после лечения, p < 0,01), что говорит о прямой зависимости между степенью выраженности у ребенка болевого синдрома и уровнем аффективных расстройств. При парном корреляционном анализе между степенью выраженности и эмоциональной окраской болевого синдрома после проведенного лечения выявлена сильная положительная связь: уменьшение или купирование боли сопровождалось нормализацией психоэмоционального состояния.

Данные литературы также свидетельствуют о том, что аффективные расстройства являются прогностически значимым фактором возникновения боли в спине. И наоборот, хронические заболевания, сопровождающиеся болью, ведут к появлению тревожности и напряженности, что, в свою очередь, усиливает восприятие боли [18, 19, 20, 21].

Заключение

Адаптация общепринятого во взрослой практике алгоритма комплексного лечения дорсалгий



к детскому возрасту показала, что основу такого алгоритма должны составлять физические методы терапии. При подборе медикаментозной терапии следует учитывать не только выраженность клинической симптоматики, но и возраст ребенка. Как показывает наш опыт, проведение курса дифференцированной комплексной терапии позволяет значительно уменьшить

интенсивность болевого синдрома, нивелировать аффективные расстройства, снизить риск рецидивов. Следовательно, предложенный алгоритм можно рекомендовать для применения с целью восстановительной терапии болевых синдромов у детей и предотвращения развития в более старшем возрасте инвалидизирующих осложнений. ☺

Литература

1. ВОЗ. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Пер. с англ. М.: Медицина; 2003.
2. Кочергина ОС. Особенности распространенности и структуры вертеброгенных заболеваний нервной системы среди детей и подростков. *Вертеброневрология*. 2002;(3–4):6–10.
3. Анисимова СЮ, Рачин АП. Эпидемиология дорсалгии у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):57–8.
4. Hakala P, Rimpelä A, Salminen JJ, Virtanen SM, Rimpelä M. Back, neck, and shoulder pain in Finnish adolescents: national cross sectional surveys. *BMJ*. 2002;325(7367):743.
5. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, Koes B, Laerum E, Malmivaara A. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–91.
6. Богачева ЛА, Снеткова ЕП. Боль в спине: клиника, патогенез, принципы ведения (опыт работы амбулаторного отделения боли в спине). *Боль*. 2005;(4):26–30.
7. Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. М.: ЭГОТАР-Медиа; 2013. 372 с.
8. Алексеев ВВ. Неврологические аспекты лечения острых скелетно-мышечных болевых синдромов. *РМЖ*. 2004;(5):266–70.
9. Штульман ДР, Левин ОС. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 1036 с.
10. Balague F, Troussier B, Salminen JJ. Non-specific low back pain in children and adolescents: risk factors. *Eur Spine J*. 1999;8(6):429–38.
11. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier; 2002. 224 p.
12. Камчатнов ПР, Чугунов АВ, Трубецкая ЕА. Пациент с болью в спине: возможности терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;(2):20–7.
13. Меркулов Ю, Путилина М, Гришин Д, Меркулова Д. Оптимальный алгоритм комбинированной терапии при дорсопатии. *Врач*. 2012;(9):73–8.
14. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW, van Tulder MW. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(1):19–39.
15. Грачев ЮВ, Шмырев ВИ. Вертебральная поясничная боль: полифакторное происхождение, симптоматология, принципы лечения. *Лечащий врач*. 2008;(5):6–10.
16. Дубинина ТВ. Оптимизация обследования и лечения пациентов с болью в спине в поликлинической практике. *Consilium Medicum*. 2012;9(14):68–73.
17. Смирнова АА, Лобов МА, Борисова МН, Лапочкин ОЛ. Вертеброгенные болевые синдромы у детей. *Доктор.ру*. 2011;(4):17–20.
18. Blozik E, Laptinskaya D, Hermann-Lingen C, Schaefer H, Kochen MM, Himmel W, Scherer M. Depression and anxiety as major determinants of neck pain: a cross-sectional study in general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;(10):13.
19. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*. 2003;28(22):2540–5.
20. Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, Otis J, Atchison JW, Fillingim RB. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. *J Pain*. 2005;6(7):463–70.
21. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. 2005;71(3):483–90.

References

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Transl. from English. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
2. Kochergina OS. Osobennosti rasprostranennosti i struktury vertebrogennykh zabolevaniy nervnoy sistemy sredi detey i podrostkov [Specifics of prevalence and structure of vertebral disorders of the nervous system among children and adolescents]. *Vertebronevrologiya*. 2002;(3–4):6–10 (in Russian).
3. Anisimova SYu, Rachin AP. Epidemiologiya dorsalgii u detey i podrostkov [Epidemiology of dorsalgia in children and adolescents]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):57–8 (in Russian).
4. Hakala P, Rimpelä A, Salminen JJ, Virtanen SM, Rimpelä M. Back, neck, and shoulder pain in Finnish adolescents: national cross sectional surveys. *BMJ*. 2002;325(7367):743.
5. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, Breen A, del Real MT, Hutchinson A, Koes B, Laerum E, Malmivaara A. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–91.
6. Bogacheva LA, Snetkova EP. Bol' v spine: klinika, patogenez, printsipy vedeniya (opyt raboty ambulatornogo otdeleniya boli v spine) [Back pain: clinical manifestations, pathophysiology and management principles (an experience of an out-patient department of back pain)]. *Bol'*. 2005;(4):26–30 (in Russian).
7. Podchufarova EV, Yakhno NN. Bol' v spine [Back pain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 372 p. (in Russian).
8. Alekseev VV. Nevrologicheskie aspekty lecheniya ostrykh skelsetno-myshechnykh bolevykh sindromov [Neurological aspects of management of acute musculoskeletal pain syndromes]. *Russian Medical Journal*. 2004;(5):266–70 (in Russian).
9. Shtul'man DR, Levin OS. Nevrologiya. Spravochnik prakticheskogo vracha [Neurology. Practical guide for physician]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 1036 p. (in Russian).
10. Balague F, Troussier B, Salminen JJ. Non-specific low back pain in children and adolescents: risk factors. *Eur Spine J*. 1999;8(6):429–38.



11. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute and chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier; 2002. 224 p.
12. Kamchatnov PR, Chugunov AV, Trubetska-ya EA. Patsient s bol'yu v spine: vozmozhnosti terapii [The patient with back pain: treatment opportunities]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;(2):20–7 (in Russian).
13. Merkulov Yu, Putilina M, Grishin D, Merkulova D. Optimal'nyy algoritm kombinirovannoy terapii pri dorsopatii [The optimal algorithm of combined therapy for dorsopathy]. *Vrach*. 2012;(9):73–8 (in Russian).
14. van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW, van Tulder MW. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(1):19–39.
15. Grachev YuV, Shmyrev VI. Vertebral'naya poynasnichnaya bol': polifaktornoe proiskhozhdenie, simptomatologiya, printsiipy lecheniya [Vertebral lumbar pain: multifactorial origin, symptomatology and treatment principles]. *Lechashchiy vrach*. 2008;(5):6–10 (in Russian).
16. Dubinina TV. Optimizatsiya obsledovaniya i lecheniya patsientov s bol'yu v spine v poliklinicheskoy praktike. *Consilium Medicum*. 2012;9(14):68–73 (in Russian).
17. Smirnova AA, Lobov MA, Borisova MN, Lapochkin OL. Vertebrognennye bolebye sindromy u detey [Pain caused by spinal column pathology in children]. *Doctor.ru*. 2011;(4):17–20 (in Russian).
18. Blozik E, Laptinskaya D, Hermann-Lingen C, Schaefer H, Kochen MM, Himmel W, Scherer M. Depression and anxiety as major determi-
- nants of neck pain: a cross-sectional study in general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;(10):13.
19. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*. 2003;28(22):2540–5.
20. Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, Robinson ME, Dannecker EA, George SZ, Otis J, Atchison JW, Fillingim RB. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. *J Pain*. 2005;6(7):463–70.
21. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. 2005;71(3):483–90.

Vertebral pain syndromes in children: algorithms of therapy depending on age

Smirnova A.A. • Borisova M.N. • Lobov M.A. • Lapochkin O.L. • Panteleeva M.V.

Background: Publications on the problem of dorsalgia in children are scarce. Inadequate treatment of back pain in children and adolescents promotes the disease progression and contributes to high prevalence of this syndrome in adult population.

Aim: To develop an algorithm of age-dependent treatment of children with dorsalgias based on a multidisciplinary approach and taking into account the stage of the disease.

Materials and methods: One hundred and five (105) patients (54 girls and 51 boys) were assessed after admittance to the in-patient department of neurology with complaints on back pain. Chronic pain syndromes (with duration of more than 12 weeks) were noted in 84 (80%) of children, subacute pain syndromes (with 6 to 12 weeks duration), in 8 (7.6%), and acute pain syndromes (of less than 6 weeks duration), in 13 (12.4%). Pain severity and psycho-emotional status were assessed with a visual analogue scale (VAS) and McGill Pain Questionnaire (MPQ). For their treatment, the methods established in neurology were used with consideration of age specifics. The amount and type of medical care depended on the degree of acuity, symptom severity, results of instrumental assessment methods and patient age.

Results: The use of combined approach to the treatment of vertebral pain syndromes with special

emphasis on non-medical techniques significantly expanded treatment opportunities and improved the results of restorative therapy. Before treatment, moderate and severe pain syndrome (from 4 to 10 on VAS) was seen in 74.3% of patients, whereas after the treatment course, in 22.9% ($p < 0.05$). Minimal pain intensity (VAS 0–3) was noted at admittance to the hospital in 25.7% of patients and after the course of age-adjusted treatment this percentage increased to 77.1% ($p < 0.05$). In most cases, the effect of the elaborated treatment complex was seen up to 12 months, and if some maintenance treatment courses were performed, up to 2–4 years and more. During the follow-up that lasted from 6 to 48 months, 30.8% of patients was hospitalized again; however, in all of them the pain syndrome was significantly less severe (VAS 1–6) than at primary admittance.

Conclusion: Implementation of treatment algorithms, that are commonly used in adult practice and are adapted to pediatric age, allows for a significant decrease in severity of the pain syndrome or for its complete elimination, for improvement of affective disorders ($p < 0.0001$) and reduction of relapse risks, as well as for maintenance of social and daily adaptation of patients.

Key words: back pain, vertebral pain syndromes, treatment, children.

Smirnova Aleksandra Anatol'evna – PhD, Head of Department of Psychoneurology II¹
 ✉ 1 Ivana Susanina ul., Moscow, 127486, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 905 95 55.
 E-mail: 89035820788@mail.ru

Borisova Marina Nikolaevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology²
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 729 69 97.
 E-mail: borisovam62@yandex.ru

Lobov Mikhail Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatric Neurology (1997–2015)²

Lapochkin Oleg Longinovich – Chief Physician¹

Panteleeva Margarita Vladimirovna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology²

¹ Moscow Regional Psychoneurological Hospital for the Children with Central Nervous System Affliction and Mental Disturbance; 1 Ivana Susanina ul., Moscow, 127486, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Влияние фототерапии на иммунологические показатели при бронхиальной астме

Палеев Ф.Н. • Островский Е.И. • Карандашов В.И. • Шатохина С.Н. • Санина Н.П. • Рыжкова О.Ю. • Горбунова Е.М. • Палеев Н.Р.

Актуальность. Фототерапия в сочетании со стандартной терапией способна увеличивать эффективность лечения бронхиальной астмы. Однако влияние квантовой гемотерапии на иммунные патогенетические механизмы заболевания мало изучено.

Цель – оценить влияние фототерапии синим и красным светом на иммунологические показатели крови у больных бронхиальной астмой.

Материал и методы. Четыреста восемьдесят больных, поступивших в стационар с легким (44,5%) и тяжелым (55,5%) обострением персистирующей бронхиальной астмы среднетяжелого течения, были рандомизированно распределены в основную группу (n=250), в которой наряду с традиционными методами лечения использовали фототерапию синим (n=220) или красным (n=30) светом, и в контрольную группу (n=230), получавшую стандартное лечение. До и после лечения проводили иммунологическое обследование, включавшее фенотипирование лимфоцитов (субпопуляции) – CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56; оценку фагоцитарной активности лейкоцитов; определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); исследование иммуноглобулинов класса E (IgE), G (IgG), M (IgM) и A (IgA).

Результаты. На фоне комплексной терапии по сравнению с показателями до

лечения у пациентов опытной группы отмечено достоверное увеличение содержания CD3⁺-лимфоцитов (с 32,34 ± 2,28 до 60,73 ± 0,67%) и их иммунорегуляторных субпопуляций – CD4⁺-клеток хелперов (с 17,94 ± 2,01 до 38,55 ± 0,72%) и CD8⁺-клеток супрессоров (с 17,38 ± 1,98 до 27,6 ± 0,48%), а также тенденция к снижению CD16⁺-клеток киллеров (с 24,55 ± 0,43 до 16,65 ± 0,37%) и увеличение CD19⁺ В-клеток (с 25,12 ± 1,12 до 27,15 ± 0,45%), уменьшение IgE (с 68,3 ± 0,51 до 60,2 ± 0,61%) и ЦИК (с 54,5 ± 1,22 до 40,3 ± 0,12%). В контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению количества CD3⁺-лимфоцитов (59,83 ± 0,7 и 59,27 ± 0,715%) и CD4⁺-клеток хелперов (38,8 ± 0,5 и 38,41 ± 0,64%), нормальный уровень CD8⁺-клеток супрессоров (28,12 ± 0,58%), а также тенденция к снижению CD16⁺-клеток киллеров (28,2 ± 0,6 и 26 ± 0,57%) и увеличение CD19⁺ В-клеток (29,22 ± 0,6 и 29,47 ± 0,58%), уменьшение IgE (68,8 ± 0,91 и 55,2 ± 0,55%) и ЦИК (49,2 ± 0,9 и 45,3 ± 1,05% соответственно).

Анализ цитокинового профиля после лечения стандартными методами показал незначительное снижение среднего уровня интерлейкинов (ИЛ) аллергического воспаления (с 90,5 до 88,3 пг/мл для ИЛ-4 и с 68,25 до 67,4 пг/мл для ИЛ-5) наряду с незначительным повышением средней концентрации цитокинов инфекционного воспаления (с 1,81 до 1,85 пг/мл для ИЛ-10 и с 3,72 до 3,89 пг/мл для интерферона-γ (ИФН-γ)).

Использование фототерапии приводило к снижению патологически высоких уровней ИЛ-4 почти до нормы (68,55 пг/мл) и проявлению тенденции к снижению концентрации ИЛ-5 (42,1 пг/мл), наблюдалось также достоверное увеличение концентрации ИЛ-10 (3,91 пг/мл) и ИФН-γ (5,23 пг/мл) выше уровня до лечения.

Отмечено существенное снижение концентрации IgM у больных тяжелой бронхиальной астмой как до, так и после курса фототерапии синим светом (0,97 ± 0,1 и 0,89 ± 0,2 г/л соответственно). При определении концентрации сывороточного IgG зарегистрировано достоверное ее увеличение после лечения по сравнению с исходным значением у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой (18,3 ± 2,7 и 11,54 ± 0,8 г/л) и нормализация изначально повышенной концентрации у пациентов с ~~тяжелой бронхиальной астмой~~ (15,9 ± 4,8 и 18,3 ± 2,7 г/л соответственно).

Заключение. Применение фототерапии имеет выраженное положительное влияние на иммунологические показатели крови у больных бронхиальной астмой. Использование синего света является более эффективным по сравнению с фототерапией красным светом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фототерапия, иммунологические показатели, эффективность.

В России бронхиальной астмой страдают от 5,6 до 12,1% взрослых [1]. В настоящее время известно более 300 агентов, способствующих развитию профессиональной бронхиальной астмы [2, 3, 4]. К ним относятся вещества с низким молекулярным весом

и высокой активностью (например, изоцианаты), соли платины, а также сложные биологические вещества растительного и животного происхождения, стимулирующие выработку иммуноглобулина класса E (IgE). Табачный дым повышает риск развития бронхиальной астмы, а курение табака



способствует прогрессированию заболевания. Это связано с тем, что у курящих значительно повышается синтез IgE и уровень реагиновых антигенов [5].

У больных бронхиальной астмой увеличивается количество тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов в дыхательных путях. Активация тучных клеток происходит под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE с высокой аффинностью, а также под влиянием осмотических стимулов [5]. Эозинофилы выделяют основные белки, которые могут повреждать эпителий бронхов. Они могут также участвовать в высвобождении факторов роста и ремоделировании дыхательных путей [6]. Т-лимфоциты высвобождают специфические цитокины, в том числе интерлейкины (ИЛ)-4, -5, -9 и -13, которые регулируют процесс эозинофильного воспаления и выработку IgE В-лимфоцитами [7]. Повышение активности Th2-клеток может отчасти объясняться снижением числа регуляторных Т-клеток, которые в норме угнетают Th2-лимфоциты. Возможно также увеличение числа iNKT-клеток, которые в большом количестве выделяют Th1- и Th2-цитокины.

Макрофаги могут активироваться под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE с низкой аффинностью. Это приводит к высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов, усиливающих воспалительную реакцию [5]. Патологическая роль нейтрофилов не выяснена. Повышение их количества в дыхательных путях и мокроте может быть, в частности, следствием терапии глюкокортикостероидами [7].

Изменения иммунологических показателей могут служить проявлением нормальной реакции организма на воздействие физиологических или патологических факторов (с различной картиной сдвигов на разных стадиях заболевания), отражать чрезмерную активацию, истощение иммунной системы, характеризовать врожденный или приобретенный дефект отдельных звеньев иммунной системы.

Цель – изучить влияние квантовой фототерапии на иммунные патогенетические механизмы при комплексном лечении бронхиальной астмы.

Материал и методы

По единому протоколу открытого сравнительного проспективного рандомизированного исследования обследованы 480 больных с обострением

Палеев Филипп Николаевич – д-р мед. наук, профессор; директор¹

Островский Евгений Игоревич – канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением № 1¹
 ✉ 125464, Московская область, Клинский район, село Селинское, 106, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 741 81 63.
 E-mail: ostrovskyei@mail.ru

Карандашов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, руководитель отделения лазерных биотехнологий и клинической фармакологии²

Шатохина Светлана Николаевна – д-р мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией¹

Санина Наталья Петровна – д-р мед. наук, профессор; профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

Рыжкова Оксана Юрьевна – врач поликлиники¹

Горбунова Елена Михайловна – мл. науч. сотр. кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

Палеев Николай Романович – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей¹

персистирующей бронхиальной астмы средней тяжести, из них у 44,5% было легкое обострение, у 55,5% – тяжелое. Основными критериями включения пациентов в исследование были наличие обострения бронхиальной астмы, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие тяжелых соматических заболеваний, беременности.

У всех больных при поступлении в стационар наблюдался респираторный синдром различной степени выраженности. Он характеризовался появлением или учащением приступов удушья, в том числе ночных; их количество возрастало с увеличением степени тяжести бронхиальной астмы.

Основная группа больных, у которых проводилось комплексное лечение обострений бронхиальной астмы с использованием фототерапии, включала 250 пациентов. В свою очередь, эта группа была разделена на две подгруппы: в 1-ю вошли 220 пациентов, получавших лечение методом фототерапии с использованием синего света (ФГТ СС, светодиодный аппарат Солярис), во 2-ю – 30 больных, у которых применяли фототерапию красным светом гелий-неонового лазера (ФГТ КС). Фототерапия проводилась по следующей схеме: длительность процедуры – 30 минут, количество сеансов – от 5 до 7 через 2–3 дня. Контрольную группу составили 230 пациентов, получавших стандартную терапию обострений бронхиальной астмы.

До и после лечения проводили иммунологическое обследование, включавшее фенотипирование лимфоцитов (субпопуляции) – CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56; оценку фагоцитарной активности лейкоцитов (поглощение FITC-меченых бактерий); определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); исследование иммуноглобулинов класса G (IgG), A (IgA), M (IgM).

Результаты

У наблюдавшихся нами больных основной группы с тяжелым течением бронхиальной астмы в период обострения заболевания отмечено уменьшение в крови относительного количества Т-лимфоцитов и CD8-лимфоцитов. В фазу клинической ремиссии зарегистрировано уменьшение относительного количества Т-клеток, тогда как содержание других популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови существенно не отличалось от такового у практически здоровых людей. Во время обострения заболевания в сыворотке

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА РФ»; 121165, г. Москва, ул. Студенческая, 40, Российская Федерация

**Таблица 1.** Динамика иммунологических показателей у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения в зависимости от вида получаемой терапии

Показатель	ФГТ КС		ФГТ СС		Контроль	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgE, у. е.	125±0,6	11,3±0,55	12,3±0,7	11,1±0,52	12,8±0,8	10,1±0,43
IgE, %	68,4±0,4	58,3±0,4	68,3±0,51	60,2±0,61	68,8±0,91	55,2±0,55
CD3+, %	44,2±2,1	54,32±0,24	32,34±2,28	60,73±0,67	59,83±0,7	59,27±0,71
CD3+, кол.	1,13±0,07	1,52±0,02	0,97±0,07	1,82±0,07	1,44±0,03	1,38±0,032
CD4+, %	22,91±1,8	36,26±0,43	17,94±2,01	38,55±0,72	38,8±0,5	38,41±0,64
CD4+, кол.	0,66±0,03	1,02±0,02	0,55±0,08	1,16±0,06	0,98±0,06	0,88±0,02
CD8+, %	19,48±1,6	29,32±0,45	17,38±1,98	27,6±0,48	28,2±0,6	28,12±0,58
CD8+, кол.	0,58±0,02	0,77±0,02	0,51±0,06	0,82±0,05	0,72±0,04	0,69±0,02
CD4+/CD8+	1,14±0,12	1,32±0,01	1,09±0,16	1,40±0,01	1,36±0,05	1,28±0,02
CD19+, %	26,11±1,1	27,01±0,33	25,12±1,12	27,15±0,45	29,22±0,6	29,47±0,58
CD19+, кол.	0,77±0,03	0,91±0,02	0,79±0,08	0,98±0,03	0,67±0,02	0,69±0,02
CD16+, %	24,51±0,43	18,61±0,32	24,55±0,43	16,65±0,37	24,4±0,7	26,0±0,57
CD16+, кол.	0,41±0,01	0,29±0,01	0,43±0,02	0,26±0,01	0,57±0,02	0,62±0,03
ЦИК, у. е.	53,2±1,21	44,2±0,11	54,5±1,22	40,3±0,12	49,2±0,9	45,3±1,05

ФГТ КС – фототерапия красным светом, ФГТ СС – фототерапия синим светом, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

крови выявлено некоторое повышение уровней IgG, IgA, IgM и резко выраженное повышение уровня общего IgE. В период клинической ремиссии отмечалось некоторое повышение уровней IgG и IgM, а также значительное повышение уровня IgE в отсутствие существенных изменений уровня сывороточного IgA. Достоверных сдвигов концентрации ЦИК в сыворотке крови ни в период обострения, ни в фазу клинической ремиссии не было.

В период обострения у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы наблюдалось значительное снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (НСТ-тест). В период клинической ремиссии у этих пациентов сохранялись сниженные показатели ФАН и ФИ, но отсутствовали существенные сдвиги показателя НСТ-теста.

Что касается особенностей цитокинового профиля, в период обострения бронхиальной астмы отмечалось значительное снижение уровня интерферона- α (ИФН- α) и резко выраженное повышение уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α

(ФНО- α) – в сыворотке крови. В период клинической ремиссии сохранялось некоторое снижение уровня ИФН- α на фоне значительного снижения уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови.

У больных контрольной группы при наступлении клинической ремиссии сохранялись изменения параметров иммунологической реактивности, аналогичные тем, которые обнаруживались в периоде обострения заболевания: уменьшение относительного количества Т- и CD8-лимфоцитов в крови, повышение уровней IgG, IgA, IgM и резко выраженное повышение уровня IgE, снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста, значительное снижение уровня ИФН- α на фоне резко выраженного повышения уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови.

Иной характер имели сдвиги параметров иммунитета в периоде клинической ремиссии заболевания у группы больных, получавших комплексное лечение в сочетании с фототерапией. У этих пациентов повышался уровень IgE в сыворотке, понижались показатели ФАН и уровень ИФН- α в сыворотке крови, тогда как другие показатели иммунитета у них не отличались от таковых у практически здоровых лиц. Следует также отметить, что у пациентов,



Таблица 2. Динамика показателей гуморального звена иммунитета у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения в зависимости от вида получаемой терапии

Показатель	ФГТ КС		ФГТ СС		Контроль	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgG, г/л	13,8±0,6	13,5±0,4	13,8±0,6	13,4±0,5	13,8±0,6	13,9±0,6
IgM, г/л	1,9±0,1	2,0±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1	2±0,1
IgA, г/л	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1
IgE общ., Кг/л	91,4±8,3	44,2±9,2	91,4±8,3	21,3±9,1	91,4±3,3	70,4±3,5

ФГТ КС – фототерапия красным светом, ФГТ СС – фототерапия синим светом

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

у которых проводили фототерапию, в периоде клинической ремиссии заболевания уровень IgE был ниже, а уровень ИФН- α в сыворотке крови – выше, нежели у пациентов, получавших общепринятую терапию.

После курса лечения с использованием фототерапии у 73% больных было выявлено уменьшение поливалентной сенсибилизации, а уровень гистамина кожи составлял $77,8 \pm 10,0\%$, что указывало на наличие общего гипосенсибилизирующего действия этого метода лечения. Необходимо отметить постепенную нормализацию местной реакции слизистой носа и бронхов на контакт с причинно-значимыми аллергенами, которую мы связывали с изменениями в иммуноциткиновой системе (табл. 1).

При иммунологическом обследовании больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения до лечения с использованием фототерапии нами отмечено достоверное снижение количества CD3⁺-лимфоцитов и их иммунорегуляторных субпопуляций – CD4⁺-клеток хелперов и CD8⁺-клеток супрессоров, а также тенденция к снижению CD16⁺-клеток киллеров и увеличение CD19⁺ В-клеток, уменьшение IgE и ЦИК по сравнению с нормальными значениями.

Таким образом, нами установлено, что у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения наблюдается достоверное снижение количества Т-лимфоцитов, их иммунорегуляторных субпопуляций – Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических, Т-клеток киллеров и незначительное увеличение содержания В-лимфоцитов, что свидетельствует о снижении клеточного иммунитета и некотором повышении гуморального. В обеих группах больных наблюдалось повышение концентрации среднего размера ЦИК, которые имеют наибольший патологический потенциал по поражению тканей-мишеней, а также увеличение IgE, что указывает на атопию.

Результаты иммунологического обследования больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения после лечения с использованием фототерапии показали достоверное повышение количества CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, Т-«активных» лимфоцитов, CD19⁺-лимфоцитов и снижение содержания CD16⁺-клеток. У пациентов, получавших стандартную терапию, количество CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, Т-«активных» лимфоцитов и CD19⁺-лимфоцитов оставалось неизменным, и только пониженное до лечения содержание CD16⁺-клеток повышалось до нормы. Концентрация IgE и ЦИК после лечения по стандартной методике и лечения с использованием фототерапии статистически значимо снижалась в обеих группах по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$).

Анализ состояния гуморального звена иммунитета показал: количество IgG на фоне лечения изменялось незначительно. Содержание IgE, существенно повышенное до лечения, снизилось до нормы у пациентов, которым проводилась фототерапия, и незначительно уменьшилось у пациентов, получавших стандартную терапию (табл. 2).

Отдельно было проанализировано влияние лечения с использованием ФГТ СС на иммунологические показатели больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 3). В целом для больных бронхиальной астмой характерна некоторая тенденция к снижению по средним значениям относительного содержания CD3⁺-популяции и CD3⁺CD4⁺-субпопуляции лимфоцитов как до применения, так и после применения ФГТ СС. На фоне ФГТ СС у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы выявлено существенное снижение количества Т-клеток ($p < 0,05$). У пациентов с тяжелой формой заболевания отмечено достоверное снижение ($p < 0,005$) числа Т-цитотоксических лимфоцитов как до,

**Таблица 3.** Динамика иммунологических показателей у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени ее тяжести до и после проведения ФГТ СС

Показатель	Бронхиальная астма средней степени тяжести		Бронхиальная астма тяжелой степени	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3 ⁺ , %	71,4±1,9	68,0±2,8*	65,4±5,2	59,2±9,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,6±1,9	39,8±1,9	48,0±1,8	40,5±4,6
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24,2±3,3	25,2±3,5	17,2±3,5*	17,5±5,6
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,94±0,27 [†]	1,7±0,23	3,18±0,55 [†]	2,82±0,59 [†]
CD19 ⁺ , %	11,8±2,3	11,8±2,4	10,8±2,4	10,2±2,3
CD3-CD16 ⁺ 56 ⁺ , %	11,0±1,4 [†]	14,0±2,6	18,6±4,0	24,7±8,3
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	3,0±1,2 [†]	7,2±2,0 [†]	2,3±0,3 [†]	5,7±1,7
Латекс-тест, %	53,0±2,0 [*]	57,8±1,6 [*]	55,0±3,4 [*]	57,0±3,1 [*]
НСТ-тест, %	17,4±3,3 [*]	11,6±1,9	9,6±0,9	8,2±1,9
IgA, г/л	1,93±0,4	2,22±0,4	2,12±0,4	2,76±0,8
IgM, г/л	1,96±0,3	1,89±0,1	0,97±0,1 [*]	0,89±0,2 [*]
IgG, г/л	11,54±0,8 [†]	18,3±1,7 [*]	18,3±2,7 [*]	15,9±4,8

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* Статистически значимые различия со значениями практически здоровых лиц

[†] Статистически значимые различия с показателями пациентов другой группы

Таблица 4. Характеристика цитокинового профиля больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения в зависимости от вида получаемой терапии до и после лечения

Уровень цитокина, пг/мл	ФГТ КС		ФГТ СС		Контроль	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-4	83,65 (53,1–114,2)	73,12 (39,2–108,2)	80,05 (47,2–112,9)	68,55 (34,8–102,3)	90,5 (65,3–115,7)	88,3 (63,8–112,8)
ИЛ-5	60,7 (33,2–87,9)	45,8 (26,3–63,3)	59,55 (30,2–88,9)	42,1 (24,9–59,3)	68,25 (38,2–98,3)	67,4 (35,9–98,9)
ИЛ-10	1,6 (1,17–1,96)	4,12 (1,07–6,9)	1,55 (1,16–1,93)	3,91 (1,02–6,79)	1,81 (1,41–2,21)	1,85 (1,58–2,12)
ИФН-γ	3,53 (2,7–4,6)	5,11 (3,43–6,16)	3,68 (2,82–4,53)	5,23 (3,57–6,88)	3,72 (2,91–4,52)	3,89 (2,98–4,81)

ФГТ КС – фототерапия красным светом, ФГТ СС – фототерапия синим светом

Данные представлены в виде средней и минимального и максимального значений (min–max)

так и после применения ФГТ СС. У больных бронхиальной астмой средней степени тяжести наблюдалась лишь тенденция к снижению этого показателя. Соответственно, величина иммунорегуляторного индекса была статистически

значимо ($p < 0,05$) выше у пациентов с тяжелым течением заболевания до и после ФГТ СС по сравнению с нормальным показателем и с аналогичным в группе пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Существенное снижение ($p < 0,05$) исходного количества естественных клеток-киллеров (НКТ-клетки) выявлено у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы; после проведенной терапии отмечена его нормализация. В группе пациентов с тяжелым течением заболевания выявлена тенденция к увеличению содержания НКТ-клеток как до, так и после курса ФГТ СС.

Особого внимания заслуживает факт резкого снижения числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген, у больных бронхиальной астмой, особенно выраженного у пациентов из группы тяжелого течения ($p < 0,001$) до лечения. После применения ФГТ СС зарегистрировано значительное увеличение этого показателя в группе пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой и его нормализация при тяжелой степени заболевания.

Значимых различий в уровне В-лимфоцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой в процессе ФГТ СС не получено.

При исследовании гуморального звена иммунитета в зависимости от тяжести течения заболевания изменений со стороны уровня сывороточного IgA не наблюдалось. Отмечено существенное снижение ($p < 0,05$) концентрации IgM у больных тяжелой бронхиальной астмой как до, так и после курса ФГТ СС. После лечения по сравнению с исходным показателем выявлено статистически значимое ($p < 0,005$) увеличение концентрации сывороточного IgG у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой и нормализация изначально повышенной концентрации у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Характерным для пациентов с бронхиальной астмой как среднетяжелого, так и тяжелого течения было существенное снижение поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов до проведения комплексного лечения и наличие тенденции к увеличению этого показателя после лечения [8].

У больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения наряду с показателями клеточного и гуморального иммунитета были изучены особенности цитокинового профиля до и после лечения стандартным методом или с использованием фототерапии (табл. 4). Оказалось, что по сравнению с нормой у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения наблюдается достоверное



увеличение показателей ИЛ-4 и ИЛ-5 наряду со снижением концентрации ИЛ-10 и ИФН- γ . Использование фототерапии приводило к снижению патологически высоких уровней ИЛ-4 почти до нормы и проявлению тенденции к снижению концентрации ИЛ-5; отмечено также достоверное увеличение концентрации ИЛ-10 и концентрации ИФН- γ сверх уровня до лечения.

Действие фототерапии было сопряжено со снижением повышенного уровня интерлейкинов аллергического воспаления (ИЛ-4 и ИЛ-5) и ростом пониженного уровня цитокинов инфекционного воспаления (ИФН- γ и ИЛ-10). Это указывает на восстановление дисбаланса цитокинов иммунной реакции и переключение Th1-ответа на Th2-ответ, что, в свою очередь, приводит к уменьшению продукции IgE и ЦИК, то есть к торможению аллергического воспаления.

После лечения по стандартной методике наблюдалась тенденция к снижению концентрации ИЛ-4 и ИЛ-5, тогда как концентрации ИЛ-10 и ИФН- γ оставались без изменений. Это свидетельствует о том, что иммуноцитокинное действие стандартных методов лечения происходит за счет постепенного снижения уровня интерлейкинов аллергического воспаления

(ИЛ-4 и ИЛ-5). Таким образом, у больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения стандартное лечение по сравнению с фототерапией восстанавливает дисбаланс цитокинов в меньшей степени.

Заключение

Иммуномодулирующее действие фототерапии у больных бронхиальной астмой связано с улучшением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета за счет повышения содержания Т- и В-лимфоцитов и снижения количества НКТ-клеток, восстановления дисбаланса цитокинов иммунной реакции с вероятной тенденцией снижения концентрации интерлейкинов аллергического воспаления (ИЛ-4 и ИЛ-5), что по сравнению с показателями пациентов, получавших стандартную терапию, приводит к снижению продукции IgE и к уменьшению ЦИК-иммунокомплексной аллергической реакции.

Сравнение результатов применения фототерапии красным и синим светом показывает, что использование синего света является более эффективным и имеет более пролонгированные позитивные последствия при лечении бронхиальной астмы. ☺

Литература

1. Палеев НР, ред. Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 2000. 726 с.
2. Action against asthma. A strategic plan for the Department of Health and Human Services. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2000. Available at: <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma>
3. Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: Cambridge Medical Publications; 1990.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The Global Burden of Asthma Report. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport_1.pdf
5. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(1):14–30.
6. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13 to 14 year old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):579–85.
7. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma – bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med*. 1995;333(14):894–900.
8. Островский ЕИ. Влияние фототерапии синим светом на иммунологические показатели больных бронхиальной астмой. *Вестник академии медико-технических наук*. 2011;(1):35–7.

References

1. Paleev NR, editor. *Bolezni organov dykhaniya* [Respiratory diseases]. Moscow: Meditsina; 2000. 726 p. (in Russian).
2. Action against asthma. A strategic plan for the Department of Health and Human Services. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2000. Available at: <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma>
3. Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: Cambridge Medical Publications; 1990.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The Global Burden of Asthma Report. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenReport_1.pdf
5. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(1):14–30.
6. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13 to 14 year old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):579–85.
7. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma – bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med*. 1995;333(14):894–900.
8. Ostrovskiy EI. Vliyanie fotogemoterapii sinim svetom na immunologicheskie pokazateli bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Phototherapy: effect of blue light on immunological parameters in patients with bronchial asthma]. *Vestnik akademii mediko-tekhnikheskikh nauk*. 2011;(1):35–7 (in Russian).



The influence of photohemotherapy on immunological parameters in bronchial asthma

Paleev F.N. • Ostrovskiy E.I. • Karandashov V.I. •
Shatokhina S.N. • Sanina N.P. • Ryzhkova O.Yu. •
Gorbunova E.M. • Paleev N.R.

Background: Photohemotherapy combined with conventional therapy can increase the treatment efficacy in asthma. However, the influence of quantumhemotherapy on pathogenetic mechanisms of the disease has been poorly studied.

Aim: To evaluate the influence of blue and red light hemotherapy on blood immunological parameters in asthma patients.

Materials and methods: Four hundred and eighty patients admitted to the in-patient department with mild (44.5%) and severe (55.5%) exacerbations of persistent moderate asthma, were randomized into two groups: the main group (n=250), which, along with conventional treatment, received photohemotherapy with blue (n=220) or red (n=30) light, and the control group (n=230), which received conventional treatment only. Before and after treatment, immunological assessments were performed that included phenotyping of the lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56), assessment of phagocytal activity of leukocytes, measurement of circulating immune complexes (CIC) and immunoglobulin levels (IgE, IgG, IgM and IgA).

Results: After combined treatment, compared to baseline values, patients from the main group had a significant increase in CD3⁺-lymphocytes (from 32.34±2.28 to 60.73±0.67%) and their immunoregulatory subpopulations – CD4⁺-helpers (from 17.94±2.01 to 38.55±0.72%) and CD8⁺-suppressors (from 17.38±1.98 to 27.6±0.48%), as well as a trend towards a decrease in CD16⁺-killers (from 24.55±0.43 to 16.65±0.37%) and an increase in CD19⁺ B-cells (from 25.12±1.12 to 27.15±0.45%), a decrease of IgE (from 68.3±0.51 to 60.2±0.61%) and CIC (from 54.5±1.22 to 40.3±0.12%). In the control group, there was a trend towards a decrease of CD3⁺-lymphocytes (59.83±0.7 and 59.27±0.715%) and CD4⁺-helpers (38.8±0.5 and

38.41±0.64%), normal counts of CD8⁺-suppressors (28.12±0.58%), and a trend towards a decrease in CD16⁺-killers (28.2±0.6 and 26.0±0.57%) and an increase in CD19⁺ B-cells (29.22±0.6 and 29.47±0.58%), a decrease of IgE (68.8±0.91 and 55.2±0.55%) and CIC levels (49.2±0.9 and 45.3±1.05%, respectively).

Analysis of cytokine profiles after conventional treatment showed a non-significant decrease in mean levels of allergic inflammatory interleukins (IL) (from 90.5 to 88.3 pg/mL for IL4 and from 68.25 to 67.4 pg/mL for IL5), as well as a non-significant increase in mean concentrations of infectious inflammatory cytokines (from 1.81 to 1.85 pg/mL for IL10 and from 3.72 to 3.89 pg/mL for IFN γ). The use of photohemotherapy led to a decrease in abnormally high IL4 levels almost to the normal (68.55 pg/mL) and to a trend to a decrease in IL5 levels (42.1 pg/mL). Also, there was a significant increase in IL10 (3.91 pg/mL) and IFN γ (5.23 pg/mL) levels to above their baseline values.

In patients with severe asthma, a significantly decreased IgM levels were found, both before and after the course of blue light photohemotherapy (0.97±0.1 and 0.89±0.2 g/L, respectively). After treatment, serum IgG levels increased significantly in patients with moderate asthma, compared to baseline (18.3±2.7 and 11.54±0.8 g/L), whereas initially high levels in patients with severe asthma became normal (15.9±4.8 and 18.3±2.7 g/L, respectively).

Conclusion: The use of photohemotherapy exerts marked positive effect on blood immunological parameters in asthma patients. The use of blue light is more effective, compared to red light photohemotherapy.

Key words: bronchial asthma, photohemotherapy, immunological parameters, efficacy.

Paleev Filipp Nikolaevich – MD, PhD, Professor; Director¹

Ostrovskiy Evgeniy Igorevich – PhD, Head of the Internal Disease Department No. 1¹
✉ 106 selo Selinskoe, Klinskiy rayon, Moskovskaya oblast', 125464, Russian Federation.
Tel.: +7 (916) 741 81 63. E-mail: ostrovskyei@mail.ru

Karandashov Vladimir Ivanovich – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences; the Head of Department for Laser Biotechnologies and Clinical Pharmacology²

Shatokhina Svetlana Nikolaevna – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹

Sanina Natal'ya Petrovna – MD, PhD, Professor, Internal Disease Department, Postgraduate Training Faculty¹

Ryzhkova Oksana Yur'evna – Physician, Out-patient Department¹

Gorbunova Elena Mikhaylovna – Junior Research Fellow, Internal Disease Department, Postgraduate Training Faculty¹

Paleev Nikolay Romanovich – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor; Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² State Research Center for Laser Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya ul., Moscow, 121165, Russian Federation



Межсемейный полиморфизм дистонии первого типа

Остапчук К.А. • Котов С.В. • Сидорова О.П. • Поляков А.В. • Галеева Н.М. • Мисиков В.К.

Остапчук Константин

Александрович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.

Тел.: +7 (495) 631 73 62.

E-mail: kotovsv@yandex.ru

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Поляков Александр Владимирович – д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории ДНК-диагностики²

Галеева Наиля Мансуровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики²

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Наиболее частой мутацией в гене TOR1A (DYT1) (9q34), обуславливающей дистонию 1-го типа (дофа-независимую форму торсионной дистонии), является делеция с.907-909delGAG в 5-м экзоне гена (303delGlu). В российской популяции у больных цервикальной дистонией этой мутации не обнаружено.

Цель – выявить наличие и клинические особенности межсемейного полиморфизма у больных дистонией 1-го типа в Московской области.

Материал и методы. У 21 пациента с дистонией проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием метода секвенирования для выявления мутации в гене DYT1.

Результаты. У 16 из 21 больного была выявлена только цервикальная дистония, без мутации в гене DYT1. Среди 5 больных с торсионной дистонией в 2 случаях обнаружена наиболее часто встречающаяся мутация в гене DYT1 – делеция трех нуклеотидов (del1302/303, или с.907_909delGAG). У больных с выявленной

мутацией наблюдались различия в клинической картине и начале заболевания. У пациента 30 лет заболевание дебютировало в возрасте 14 лет, отмечалась торсионная дистония. У пациента 50 лет заболевание началось в 46 лет с дистонии мышц туловища, затем в 48 лет присоединилась цервикальная дистония (левосторонний тортиколлис), причем 2 курса ботулинотерапии (ботулинический токсин типа А в комплексе с гемагглютинином, 300 ЕД) оказали минимальный эффект.

Заключение. В популяции Московской области при цервикальной дистонии мутации в гене DYT1 не отмечено, что соответствует данным литературы, а при торсионной дистонии мутация в гене DYT1 обнаружена в 2 из 5 случаев (40%). Был выявлен межсемейный полиморфизм заболевания.

Ключевые слова: дистония, торсионная дистония, цервикальная дистония, мутация, DYT1, полиморфизм.

Торсионная дистония 1-го типа (DYT1) (128100 OMIM) – наследственное заболевание, обусловленное мутацией в гене TOR1A и характеризующееся тоническим сокращением мышц, которые приводят к медленным скручивающим и наклонным движениям и формированию патологических поз (спастическая кривошея, торсионная дистония) [1, 2]. Распространенность заболевания составляет 1:23 000 среди евреев-ашкенази и 1:160 000 по всему миру. Наиболее частой мутацией в гене TOR1A (DYT1) (9q34), свойственной дофа-независимой форме торсионной дистонии, является

делеция трех нуклеотидов с.907-909delGAG в 5-м экзоне гена TOR1A (303delGlu).

Известно, что при фокальных дистониях, в частности цервикальной дистонии, роль генетической отягощенности ниже, чем при генерализованных формах. Тем не менее исследования роли генетических нарушений при фокальных дистониях продолжают, при этом наибольшее внимание уделяется гену DYT1. Следует отметить, что распространенность мутации в гене DYT1 меняется в зависимости от обследуемой популяции, достигая наибольших значений в еврейской, в которой в средние века преобладали процессы дрейфа

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация



генов. В странах Восточной Европы проведены лишь единичные исследования, посвященные этому вопросу. При этом генетические исследования этих народов представляют особый интерес в связи с формированием их генофондов в условиях потока генов – активных миграционных процессов с Востока и менее выраженных с Запада [3, 4, 5, 6].

Мутация в гене DYT1 влияет, вероятно, на метаболизм медиаторов в подкорковых ядрах. Предполагаемый механизм заключается в утрате глутаминовой кислоты в карбоксильной части белка торсина А, который экспрессируется

в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции, обладает аденозинтрифосфат-связывающей активностью и участвует в высвобождении нейромедиаторов и функционировании митохондрий. Делеция GAG в гене DYT1 обнаруживается не только у больных с типичной генерализованной формой дофа-независимой дистонии, но и у пациентов с фокальными, мультифокальными и сегментарными формами дофа-независимой дистонии, а также у лиц с атипичными клиническими проявлениями болезни (постуральный тремор рук, заикание вследствие

Демографические показатели, данные генетического исследования и результаты ботулинотерапии у обследованных больных с дистонией

№ п/п	Пол	Возраст	Возраст дебюта	Клинический диагноз	Мутация в гене DYT1	Количество введений ботулотоксина	Показатели TWSTRS, баллы		Показатели ВАШ, баллы	
							до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	Ж	30	26	ЦД, ТК	–	2	51,75	38	3	0
2	Ж	35	32	ЦД, ТК	–	1	24	22	0	0
3	Ж	41	38	ЦД, ТК	–	2	42,5	35,5	2	1
4	Ж	28	27	ЦД, ТК	–	3	40,75	21	6	3
5	Ж	40	35	ЦД, ТК	–	7	50	39	6	3
6	Ж	50	44	ЦД, ЛК	–	5	37,25	16,25	4	1
7	Ж	29	17	ЦД, ЛК	–	11	49,5	36	7	5
8	Ж	42	26	ЦД, ЛК	–	8	44,75	26	3	1
9	Ж	31	26	ЦД, ТК	–	3	13,25	12	1	0
10	Ж	49	38	ЦД, ТК	–	4	36,5	27,75	5	2
11	М	40	33	ЦД, ТК	–	11	41,75	31	7	0
12	М	38	32	ЦД, ТК	–	3	22,25	19	1	0
13	М	42	38	ЦД, ТК	–	3	39	29	0	0
14	М	33	31	ЦД, РК	–	2	27,5	2	3	1
15	М	35	28	ЦД, ТК	–	4	59	32	6	2
16	М	37	35	ЦД, ТК	–	4	40	26	0	0
17	Ж	50	41	ТД, ЦД, ТК	–	13	62,75	56	5	4
18	М	39	36	ТД, ЦД, ТК	–	6	17,75	5	3	0
19	М	49	47	ТД, ЦД, ТК	Del 302/303	2	55	53	1	0
20	М	43	40	ТД, ЦД, ТК	–	1	28	27	3	0
21	М	30	14	ТД	Del 302/303	–	–	–	–	–

TWSTRS – оценочная шкала спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale), ВАШ – визуальная аналоговая шкала, Ж – женский, М – мужской, ЦД – цервикальная дистония, ТК – тортиколлис, ЛК – латероколлис, РК – ретроколлис, ТД – торсионная дистония



дистонии оральной мускулатуры). Данная мутация обладает сравнительно низким уровнем пенетрантности – до 40% [7, 8, 9].

Дистония 1-го типа является дофа-независимой гиперкинетической формой дистонии. Начало заболевания обычно приходится на первое десятилетие жизни. Отмечаются вычурные, «скручивающие» движения конечностей, туловища, шеи, которые усиливаются при ходьбе и приводят к инвалидизации пациентов. В российской популяции при исследовании 668 больных цервикальной дистонией не было выявлено делеции 302/303 в 5-м экзоне гена TOR1A. Обнаружена ассоциация фокальной/сегментарной дистонии у российских пациентов с микросателлитным полиморфизмом (CT/GT/GA)_n, локализованным в 5'-нетранслируемой области гена дофаминального рецептора DYT5 [10].

Цель исследования – выявить наличие и клинические особенности межсемейного полиморфизма у больных дистонией 1-го типа в Московской области.

Материал и методы

Для выявления мутации в гене DYT1 в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» у 21 пациента с дистонией в Московской области проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием метода секвенирования.

Результаты

Из 21 обследованного у 16 выявлена только цервикальная дистония, без мутации в гене DYT1 (таблица). Торсионная дистония диагностирована у 5 пациентов, в том числе у 4 с цервикальной дистонией. У 2 обнаружена наиболее часто встречающаяся мутация в гене DYT1 – делеция 3 нуклеотидов (del1302/303, или c.907_909delGAG). Таким образом, в популяции Московской области удельный вес больных с мутацией del1302/303 среди пациентов с дистонией 1-го типа составил 40%. В клинической картине и начале заболевания у больных с выявленной мутацией были различия, что объясняется межсемейным полиморфизмом.

Один случай мутации был выявлен у больного 50 лет. Заболевание дебютировало в 46 лет с торсионной дистонией туловища, затем в 48 лет присоединилась цервикальная дистония (лево-сторонний тортиколлис). Среди родственников пациента экстрапирамидной патологии не выявлено. Ботулинотерапия у данного пациента оказала минимальный эффект, оцененный по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – TWSTRS) как 60 баллов до лечения и 59 – после лечения. В другом случае у больного 30 лет заболевание началось в возрасте 14 лет. Наблюдалась торсионная дистония без наличия клинических признаков цервикальной дистонии. Обследование родителей пациента выявило наличие делеции в гене DYT1 у отца, не имеющего симптомов заболевания, что свидетельствует о неполной пенетрантности данной мутации.

Заключение

В популяции Московской области среди обследованных больных с изолированной цервикальной дистонией не обнаружено мутации в гене DYT1, в то время как при генерализованной дистонии (в том числе с проявлениями цервикальной дистонии) частота выявления мутации составила 40%, что совпадает с данными, полученными другими авторами [10]. При дистонии 1-го типа с наличием мутации Del 302/303 в подмосковной популяции выявлен межсемейный полиморфизм заболевания, характеризующийся как вариабельность возраста дебюта заболевания (разница в дебюте составила 32 года), так и различием клинической картины (при раннем дебюте – торсионная дистония без признаков цервикальной дистонии, при позднем дебюте к торсионной дистонии присоединилась цервикальная дистония).

Полученные данные подчеркивают важность клинического наблюдения за пациентами с фокальной дистонией для своевременного выявления вовлечения других групп мышц в гиперкинез, что позволяет уточнить диагноз и тактику лечения, в том числе ботулинотерапии. ☺

Литература

1. Котов СВ. Основы клинической неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 671 с.
2. Мельничук ПВ, ред. Болезни нервной системы. Т. 2. М.: Медицина; 1982. с. 115.
3. Маркова ЕД, Лимборская СА, Иллариошкин СН, Миклина НИ, Шадрин МИ, Сломинский ПА, Иванова ИА, Попова СН. Молекулярно-генетический анализ торсионной дистонии в России. Генетика. 2000;36(7):952–8.
4. Bressman SB. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S347–55.
5. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. Front Neurol. 2013;4:34.
6. Иллариошкин СН, Маркова ЕД, Миклина НИ, Иванова-Смоленская ИА. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;100(8):60–6.
7. Дадали ЕЛ, Гинтер ЕК, Поляков АВ. Генетическая гетерогенность и некоторые другие проблемы, осложняющие диагностику на-



следственных болезней нервной системы. Нервно-мышечные болезни. 2012;(1):11–9.

8. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, Moretto G, Fiorio M, Dallapiccola B, Smania N, Fiaschi A, Tinazzi M. Atypical phenotypes and clinical variability

in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(10):1782–4.

9. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, Ozelius L, Risch N. Diagnostic criteria for dystonia

in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59(11):1780–2.

10. Краснов МЮ, Тимербаева СЛ, Иллариошкин СН. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(2):55–62.

References

1. Kotov SV. *Osnovy klinicheskoy neurologii [Basics of clinical neurology].* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 671 p. (in Russian).
 2. Mel'nichuk PV, editor. *Bolezni nervnoy sistemy [The disorders of the nervous system].* Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1982. p. 115 (in Russian).
 3. Markova ED, Limborskaya SA, Illarioshkin SN, Miklina NI, Shadrina MI, Slominskiy PA, Ivanova IA, Popova SN. Molekulyarno-geneticheskiy analiz torsionnoy distonii v Rossii [Molecular genetic testing in torsion dystonia in Russia]. *Genetika.* 2000;36(7):952–8 (in Russian).
 4. Bressman SB. Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S347–55.

5. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front Neurol.* 2013;4:34.
 6. Illarioshkin SN, Markova ED, Miklina NI, Ivanova-Smolenskaya IA. Molekulyarnaya genetika nasledstvennykh distonicheskikh sindromov [Molecular genetics of the hereditary dystonic syndromes]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii ime-ni S.S. Korsakova.* 2000;100(8):60–6 (in Russian).
 7. Dadali EL, Ginter EK, Polyakov AV. Geneticheskaya heterogenost' i nekotorye drugie problemy, oslozhnyayushchie diagnostiku nasledstvennykh bolezney nervnoy sistemy [Genetic heterogeneity of hereditary diseases of nervous system: problems and solutions]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2012;(1):11–9 (in Russian).

8. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, Moretto G, Fiorio M, Dallapiccola B, Smania N, Fiaschi A, Tinazzi M. A typical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(10):1782–4.
 9. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, Ozelius L, Risch N. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59(11):1780–2.
 10. Krasnov MYu, Timerbaeva SL, Illarioshkin SN. Genetika nasledstvennykh form distonii [Genetics of hereditary forms of dystonia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2013;7(2):55–62 (in Russian).

Interfamilial polymorphism of type 1 dystonia

Ostapchuk K.A. • Kotov S.V. • Sidorova O.P. • Polyakov A.V. • Galeeva N.M. • Misikov V.K.

Background: The most frequent mutation of the gene TOR1A (DYT1) (9q34), that causes type 1 dystonia (DOPA-unresponsive torsion dystonia) is the deletion c.907-909delGAG in the 5th exon of the gene (303delGlu). This mutation has not been found in the Russian population of patients with cervical dystonia.

Aim: To elucidate the existence and clinical characteristics of interfamilial polymorphisms in type 1 dystonia patients in the Moscow Region.

Materials and methods: Twenty one patients with dystonia underwent molecular genetic tests with DNA sequencing aimed at identification of the DYT1 gene mutation.

Results: Sixteen of 21 patients had only cervical dystonia without the DYT1 gene mutation. Among 5 patients with torsion dystonia, 2 cases demonstrated the most frequent mutation of the DYT1 gene, i.e., the deletion of three nucleotides (del1302/303, orc.907_909delGAG). There were

specific characteristics in clinical manifestation and onset of the disease in the patients with the mutation. In a 30-year old patient the disease manifested at the age of 14 with torsion dystonia. In a 50-year old patient the disease manifested at the age of 46 from trunk dystonia, which at the age of 48 was followed by cervical dystonia (left-side torticollis), where two courses of botulin treatment (type A botulinic toxin complexed with hemagglutinin, 300 U) were minimally effective.

Conclusion: No mutation in the DYT1 gene was found in the population of patients with cervical dystonia in the Moscow Region, which agrees with the literature data. In those with torsion dystonia, the DYT1 gene mutation was found in 2 of 5 (40%) cases. Interfamilial polymorphism of the disease was identified.

Key words: dystonia, torsion dystonia, cervical dystonia, mutation, DYT1, polymorphism.

Ostapchuk Konstantin Aleksandrovich – Post-graduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62.
 E-mail: kotovsv@yandex.ru

Sidorova Olga Petrovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Polyakov Aleksandr Vladimirovich – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Laboratory for DNA diagnostics²

Galeeva Nailya Mansurovna – PhD, Research Fellow, Laboratory for DNA diagnostics²

Misikov Viktor Kazbekovich – PhD, Assistant, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115478, Russian Federation



Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе: ассоциация с активностью воспалительного процесса и степенью выраженности инвалидизации

Сушкова М.О. • Котов С.В. • Якушина Т.И. • Лапитан Д.Г.

Актуальность. Рассеянный склероз занимает лидирующую позицию среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации лиц молодого, трудоспособного возраста. Одним из доступных методов контроля течения и выявления прогрессирования рассеянного склероза является нейропсихологическое тестирование, однако продолжается подбор наиболее показательных тестов и поиск подходов к интерпретации их результатов.

Цель – изучить когнитивные функции у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от активности процесса и выраженности инвалидизации.

Материал и методы. В период ремиссии обследованы 50 пациентов с рассеянным склерозом, 15 из них дополнительно обследованы в период обострения. В качестве нейропсихологического тестирования для оценки состояния внимания, работоспособности, лобных функций

и зрительного неглекта в группах проводился компьютерный тест «Выбор фигур». Исследовали зависимость полученных показателей от степени выраженности инвалидизации и стадии заболевания (обострение или ремиссия). Контрольную группу составили 12 здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми испытуемыми было отмечено увеличение длительности выполнения тестов, снижение усвоения, статистически значимое снижение эффективности работы ($p < 0,05$). В период обострения выявлено снижение концептуализации (48 ответов по сравнению с 51,5 в период ремиссии); более чем втрое (с 1,3 до 4,4) возросло число фигур, пропущенных в одном поле зрения, что могло косвенно отражать зрительный неглект; отмечено изменение лобных функций в виде тенденции к увеличению числа персеверативных ответов почти вдвое, более частого ухода от категории и нарушения усвоения. Выявлена положительная корреляция

между оценкой по расширенной шкале инвалидизации EDSS и эффективностью работы ($r = 0,453$, $p = 0,001$), отрицательная корреляция между баллом EDSS и психической устойчивостью ($r = 0,4055$, $p = 0,0035$).

Заключение. У пациентов с рассеянным склерозом зарегистрировано изменение скорости и точности выполнения тестов по сравнению с показателями здоровых добровольцев. При обострении заболевания наблюдалось ухудшение показателей по сравнению с таковыми в период ремиссии. Выявлена также обратная взаимосвязь с тяжестью заболевания, оцененной по EDSS. Полученные данные указывают на возможность использования компьютерного теста «Выбор фигур» для динамического контроля у больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, инвалидизация, обострение, тест «Выбор фигур».

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, одно из самых распространенных органических заболеваний центральной нервной системы среди лиц молодого возраста, приводящее к их ранней нетрудоспособности и стойкой инвалидизации. В Московской области распространенность рассеянного склероза составляет 47,3 случая на 100 тыс. населения. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению роста

заболеваемости рассеянным склерозом, а также расширение возрастных рамок его дебюта (от 10 до 59 лет) [1].

Патологические изменения в центральной нервной системе включают в себя сочетание воспалительных и нейродегенеративных процессов, начинающихся на ранних стадиях заболевания и протекающих параллельно. Активный воспалительный процесс клинически проявляется экзакербациями, при проведении магнитно-резонансной томографии наблюдается



накопление T1-очагами контрастного вещества. Нейродегенеративные процессы в центральной нервной системе лежат в основе постепенного неуклонного нарастания неврологического дефицита и необратимого прогрессирования инвалидизации с формированием как локальной, так и диффузной атрофии мозга, определяемой по данным магнитно-резонансной томографии. Неврологические проявления рассеянного склероза достаточно разнообразны: это могут быть зрительные, двигательные, чувствительные нарушения, мозжечковый синдром, тазовые расстройства, нервно-психические нарушения, вегетативная дисфункция и другие симптомы. С одной стороны, можно выделить наиболее типичные и часто встречающиеся проявления заболевания, с другой – не существует ни одного его патогномичного признака.

Еще несколько десятилетий назад такому важному компоненту неврологического статуса пациента с рассеянным склерозом, как когнитивные нарушения, не уделялось должного внимания. Считалось, что когнитивный дефицит встречается редко – только у 3% пациентов, к тому же, по сравнению с остальными неврологическими симптомами, он не относился к явным инвалидирующим проявлениям заболевания. В последнее время нейропсихологические аспекты рассеянного склероза стали объектом активного изучения. Проведение нейропсихологического тестирования позволило выявить высокую распространенность когнитивных нарушений (по данным некоторых авторов, от 40 до 70%), а также диагностировать нарушения когнитивных функций уже в самом начале заболевания, на стадии клинически изолированного синдрома [2, 3, 4, 5].

Когнитивные расстройства при рассеянном склерозе могут проявляться от незначительных нарушений познавательных функций до развития деменции. Предсказать время их возникновения, степень выраженности и динамику на основании данных клинической картины и/или нейровизуализационных изменений у конкретного больного пока не представляется возможным.

Предполагается, что в основе когнитивного дефицита лежат не только морфологические (демиелинизация и атрофия), но и доморфологические (белое и серое вещество головного мозга макроскопически выглядит нормально) изменения, которые имеют большую клиническую значимость за счет нарушения сложных внутри- и межполушарных связей, ответственных за когнитивные функции.

Сушкова Маргарита Олеговна – клинический ординатор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (929) 589 61 75. E-mail: FeliciaHardy@yandex.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Якушина Татьяна Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения¹

Лапитан Денис Григорьевич – науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹

В ходе исследований получены разные, а иногда и противоречивые данные в отношении взаимосвязи когнитивных нарушений с местом локализации очагов, их количеством и объемом поражения мозга, степенью инвалидизации, а также влияния активности воспалительного процесса, типа течения и длительности заболевания на когнитивные функции [3, 4].

Когнитивные нарушения оказывают отрицательное влияние на различные сферы повседневной жизни больных рассеянным склерозом, заметно снижая качество их жизни и нередко становясь причиной ранней нетрудоспособности и инвалидизации. В этой связи представляется весьма актуальной своевременная диагностика, динамическая оценка и коррекция когнитивных нарушений при рассеянном склерозе.

Материал и методы

Обследованы 50 пациентов с рассеянным склерозом в возрасте от 17 до 55 лет (средний возраст $32,4 \pm 1,3$ года), из них 25 женщин (средний возраст $31,9 \pm 2$ года) и 25 мужчин (средний возраст $32,8 \pm 1,6$ года). У всех пациентов диагноз рассеянного склероза был установлен на основании диагностических критериев МакДональда (2010) [6]: у 92% диагностирован ремитирующий тип течения заболевания (24 женщины и 22 мужчины) и у 8% – вторично-прогредиентный (1 женщина и 3 мужчин). На момент исследования длительность заболевания составила от 1 года до 27 лет (в среднем $8,9 \pm 0,8$ года).

Все пациенты были протестированы в период ремиссии, 15 из них дополнительно обследованы в период обострения.

Для оценки выраженности неврологического дефицита и функционального состояния проводниковых систем использовались шкалы Куртцке: шкала состояния функциональных систем (Functional Systems – FS) и расширенная шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [7].

В период ремиссии легкая степень инвалидизации (EDSS 3 балла и менее) отмечалась у 40 пациентов, средняя (EDSS от 3,5 до 5,5 балла) – у 9, тяжелая (EDSS 6 баллов и более) – у 1 (пациент с вторично-прогредиентным типом течения рассеянного склероза). В период обострения легкая степень инвалидизации зарегистрирована у 7 пациентов, средняя – у 7, тяжелая – у 1 (тот же пациент с вторично-прогредиентным типом течения рассеянного склероза). Средний балл EDSS в период ремиссии был $2,5 \pm 0,1$, во время обострения – $3,4 \pm 0,3$.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Результаты компьютерного теста «Выбор фигур» у пациентов с рассеянным склерозом в стадии ремиссии по сравнению со здоровыми добровольцами

Показатель	Пациенты с рассеянным склерозом в стадии ремиссии (n=50)	Контроль (n=12)
Эффективность работы, с	19,9±0,8*	14,7±1,1
Степень вработываемости, с	1,2±0	1,1±0,1
Психическая устойчивость, с	1,3±0	1,3±0,1
Персеверативные ответы	0,3±0,1	0
Концептуализация	50,6±0,4	51,3±0,7
Уход от категории	0,7±0,1	0,7±0,2
Усвоение	0,1±0,1	0
Зрительный неглект	2,1±0,3	1,3±0,4

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

*Статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц (2 мужчин и 10 женщин; средний возраст $25 \pm 0,7$ года), обследованных однократно для получения эталонных данных нейропсихологического тестирования.

В качестве нейропсихологического тестирования для оценки состояния внимания, работоспособности, лобных функций и зрительного неглекта в обеих группах проводился компьютерный тест «Выбор фигур» [8, 9]. Исследовали зависимость полученных показателей от степени выраженности инвалидизации и стадии заболевания (обострение или ремиссия). Тест «Выбор фигур» состоял из 7 заданий, в каждом из которых нужно

было поочередно найти геометрические фигуры либо определенного вида (1-, 3-, 5- и 7-е задания), либо определенного цвета (2-, 4- и 6-е задания). Автоматически определялись время выполнения каждого задания и правильность выбора фигур.

Для оценки внимания и работоспособности рассчитывались 3 показателя: эффективность работы, степень вработываемости и психическая устойчивость (выносливость). Эффективность работы вычисляли по формуле: $ЭР = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5 + T_6 + T_7) / 7$, где ЭР – эффективность работы, T_i – время работы с i -м заданием. Иными словами, эффективность работы равна суммарному времени работы с заданиями, деленному на их количество. Степень вработываемости вычислялась по формуле: $ВР = T_1 / ЭР$, где ВР – степень вработываемости, T_1 – время работы с 1-м заданием, ЭР – эффективность работы. Психическая устойчивость (выносливость) определялась по формуле: $ПУ = T_5 / ЭР$, где ПУ – психическая устойчивость, T_5 – время работы с 5-м заданием, ЭР – эффективность работы.

При оценке лобных функций учитывались следующие параметры: персеверативные ответы (ошибочные ответы, но верные согласно предыдущему заданию), концептуализация (количество верных ответов, перед которыми 2 ответа также были верными), уход от категории (число неправильного выбора фигур после не менее 5 правильных ответов), усвоение (количество попыток до момента первого правильного ответа).

Для определения зрительного неглекта оценивалось количество пропущенных фигур отдельно в правой и левой половинах экрана.

Для статистической обработки материала использовали пакет программ BioStat Professional 2009 5.8.4. При сравнении двух зависимых выборок применялись парный двухвыборочный t-критерий и непараметрический тест Вилкоксона. При сравнении двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино – Пирсона. Корреляционный анализ двух выборок проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия между группами признавались статистически значимыми при допустимой вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проанализированы показатели всех пациентов с рассеянным склерозом в период ремиссии (независимо от степени выраженности

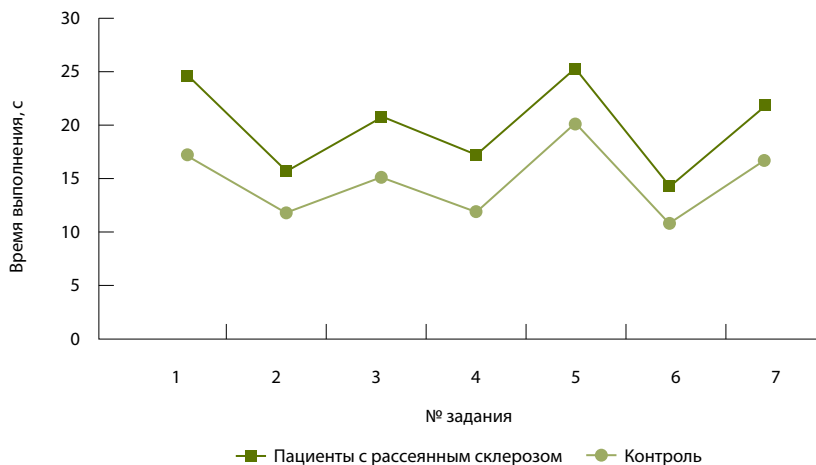


Рис. 1. Кривая истощаемости (утомляемости) у пациентов с рассеянным склерозом в стадии ремиссии по сравнению со здоровыми добровольцами, полученная по временным показателям выполнения заданий; $p < 0,05$

инвалидизации, типа течения и длительности заболевания), а также группы контроля (таблица). Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости только по параметру эффективности работы, что соответствует более низкой результативности (продуктивности) выполняемой работы, снижению объема внимания у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0031$). Такие показатели, как степень вработываемости, психическая устойчивость, лобные функции и наличие зрительного неглекта, у пациентов с рассеянным склерозом были хуже, чем у здоровых добровольцев, однако достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Что касается степени утомляемости, пациентам в стадии ремиссии требовалось статистически значимо больше времени на выполнение заданий, чем группе контроля ($p < 0,05$). Как видно на рис. 1, и здоровые испытуемые, и пациенты с рассеянным склерозом затрачивали больше времени при выполнении заданий, связанных с выбором фигур определенной формы (нечетные показатели), в то время как выбор фигур по цвету (четные ряды) занимал меньшие периоды времени. Максимальное время испытуемые затратили на 5-е задание – найти все шестиугольники вне зависимости от их цвета. В целом в обеих группах поиск фигур происходил неравномерно, зарегистрировано колебание времени выполнения заданий теста, более выраженное при выборе одинаковых фигур, причем при выполнении аналогичных 1-го и 7-го заданий наблюдалось сокращение срока выполнения последнего задания. Отмечена тенденция к увеличению срока выполнения тестов у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с группой здоровых лиц, тем не менее достоверных различий в степени выраженности неустойчивости внимания между группами не обнаружено ($p > 0,05$). И у пациентов с рассеянным склерозом, и в группе контроля выявлены замедление темпа сенсомоторных реакций при выборе одинаковых геометрических фигур, трудности при переключении внимания с поиска цвета на поиск формы.

На втором этапе для изучения влияния активности воспалительного процесса на результаты нейропсихологического тестирования проводили анализ показателей пациентов с рассеянным склерозом в период обострения и в период ремиссии. Оказалось, что активность воспалительного процесса статистически значимо влияла на количество правильных ответов, то есть способствовала их уменьшению, а также на зрительный

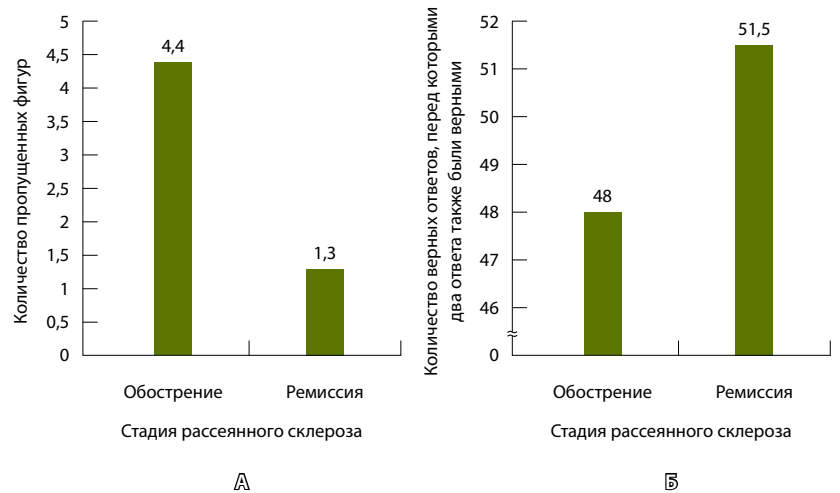


Рис. 2. Показатели зрительного неглекта (А) и концептуализации (Б) у пациентов с рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии; $p < 0,05$

неглект в виде более частого его выявления в стадии обострения заболевания ($p < 0,05$) (рис. 2). В отношении других показателей статистически значимых различий зарегистрировано не было ($p > 0,05$) (рис. 3).

На рис. 4 приведен пример выявления левостороннего зрительного неглекта в период обострения заболевания у пациентки 3. 25 лет с длительностью течения заболевания 6 лет (рассеянный склероз, ремитирующее течение, обострение, EDSS 3 балла).

На заключительном этапе, для того чтобы оценить влияние степени выраженности инвалидизации на показатели теста «Выбор фигур», проанализированы результаты у пациентов с рассеянным склерозом, обследованных

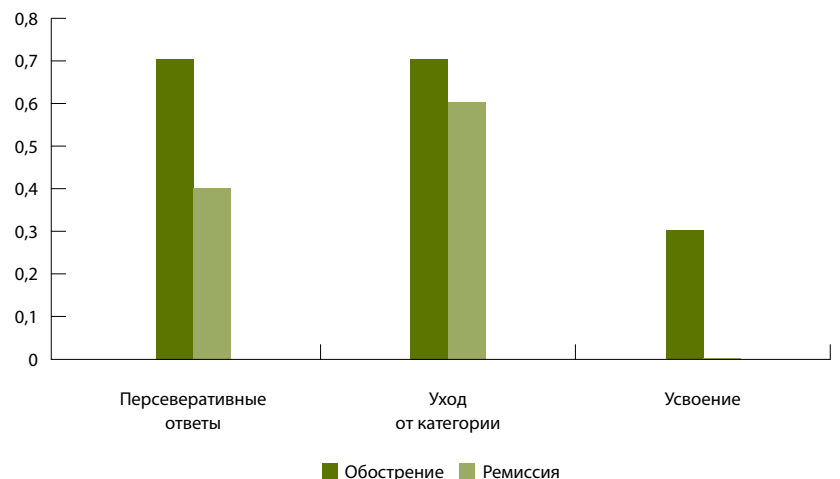


Рис. 3. Показатели лобных функций у пациентов с рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии; $p > 0,05$



Рис. 4. Левосторонний зрительный неглект у пациентки 3. в стадии обострения рассеянного склероза при выполнении компьютерного теста «Выбор фигур». Стрелками указаны пропущенные треугольники в левой половине экрана

в стадию ремиссии, в зависимости от балла EDSS. Установлено наличие статистически достоверной положительной корреляции между оценкой по EDSS и эффективностью работы ($r=0,453$, $p=0,001$), что свидетельствует о непосредственном влиянии степени инвалидизации на результативность (продуктивность) выполняемой работы и объем внимания. Обнаружено также обратное влияние степени выраженности инвалидизации на психическую устойчивость и зрительный неглект на основании статистически значимой отрицательной корреляции между баллом EDSS и психической устойчивостью ($r=0,4055$, $p=0,0035$), а также между баллом EDSS и зрительным неглектом ($r=0,3491$, $p=0,013$). Не выявлено достоверного различия между группами по степени влияния инвалидизации на степень вработываемости и лобные функции ($p > 0,05$).

Заключение

Проведенное нами нейропсихологическое тестирование позволило выявить у пациентов с рас-

сеянным склерозом по сравнению с группой контроля наличие снижения объема внимания, а также низкой результативности (продуктивности) выполняемой работы с затратой большего количества времени на ее выполнение. Эти показатели зависят от степени выраженности инвалидизации, но не коррелируют с активностью воспалительного процесса. Больным рассеянным склерозом, как и здоровым добровольцам, свойственна неустойчивость внимания, однако характерным для первых оказалось наличие более выраженной психической неустойчивости при минимальной степени инвалидизации и постепенное ее уменьшение по мере нарастания балла EDSS с отсутствием изменений в стадию обострения. Активный воспалительный процесс оказал значимое влияние на количество правильных ответов в тесте «Выбор фигур». Зрительный неглект статистически значимо чаще выявлялся в стадию обострения заболевания и у пациентов с минимально выраженной степенью инвалидизации.

Независимо от субъективной оценки больными их когнитивного статуса нейропсихологическое тестирование, в частности компьютерный тест «Выбор фигур», должно быть включено в арсенал практического врача. Своевременное выявление нарушений когнитивных функций, а также проведение регулярного мониторинга как одного из возможных информативных методов определения выраженности патологических изменений при рассеянном склерозе (особенно когда стандартные методы исследования малоэффективны) позволят не только назначить адекватное лечение, но и проводить его коррекцию при динамическом наблюдении. Это внесет свой вклад в понимание и самого заболевания, и тех проблем, с которыми сталкиваются больные. ©

Литература

1. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 272 с.
2. Мешкова КС, Дамулин ИВ. Нарушения памяти при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(9):8–13.
3. Yildiz M, Tettenborn B, Radue EW, Bendfeldt K, Borgwardt S. Association of cognitive impairment and lesion volumes in multiple sclerosis – a MRI study. Clin Neurol Neurosurg. 2014;(127):54–8.
4. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. J Rehabil Res Dev. 2006;43(1):63–72.
5. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;(55):869–76.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinstenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–52.
8. Миланич АИ. Способ определения цветного зрения в численном виде и устройство для его реализации. Патент РФ № 2499543 от 04.02.2011.
9. Milanich AI. Physical concept of human eye. Journal of Physical Science and Application. 2013;3(2):86–92.



References

1. Shmidt TE, Yakhno NN. Rasseyanny skleroz: rukovodstvo dlya vrachey [Multiple sclerosis: manual for physicians]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p. (in Russian).
2. Meshkova KS, Damulin IV. Narusheniya pamyati pri rasseyanom skleroze [Memory disorders in multiple sclerosis]. Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova. 2010;110(9):8–13 (in Russian).
3. Yildiz M, Tettenborn B, Radue EW, Bendfeldt K, Borgwardt S. Association of cognitive impairment and lesion volumes in multiple sclerosis – a MRI study. Clin Neurol Neurosurg. 2014;(127):54–8.
4. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. J Rehabil Res Dev. 2006;43(1):63–72.
5. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;(55):869–76.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444–52.
8. Milanich AI. Sposob opredeleniya tsvetnogo zreniya v chislennom vide i ustroystvo dlya ego realizatsii [A method for quantitative determination of color vision and the device for its implementation]. Patent of Russian Federation No. 2499543 dated 04.02.2011 (in Russian).
9. Milanich AI. Physical concept of human eye. Journal of Physical Science and Application. 2013;3(2):86–92.

Cognitive impairment in multiple sclerosis: association with the activity of inflammatory process and severity of disability

Sushkova M.O. • Kotov S.V. • Yakushina T.I. • Lapitan D.G.

Background: Multiple sclerosis is the most common neurological disease leading to disability in young and productive patients. One of available methods of control over the course of the disease and detection of its progression is neuropsychological testing. However, selection of the most informative tests, as well as the search for interpretation of their results is still ongoing.

Aim: To study cognitive functions in multiple sclerosis patients depending on the disease activity and degree of disability.

Materials and methods: Fifty patients with multiple sclerosis were evaluated during their remissions and 15 of them were additionally assessed during an exacerbation. During neuropsychological testing a computer test "Selection of figures" was used for assessment of attention, productivity, frontal functions and visual neglect. We studied potential dependency of the parameters obtained from degree of disability and disease stage (exacerbation or remission). The control group comprised 12 healthy subjects.

Results: Compared to healthy subjects, the multiple sclerosis patients had a prolonged time of test performance, decreased learning, and statistically significant decrease of the working efficacy ($p < 0.05$).

During an attack, there was a decreased conceptualization (48 answers compared to 51.5 at remission stage); more than 3-fold (from 1.3 to 4.4) increase in the number of figures missed in one visual field, that could indirectly indicate visual neglect. Also, changes in frontal functions were noted as a tendency to almost 2-fold higher numbers of perseverative answers, more frequent categorical escape and learning abnormality. There was a positive correlation between expanded disability scale score (EDSS) and working efficacy ($r = 0.453$, $p = 0.001$), and a negative correlation between EDSS and mental stability ($r = 0.4055$, $p = 0.0035$).

Conclusion: Patients with multiple sclerosis had abnormal rate and accuracy of test performance, compared to those in healthy subjects. During an exacerbation of the disease, there was a deterioration of the parameters compared to those registered in the remission. Also, a negative association with disease severity assessed by EDSS, was found. The data obtained documents feasibility of the computer test "Selection of figures" for dynamic control in multiple sclerosis patients.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, disability, exacerbation, "Selection of figures" test.

Sushkova Margarita Olegovna – Resident, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (929) 589 61 75. E-mail: FeliciaHardy@yandex.ru

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Yakushina Tat'yana Igorevna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Neurology¹

Lapitan Denis Grigor'evich – Research Fellow, Medical Physics Laboratory¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Трансиммунизация в лечении рассеянного склероза

Кильдюшевский А.В. • Бородин А.В. • Молочков А.В. • Сидорова О.П. • Котов С.В.

Кильдюшевский Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Бородин Александр Валерьевич – врач неврологического отделения¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке, образованию и международным связям¹

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, вед. науч. сотр. неврологического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (968) 913 12 30.
E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Цель – изучить эффективность метода трансиммунизации при ремитирующем течении рассеянного склероза.

Материал и методы. В исследование вошли 15 взрослых пациентов с ремитирующим течением рассеянного склероза, из них у 14 применяли трансиммунизацию, 1 пациентке во время обострения проводили фотоферез без трансиммунизации (без инкубации моноклеаров). Клиническая оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью расширенной шкалы инвалидности Куртцке (EDSS). Исследовали субпопуляции лимфоцитов периферической крови, IgA, IgM, IgG, TNF-α.

Результаты. После проведения 6 курсов трансиммунизации у 70% больных наблюдалось улучшение или стабилизация процесса, у 30% отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания.

Показатель CD5⁺ после проведения трансиммунизации статистически достоверно повышался с $76,6 \pm 4,1$ до $86,0 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), показатель HLA-DR⁺ снизился с $15,3 \pm 6,5$ до $8,5 \pm 1,69\%$ ($p < 0,05$), снизились также содержание IgG и IgM, показатель TNF-α в периферической крови ($p > 0,05$). Существенных побочных эффектов, связанных с лечением, не зарегистрировано.

Заключение. Полученные данные указывают на эффективность и безопасность метода трансиммунизации при лечении рассеянного склероза. Необходимо продолжить исследование с увеличением как числа пациентов, так и времени их наблюдения.

Ключевые слова: фотоферез, трансиммунизация, экстракорпоральная фотохимиотерапия, рассеянный склероз, ультрафиолетовое облучение.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Тактика лечения больных рассеянным склерозом определяется многими параметрами, в том числе течением заболевания. Так, в период обострений назначают пульс-терапию метилпреднизолоном. Для предупреждения обострений применяют

препараты, изменяющие течение рассеянного склероза: интерфероны бета, глатирамера ацетат, иммунодепрессант финголимод, цитостатик митоксантрон, препарат гуманизированных моноклональных антител натализумаб. Несмотря на многочисленность препаратов, изменяющих

течение рассеянного склероза, их эффективность недостаточна, а длительное применение чревато большим спектром побочных явлений [1, 2].

В этой связи поиск новых и альтернативных методов лечения больных рассеянным склерозом представляется актуальным и практически важным. К таким методам относятся фотоферез, экстракорпоральная фотохимиотерапия и трансиммунизация (ультрафиолетовое облучение лимфоцитов крови с последующей их инкубацией). Первый опыт ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови у пациентов с Т-клеточной лимфомой принадлежит R. Edelson [3]. С тех пор метод успешно применялся не только при Т-клеточной лимфоме, но и при различных аутоиммунных заболеваниях – миастении, вульгарной пузырчатке, склеродермии, системной красной волчанке и др. [4, 5]. Фотоферез, представляющий собой метод фотохимиотерапии, использовался рядом исследователей при рассеянном склерозе, однако были получены противоречивые результаты, что объясняется как небольшим числом наблюдений, так и различиями в течении заболевания у обследованных пациентов. Положительный эффект был получен при ремитирующем течении рассеянного склероза [6, 7, 8]. При хроническом прогрессирующем течении лечение не было эффективным, либо эффект достигался только во время терапии [9, 10]. Установлено, что активированные при экстракорпоральной фотохимиотерапии лимфоциты мигрируют в центральную нервную систему и, вероятно, уменьшают воспалительный процесс в спинном мозге при экспериментальном энцефаломиелите. В случае проведения ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови положительный эффект сохранялся до 4 месяцев, при этом не требовалось назначения глюкокортикоидов и цитостатиков, как это необходимо при проведении плазмафереза для предупреждения образования аутоантител [11]. В последующем было показано, что дополнение методики инкубацией моноцитов после ультрафиолетового облучения более эффективно, чем без нее. Это положило начало клиническому применению модифицированного метода – трансиммунизации, названного так потому, что в результате инкубации меняется функциональное состояние иммунных клеток. Существуют данные об использовании метода при Т-клеточной лимфоме; показано, что трансиммунизация позволяет улучшить состояние больных, предотвращает прогрессирование болезни [12, 13].

В процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии наблюдается дифференцировка моноцитов в дендритные клетки. Этот механизм объясняют как прямым действием моноцитов, так и опосредованным, через изменение секреции цитокинов Th1-клетками [14]. Во время процедуры экстракорпоральной фотохимиотерапии происходит активация моноцитов с трансформацией их в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [15]. В последующем они возвращаются в организм пациента, где могут взаимодействовать между собой, что и обуславливает клиническое улучшение. Однако это взаимодействие может быть недостаточно эффективно в связи с присутствием значительного количества разнообразных блокирующих факторов, таких как интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β , негативный ко-стимулирующий цитотоксический лимфоцитарный антиген 4 и др. Дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, которые играют основную роль в запуске и определении типа иммунного ответа. На экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний показано, что под влиянием экстракорпоральной фотохимиотерапии иммунная система подопытных животных выстраивала ауторегуляторный ответ, который ингибировал или отдалял начало агрессивной стадии болезни или иммунного ответа [13].

Нами впервые была предпринята попытка использовать длительный инкубационный период после ультрафиолетового облучения лимфоцитов периферической крови у больных рассеянным склерозом (метод трансиммунизации). Цель работы – изучить эффективность метода трансиммунизации при ремитирующем течении рассеянного склероза.

Материал и методы

В исследование включены 15 взрослых пациентов с диагнозом «рассеянный склероз, ремитирующее течение»: 14 пациентам применяли метод трансиммунизации, 1 пациентке в период обострения назначали фотоферез. Клиническая оценка эффективности лечения проводилась с помощью расширенной шкалы инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale – EDSS) в динамике до и после каждого курса терапии. У всех обследованных был зарегистрирован легкий неврологический дефицит – от 0 до 3,5 балла по шкале EDSS. У единственной пациентки с обострением рассеянного склероза неврологический дефицит составил 6 баллов по шкале EDSS.



Таблица 1. Динамика показателей неврологического статуса по функциональным системам у больных рассеянным склерозом до и после проведения трансиммунизации; оценка по шкале EDSS, баллы

Показатель	Порядковый номер пациента													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Зрение														
до лечения	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стволовые функции (черепно-мозговые нервы)														
до лечения	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Пирамидные симптомы														
до лечения	1	1	1	1	2	1	0	1	0	1	1	1	1	1
после лечения	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Мозжечок														
до лечения	3	0	3	0	3	4	0	0	0	0	2	0	0	0
после лечения	3	0	1	0	1	4	0	0	0	0	2	0	0	1
Чувствительность														
до лечения	3	0	1	0	3	2	1	0	0	0	3	0	0	0
после лечения	3	0	1	0	2	2	0	0	0	0	3	0	0	0
Тазовые нарушения														
до лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Мышление														
до лечения	0	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ходьба														
до лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
после лечения	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общий балл														
до лечения	3,5	1,5	3,0	1,0	3,5	4,0	1,5	1,0	1,0	1,0	3,5	1,0	1,0	1,0
после лечения	3,5	1,0	1,5	1,0	2,0	4,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,5	1,0	1,0	1,5
Количество курсов трансиммунизации	3	6	6	6	6	1	6	6	6	6	1	6	1	6

Субпопуляции лимфоцитов периферической крови изучали с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов человека на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Иммуноглобулины классов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) исследовали иммуноферментным методом.

У 14 больных проводили экстракорпоральную фотохимиотерапию в режиме трансиммунизации. Модифицированная методика заключалась в следующем. За 2 часа до процедуры пациенты принимали внутрь Аммифурин (8-метоксипсорален), затем на клеточном сепараторе Наemonetics MCS+ по протоколу PBSC проводили выделение моноклеарных клеток. Далее моноклеары подвергли ультрафиолетовому облучению в течение 90 минут и инкубации в течение 20 часов при температуре 37 °С. На следующий день клетки реинфузировали больному. Процедуру проводили 2 раза в неделю ежемесячно на протяжении 6 месяцев. Одной больной во время обострения применяли фотоферез без трансиммунизации (без инкубации моноклеаров). Пациенты переносили курс лечения удовлетворительно.

Результаты и обсуждение

Из 14 больных рассеянным склерозом, которым проводили трансиммунизацию, было 4 мужчин и 10 женщин в возрасте от 23 до 58 лет (средний возраст составил $29,6 \pm 2,7$ года). У 2 пациентов (мужчина 25 лет с общим баллом 4 по шкале EDSS и женщина 24 лет с общим баллом 3,5 по шкале EDSS) после 1 курса лечения наблюдалось появление новой неврологической симптоматики и признаки прогрессирования заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, у остальных состояние

было стабильным. У пациента 27 лет, которому проведен 1 курс лечения трансиммунизацией, ухудшения также не отмечено. Десяти пациентам (8 женщин и 2 мужчин) проведено 6 курсов трансиммунизации. До лечения общий балл по шкале EDSS у них составил $1,6 \pm 0,3$ (у 6 – 1 балл, 2 – 1,5 балла, 1 – 3 балла, 1 – 3,5 балла) (табл. 1). После лечения средний общий балл EDSS уменьшился до $1,2 \pm 0,12$ (у 7 – 1 балл, 2 – 1,5 балла, 1 – 2 балла). После 6 курсов трансиммунизации у пациентки с исходной оценкой по шкале EDSS 3 балла зарегистрировано ее уменьшение до 1,5, еще у 1 пациентки с оценкой 3,5 балла отмечено снижение до 2 баллов. Улучшение оценки по EDSS наблюдалось у 4 (40%) пациентов. Лишь в 1 случае после окончания 6-го курса наблюдалось нарастание общего балла EDSS с 1 до 1,5, несмотря на то что по данным МРТ прогрессирования заболевания не было.

Таким образом, в общей группе больных рассеянным склерозом, которым было проведено 6 курсов трансиммунизации, средний общий балл по шкале EDSS уменьшился на 0,4 балла. В целом в 7 случаях из 10 произошло улучшение или стабилизация процесса, но в 3 зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания, причем в 1 случае отмечено появление легкой симптоматики без признаков активности на МРТ головного мозга.

Одной больной 49 лет проведен фотоферез. У нее рассеянный склероз был диагностирован в возрасте 22 лет. В анамнезе пациентка имела 3 обострения, во время последнего из них она не могла пройти 50 м без поддержки. После 4 сеансов фотофереза функция передвижения значительно улучшилась. В последующем в течение нескольких лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, могла работать.

Проведен анализ изменения показателей гуморального иммунитета (IgG, IgM, IgA) на фоне лечения (табл. 2). Средние значения всех показателей до лечения превышали нормальные значения, после терапии отмечено снижение уровня IgG и IgM, однако выявленные изменения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

В табл. 3 приведены данные об изменении показателей субпопуляции лимфоцитов у больных рассеянным склерозом до и после проведения трансиммунизации. До начала лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение средних значений показателей CD3⁺ (общие Т-лимфоциты), CD5⁺ (зрелые Т-лимфоциты), CD7⁺ (Т-лимфоциты, NK-клетки), CD38⁺ (активированные лимфоциты), CD25⁺ (α -цепь рецептора

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом на фоне трансиммунизации (n=5)

Показатель, МЕ/мл	Норма	До лечения	После лечения	Значение p
Иммуноглобулин G	140–150	$184 \pm 23,9$	$170 \pm 13,6$	$> 0,05$
Иммуноглобулин А	110–120	$322 \pm 37,1$	$356 \pm 124,9$	$> 0,05$
Иммуноглобулин М	150–160	$198 \pm 27,9$	$183,6 \pm 39,6$	$> 0,05$

Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)



интерлейкина-2), CD50⁺ (молекула адгезии). Три показателя оказались ниже нормы почти вдвое: CD20⁺ (В-лимфоциты), CD71⁺ (рецептор трансферрина), CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс) ($p < 0,05$). После проведения трансиммунизации отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателей CD5⁺ (зрелые Т-лимфоциты) и HLA-DR⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты). Так, показатель CD5⁺ до лечения составил в среднем $76,6 \pm 4,1\%$, после трансиммунизации он повысился до $86,0 \pm 2,3$ ($p < 0,05$). Показатель HLA-DR⁺ до лечения составил $15,3 \pm 6,5\%$ при нормальном значении до 15%, после трансиммунизации он

снизился почти вдвое – до $8,5 \pm 1,69$ ($p < 0,05$). Таким образом, отмечено относительное увеличение зрелых Т-лимфоцитов при снижении В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов.

Что касается показателя TNF- α , до лечения он варьировал в пределах от 14,6 до 5 пг/мл при среднем значении $8,3 \pm 0,46$ пг/мл (в норме менее 8,1 пг/мл). После курса трансиммунизации показатель TNF- α в среднем снизился до $7,7 \pm 0,29$ и варьировал от 10,1 до 4,6 пг/мл.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С. 27 лет. Диагноз «рассеянный склероз. Ремитирующее течение». До проведения

Таблица 3. Динамика субпопуляций лимфоцитов у взрослых больных рассеянным склерозом при лечении трансиммунизацией в сравнении с показателями здоровых лиц и пациентки С., %

Субпопуляция лимфоцитов	Здоровые лица (n = 80)*	Пациенты (n = 7)**		Пациентка С.	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3 ⁺ (общее количество Т-лимфоцитов)	60–75 ($62,8 \pm 1,18$)	$78,3 \pm 3,8^{\dagger}$	$73,0 \pm 4,1$	88,8	84,7
CD5 ⁺ (зрелые Т-лимфоциты)	60–80 ($63,7 \pm 1,2$)	$76,6 \pm 4,1^{\dagger}$	$86,0 \pm 2,3^{\ddagger}$	89,1	88,1
CD4 ⁺ CD3 ⁺ (Т-хелперы/индукторы)	35–46 ($43,0 \pm 1,3$)	$48,3 \pm 2,9$	$50,3 \pm 4,1$	59,6	48,5
CD8 ⁺ CD3 ⁺ (цитотоксические)	20–30 ($27,0 \pm 2,1$)	$35,5 \pm 2,2$	$28,5 \pm 2,9$	29,3	37,7
CD7 ⁺ (Т-лимфоциты, NK-клетки)	60–80 ($73,3 \pm 1,1$)	$86,5 \pm 2,2^{\dagger}$	$86,6 \pm 4,2$	90,7	91,1
CD20 ⁺ (В-лимфоциты)	5–15 ($7,2 \pm 0,6$)	$4,3 \pm 0,5^{\dagger}$	$4,3 \pm 0,8$	3,7	4,5
CD16 ⁺ (NK-клетки)	10–20 ($18,8 \pm 1,6$)	$20,5 \pm 4,3$	$17,3 \pm 2,4$	8,8	17,2
CD11b ⁺ (С3b1 рецептор С3-компонента комплемента)	10–35 ($26,8 \pm 0,8$)	$29,2 \pm 6,0$	$20,6 \pm 3,4$	11,6	22,7
HLA-DR ⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты)	7–15 ($9,8 \pm 0,5$)	$15,3 \pm 6,5$	$8,5 \pm 1,69$	6,3	11,7
CD38 ⁺ (активированные лимфоциты)	24–40 ($30,6 \pm 1,5$)	$58,8 \pm 6,1^{\dagger}$	$57,1 \pm 8,1$	60,4	59,3
CD25 ⁺ (α -цепь рецептора интерлейкина-2)	0–5 ($4,2 \pm 0,2$)	$17,3 \pm 5,0^{\dagger}$	$17,9 \pm 5,4^{\ddagger}$	12,1	8,4
CD45RA ⁺ (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки)	45–65 ($54,0 \pm 1,3$)	$61,2 \pm 2,5$	$63,7 \pm 2,1$	59,6	66,2
CD71 ⁺ (рецептор трансферрина)	0–5 ($3,9 \pm 0,4$)	$1,2 \pm 0,5^{\dagger}$	$3,4 \pm 1,6$	1,1	1,4
CD95 ⁺ (FAS/APO-1 антиген, апосредующий апоптоз)	23–60 ($48,4 \pm 1,5$)	$50,1 \pm 8,3$	$56,5 \pm 8,9$	69,1	65,0
CD50 ⁺ (молекула адгезии)	85–100 ($88,6 \pm 0,7$)	$97,3 \pm 1,04^{\dagger}$	$93,6 \pm 3,45$	98,1	99,6
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (иммунорегулирующий индекс)	1,2–2,4 ($2,16 \pm 0,34$)	$1,2 \pm 0,18^{\dagger}$	$1,8 \pm 0,34$	1,9	1,2

* Данные представлены как предельные значения, в скобках указано среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$)

** Данные представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$)

[†] Различие статистически значимо по сравнению со значением здоровых лиц, $p < 0,05$

[‡] Различие статистически значимо по сравнению со значением до лечения, $p < 0,05$



трансиммунизации общий балл EDSS был равен 3. Сразу после 1-го курса лечения уменьшился тремор, нормализовалась походка, пациентка стала устойчивой в позе Ромберга, нормализовался мышечный тонус в ногах, восстановилась вибрационная чувствительность в ногах, прекратились парестезии в руке. После 1-го курса трансиммунизации общий балл оценки функции мозжечка снизился с 3 до 2, общий балл EDSS снизился до 2. Через 1 месяц после 2-го курса балл EDSS снизился до 1,5. Перед 3-м курсом лечения показатель EDSS стал равен 1 баллу и сохранялся до конца 6-го курса лечения. При исследовании субпопуляции лимфоцитов отмечена тенденция к их нормализации (см. табл. 3). Зарегистрировано снижение исходно повышенных показателей общих Т-лимфоцитов (CD3), CD4⁺CD3⁺, CD38, CD25, CD5, CD95, CD4/CD8, повышение исходно сниженных CD20⁺, HLA-DR⁺, CD16. На МРТ головного мозга не было зафиксировано появления новых очагов и признаков активности процесса. Однако через 4 месяца в отсутствие клинического ухудшения по данным МРТ появились признаки прогрессирования заболевания.

В предыдущих исследованиях применяли метод ультрафиолетового облучения лимфоцитов крови без инкубации [6, 7]. Мы впервые использовали метод трансиммунизации – фотоферез с длительным инкубационным периодом

после облучения ультрафиолетом А лимфоцитов периферической крови больных рассеянным склерозом. Положительный эффект наступал сразу после процедуры. Повторение курсов лечения способствовало стабилизации состояния и уменьшению неврологических нарушений. Для предупреждения обострений, прогрессирования болезни повторные курсы фотофереза, по нашим предварительным данным, следует проводить каждые 4 месяца. При исследовании субпопуляции лимфоцитов на фоне трансиммунизации наблюдалось увеличение зрелых Т-лимфоцитов при снижении В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов. Отмечено в среднем снижение уровня TNF-α, свидетельствующее о регрессе аутоиммунного процесса на фоне лечения.

Заключение

Представленные данные могут свидетельствовать о том, что трансиммунизация проявила себя как эффективный и безопасный метод лечения рассеянного склероза. Несмотря на небольшое число наблюдений получены обнадеживающие результаты, что позволяет говорить о перспективности дальнейших исследований в этом направлении. ©

Литература

1. Paly DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662–7.
2. Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med*. 2005;353(4):414–6.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303.
4. Неретин ВЯ, Кильдюшевский АВ, Агафонов БВ, Гехт БМ, Сидорова ОП, Оспельникова ТП. Фотоферез – новый метод лечения миастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(6):11–4.
5. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F, Livi U, Zacchello G, Zacchello F. Applications of extracorporeal photochemotherapy in “non-oncological” diseases. *Int J Artif Organs*. 1993;16 Suppl 5:168–72.
6. Неретин ВЯ, Кильдюшевский АВ, Озерова ИВ, Котов СВ, Голенков АК. Способ лечения аутоиммунных заболеваний. Патент на изобретение РФ № 2159635 от 27.11.2000.
7. Aringer M, Graninger WB, Smolen JS, Kiener HP, Steiner CW, Trautinger F, Knobler R. Photopheresis treatment enhances CD95 (fas) expression in circulating lymphocytes of patients with systemic sclerosis and induces apoptosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1276–82.
8. Poehlau D, Rieks M, Postert T, Westerhausen R, Busch S, Hoffmann K, Altmeyer P, Przuntek H. Photopheresis – a possible treatment of multiple sclerosis?: report of two cases. *J Clin Apher*. 1997;12(3):154–5.
9. Besnier DP, Chabannes D, Mussini JM, Dupas B, Esnault VL. Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(1):36–41.
10. Rostami AM, Sater RA, Bird SJ, Galetta S, Farber RE, Kamoun M, Silberberg DH, Grossman RI, Pfohl D. A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(3):198–203.
11. Kaser A, Deisenhammer F, Berger T, Tilg H. Interferon-beta 1b augments activation-induced T-cell death in multiple sclerosis patients. *Lancet*. 1999;353(9162):1413–4.
12. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адоптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;(1):4–10.
13. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(3):205–16.
14. Bladon J, Taylor PC. Early reduction in number of T cells producing proinflammatory cytokines, observed after extracorporeal photopheresis, is not linked to apoptosis induction. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1328–32.
15. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47.



References

1. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43(4):662–7.
2. Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. *N Engl J Med*. 2005;353(4):414–6.
3. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303.
4. Neretin VYa, Kil'dyushevskiy AV, Agafonov BV, Gekht BM, Sidorova OP, Ospel'nikova TP. Fotoferez – novyy metod lecheniya miastenii [Photopheresis, a new method of treatment for myasthenia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;103(6):11–4 (in Russian).
5. Dall'Amico R, Zulian F, Montini G, Andretta B, Murer L, Rossetti F, Livi U, Zacchello G, Zacchello F. Applications of extracorporeal photochemotherapy in “non-oncological” diseases. *Int J Artif Organs*. 1993;16 Suppl 5:168–72.
6. Neretin VYa, Kil'dyushevskiy AV, Ozerova IV, Kotov SV, Golenkov AK. Sposob lecheniya autoimmunnykh zabolevaniy [The art of treatment of autoimmune diseases]. The patent of RF of an invention No. 2159635 from 27.11.2000 (in Russian).
7. Aringer M, Graninger WB, Smolen JS, Kiener HP, Steiner CW, Trautinger F, Knobler R. Photopheresis treatment enhances CD95 (fas) expression in circulating lymphocytes of patients with systemic sclerosis and induces apoptosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1276–82.
8. Poehlau D, Riems M, Postert T, Westerhausen R, Busch S, Hoffmann K, Altmeyer P, Przuntek H. Photopheresis – a possible treatment of multiple sclerosis?: report of two cases. *J Clin Apher*. 1997;12(3):154–5.
9. Besnier DP, Chabannes D, Mussini JM, Dupas B, Esnault VL. Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(1):36–41.
10. Rostami AM, Sater RA, Bird SJ, Galetta S, Farber RE, Kamoun M, Silberberg DH, Grossman RI, Pfohl D. A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(3):198–203.
11. Kaser A, Deisenhammer F, Berger T, Tilg H. Interferon-beta 1b augments activation-induced T-cell death in multiple sclerosis patients. *Lancet*. 1999;353(9162):1413–4.
12. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskii AYa, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. Adoptivnaya immunoterapiya T-kletochnykh limfom kozhi na osnove ekstrakorporal'nogo fotofereza [Adoptive immune therapy of skin T-cell lymphomas based on extracorporeal photopheresis]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2010;(1):4–10 (in Russian).
13. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(3):205–16.
14. Bladon J, Taylor PC. Early reduction in number of T cells producing proinflammatory cytokines, observed after extracorporeal photopheresis, is not linked to apoptosis induction. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1328–32.
15. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47.

Transimmunization in the treatment of multiple sclerosis

Kil'dyushevskiy A.V. • Borodin A.V. • Molochkov A.V. • Sidorova O.P. • Kotov S.V.

Aim: To study efficacy of the trans-immunization method in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Materials and methods: The study included 15 adult patients with relapsing multiple sclerosis, in 14 of whom transimmunization was used; 1 female patient during the relapse was administered photopheresis without transimmunization (without mononuclear incubation). Clinical assessment of treatment efficacy was performed with Kurtzke Expanded Disability Scale (EDSS). Also, subpopulations of peripheral blood lymphocytes and levels of IgA, IgM, IgG, TNF- α were measured.

Results: After 6 courses of transimmunization, the disease process was improved or stabilized in 70% of patients, whereas 30% of patients

progressed further. After transimmunization, CD5⁺ counts significantly increased from 76.6 \pm 4.1 to 86.0 \pm 2.3% ($p < 0.05$), HLA-DR⁺ decreased from 15.3 \pm 6.5 to 8.5 \pm 1.69% ($p < 0.05$), the levels of IgG, IgM and TNF- α in peripheral blood also decreased ($p > 0.05$). No treatment-related adverse effects were registered.

Conclusion: The data obtained shows efficacy and safety of the transimmunization method in the treatment of multiple sclerosis. It is necessary to continue studies in larger patient numbers, as well as with longer follow-up.

Key words: photopheresis, transimmunization, extracorporeal photochemotherapy, multiple sclerosis, ultraviolet irradiation.

Kil'dyushevskiy Aleksandr Vadimovich – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Borodin Aleksandr Valer'evich – Physician, Department of Neurology¹

Molochkov Anton Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science, Educational Work and International Communications¹

Sidorova Ol'ga Petrovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
 ✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (968) 913 12 30.
 E-mail: sidorovaop2008@rambler.ru

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Нейровизуализация при проведении ботулинотерапии

Мисиков В.К. • Степанова Е.А. • Остапчук К.А. • Сидорович В.И.

Приведено описание клинического случая – синдрома грушевидной мышцы у больного с люмбоишалгией. Описана техника проведения ботулинотерапии данному больному под контролем нейровизуализации – рентгеновской компьютерной томографии области таза, что позволило точно осуществить инъекцию ботулотоксина в глубоко расположенную мышцу. Показана неточность определения места инъекции по наружным ориентирам.

Ключевые слова: синдром грушевидной мышцы, рентгеновская компьютерная томография, ботулотоксин.

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 56 10. E-mail: 1901victor@mail.ru

Степанова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач рентгенолог отделения компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии¹

Остапчук Константин Александрович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Сидорович Владимир Игоревич – клинический ординатор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Синдром грушевидной мышцы характеризуется тоническим перенапряжением, что может приводить к компрессии элементов крестцового сплетения, включая седалищный нерв и нижнюю ягодичную артерию, в подгрушевидном пространстве, между мышцей и крестцово-остистой связкой. Клиническая картина складывается из локальной боли в нижней части ягодичной области в сочетании с ишалгией – распространением боли по задней поверхности бедра при нагрузке. В тяжелых случаях возможно полное поражение седалищного нерва с развитием паралича мышц задней поверхности бедра и тотального паралича мышц голени и стопы [1].

Преимущественной причиной синдрома грушевидной мышцы, по данным отечественной литературы, считается дискогенная люмбоишалгия. Зарубежные авторы среди этиологических факторов данного синдрома называют травму таза и мышц, хирургические вмешательства в области таза, объемные образования, аномалии развития мышцы, изменения тазобедренного сустава, а также спастичность и дистонию, которые могут встречаться в рамках детского церебрального паралича и при других заболеваниях

центральной нервной системы. Диагностика синдрома грушевидной мышцы основана на пальпаторных тестах и тестах на растяжение. Дополнительно может использоваться электромиографическое исследование [2, 3].

Основным методом лечения синдрома грушевидной мышцы является ее инъецирование (или блокада) различными лекарственными средствами. Задолго до появления в клинической практике современных методов нейровизуализации в нашей стране был внедрен метод, основанный на введении лекарственного вещества (местного анестетика) в мышцу с использованием внешних ориентиров, который до сих пор широко используется в практике неврологов и нейрохирургов [4]. Приводим его схему и описание (рис. 1) [5]. Пациент располагается на кушетке на животе. Определение точки инъекции в грушевидную мышцу производят, выявив точки – ориентиры: заднюю верхнюю ость подвздошной кости, седалищный бугор и большой вертел бедра. Ориентиры соединяют линиями, образуя треугольник. Из вершины угла от задней верхней ости опускают биссектрису, которую условно делят на три части. Место инъекции определяют на границе между нижней и средней третями биссектрисы. При этом иглу вводят вертикально вниз на глубину 5–6 см до ощущения сопротивления, оказываемого крестцово-остистой связкой, после чего иглу извлекают на 0,5–1 см направляют вверх под углом 30°, в результате игла попадает в толщу грушевидной мышцы.

Анализируя данный метод, мы совместили его схему с костями задней поверхности таза и получили существенное несовпадение между локализацией мышцы и точкой для инъекции. Как видно на рис. 2, имеется существенное расхождение

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

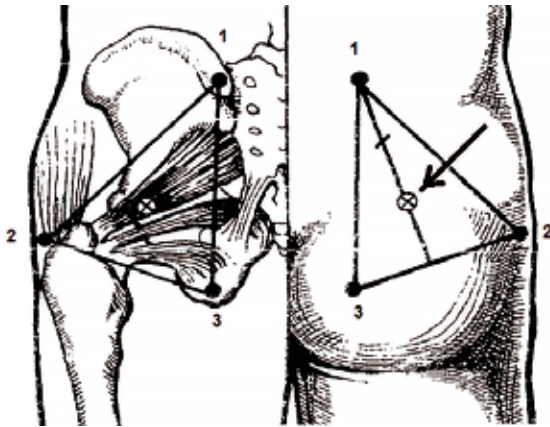


Рис. 1. Традиционная схема определения расположения грушевидной мышцы (Источник [5], с изменениями): 1 – верхняя задняя ость подвздошной кости, 2 – большой вертел бедренной кости, 3 – седалищный бугор. Место инъекции справа обозначено стрелкой

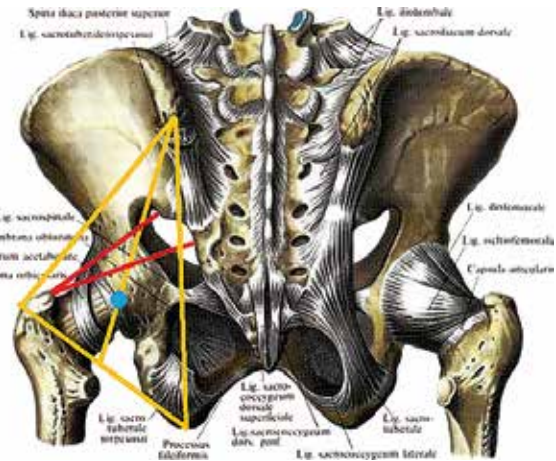


Рис. 2. Анатомия костно-связочных структур тазовой области (Источник [6], с изменениями). Желтыми линиями соединены костные ориентиры. Голубая точка – область инъекции, рекомендуемая согласно методу использования внешних ориентиров. Красными линиями обозначены верхний и нижний края грушевидной мышцы

между истинной областью расположения мышцы и тем местом, которое определяется по костным ориентирам. Предлагаемая точка входа для блокады располагается в области проекции головки бедренной кости, и выполнение инъекции в грушевидную мышцу из данной точки весьма проблематично, если не невозможно.

Поскольку в настоящее время стало доступно большое количество руководств по рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), мы сравнили предлагаемую схему с данными, приведенными Т.Б. Меллером и Э. Райфом (2010) [7]. Представленный на рис. 3 срез проходит через головку бедренной кости. При анализе изображения становится понятной сложность инъектирования грушевидной мышцы, используя только внешние ориентиры. Отметим, что на указанном уровне размер грушевидной мышцы весьма невелик, она прикрыта многослойной подушкой ягодичных мышц, а в непосредственной близости, вплотную прилегая к ней, расположено крестцовое сплетение.

При анализе анатомических структур, расположенных на срезах различных уровней, был выбран срез, изображенный на рис. 4. На этом срезе, расположенном выше предыдущего, видны анатомические структуры таза, причем объем грушевидной мышцы на данном уровне существенно больше, сосудистые и нервные структуры не прилегают непосредственно к мышце. Несмотря на то что слой ягодичных мышц на этом уровне

достаточно велик, в данном случае возможность для инъектирования мышцы лучше, а подход более безопасен.

Приводим описание клинического случая.

Большой И. 57 лет поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на постоянные ноющие боли в левой ягодичной области, усиливающиеся при движениях и иррадирующие по задней поверхности левой ноги, на ползание «мурашек» по наружному краю левой стопы. Пациент отметил, что впервые боли возникли после чрезмерной физической нагрузки и беспокоят его уже несколько лет. Пациент периодически получал нестероидные противовоспалительные препараты, а также физиотерапевтическое лечение без значительного эффекта. При повторных магнитно-резонансных исследованиях пояснично-крестцовой области не обнаружено значимого снижения высоты или пролабирования межпозвонковых дисков (рис. 5).

При неврологическом осмотре выявлено: болезненность точки выхода левого седалищного нерва в ягодичной области, снижение левого ахиллова рефлекса. При пальпации левой ягодичной области глубинно прощупывался болезненный мышечный тяж. Пациент устойчиво стоял на пятках, но не мог стоять на носке левой ноги. Выявлена гипестезия по наружной поверхности левой стопы. Таким образом, клинически определялись признаки радикулопатии корешка S1, причем по данным МРТ признаков вертеброгенной компрессии корешков L5 и S1 не обнаружено.

Пациенту поставлен диагноз «синдром грушевидной мышцы. Невропатия левого седалищного нерва».

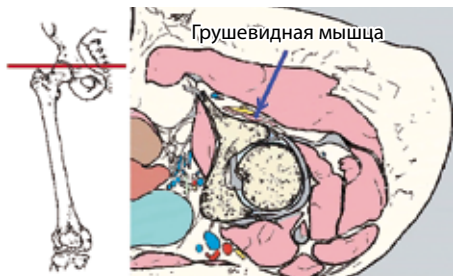


Рис. 3. Срез анатомических структур таза, проходящий через головку бедренной кости (Источник [7], с изменениями). Слева – схематическое расположение среза (красная линия), справа – анатомические структуры. Грушевидная мышца указана синей стрелкой



Рис. 4. Срез анатомических структур таза, проходящий выше вертлужной впадины (Источник [7], с изменениями). Слева – схематическое расположение среза (красная линия), справа – анатомические структуры. Грушевидная мышца указана синей стрелкой

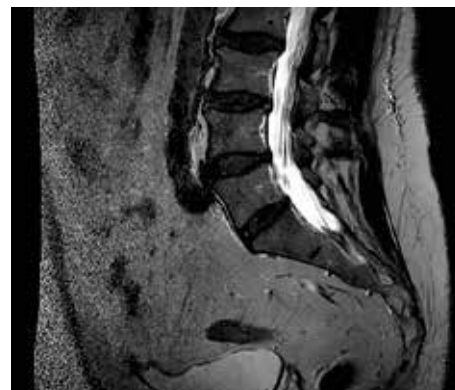


Рис. 5. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента И.

В связи с длительным течением болевого синдрома было решено провести введение ботулотоксина для ликвидации болезненного спазма грушевидной мышцы, приводящего к компрессии седалищного нерва. Для проведения инъекции ботулотоксина в грушевидную мышцу под контролем РКТ выбран уровень, соответствующий отображенному на рис. 4. В процессе выполнения РКТ области таза получено изображение, аналогичное срезу из атласа Т.Б. Меллера и Э. Райфа [7] (рис. 6А). С использованием нейровизуализации выбраны направление введения иглы и оптимальная глубина инъекции – 55–60 мм (рис. 6Б). Для проведения ботулинотерапии использовали комплекс ботулинического токсина типа А – гемагглютинин. После введения препарата его локализация в толще грушевидной мышцы была подтверждена с помощью визуализации РКТ (рис. 7).

Далее мы проанализировали соотношение точек введения для блокирования грушевидной мышцы, полученное по внешним ориентирам и с использованием метода визуализации РКТ. Оказалось, что расхождение между полученными точками для инъекции составило 6,5 см.

Спустя 5 суток после проведенной процедуры пациент отметил значительное уменьшение болей, прекращение парестезий. Через 2 недели произошло полное прекращение болей. После выписки из стационара пациенту проведен курс реабилитации, включавший лечебную физкультуру и физиотерапевтическое лечение. При осмотре через 4 месяца болевой синдром отсутствовал, болезненности в ягодичной области и по ходу седалищного нерва не выявлено.

Данное клиническое наблюдение не только иллюстрирует высокую эффективность ботулинотерапии при синдроме грушевидной мышцы, но и указывает на наличие большого числа заболеваний, приводящих к болям в нижнем отделе спины, что подчеркивает важность своевременной и полноценной диагностики у пациентов, приходящих к врачу с жалобами на боли в пояснице.

Заключение

Использование рутинных методов для определения локализации глубоких мышц не является точным и безопасным. Так, при нахождении

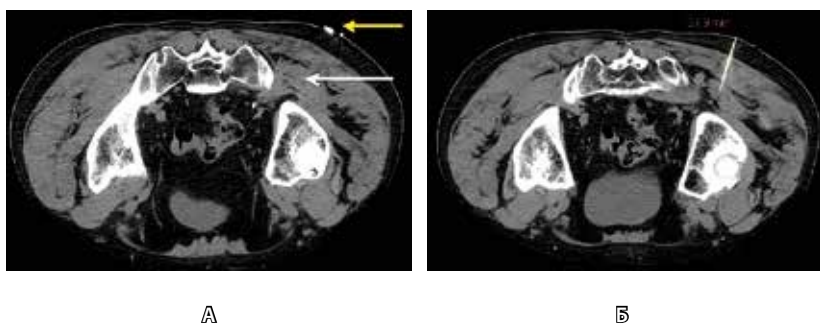


Рис. 6. РКТ пациента И. до лечения: **А** – белой стрелкой обозначена грушевидная мышца, желтой – металлический маркер на коже ягодичной области; **Б** – видна металлическая игла, погруженная в толщу грушевидной мышцы, глубина инъекции 57,9 мм

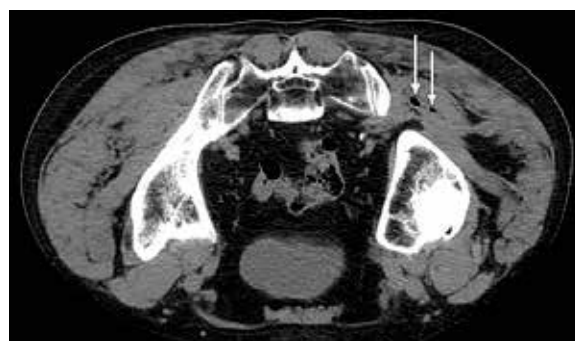


Рис. 7. РКТ пациента И. после введения ботулотоксина. Стрелками обозначены пузырьки препарата в толще мышцы



точки инъекции грушевидной мышцы по наружным ориентирам высок риск как не попадания в мышцу, так и повреждения окружающих образований, в том числе сосудисто-нервных пучков. Очевидно, что для проведения инъекций глубоких слоев мышц в различных областях человеческого тела должны использоваться современные методы нейровизуализации – РКТ и ультразвуковое сканирование мягких тканей. Дополнительная функциональная диагностика в виде электромиографического исследования также облегчит

правильность выбора места инъекции и позволит оценить функциональное состояние мышцы.

Сегодня, когда на смену недостаточно эффективным и краткосрочным по лечебному действию лечебным блокадам местных анестетиков приходят введения высокоэффективных препаратов длительного действия (эффект однократного введения ботулотоксина сохраняется до 3–4 месяцев), проведение таких процедур без современных методов технического контроля становится недопустимым. ©

Литература

1. Гусев ЕИ, Бурд ГС, Никифоров АС. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина; 1999. 169 с.
2. Кипервас ИП. Туннельные синдромы. М.: Ньюдиамед; 2010. 520 с.
3. Бразис П, Мэсдю Дж, Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 735 с.
4. Жулев НМ, Лобзин ВС, Бадзгарадзе ЮД. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии. СПб.; 1992. 586 с.
5. Тер-Вартаньян СХ, Яременко ОБ, Худина ВС. Локальная инъекционная терапия при поражениях суставов и периартикулярных тканей. Практическое руководство. Киев: Книга+; 1997. 142 с.
6. Синельников РД, Синельников ЯР. Атлас анатомии человека. 2-е изд. Т. 1. М.: Медицина; 1996. 344 с.
7. Меллер ТБ, Райф Э. Атлас секционной анатомии человека. На примере КТ- и МРТ-срезов. Т. 3. М.: МЕДпресс-информ; 2010. с. 126–9.

References

1. Gusev EI, Burd GS, Nikiforov AS. Nevrologicheskie simptomy, sindromy, simptomokompleksy i bolezni [Neurological symptoms, syndromes, syndromal clusters and disorders]. Moscow: Meditsina; 1999. 169 p. (in Russian).
2. Kiperbas IP. Tunnel'nye sindromy [Tunnel syndromes]. Moscow: N'yudiamed; 2010. 520 p. (in Russian).
3. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Topicheskaya diagnostika v klinicheskoy nevrologii [Localization in clinical neurology]. Transl. from English. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 735 p. (in Russian).
4. Zhulev NM, Lobzin VS, Badzgaradze YuD. Manual'naya i reflektornaya terapiya v vertebronevrologii [Manual and reflexory therapy in vertebral neurology]. Saint Petersburg; 1992. 586 p. (in Russian).
5. Ter-Vartan'yan SKh, Yaremenko OB, Khudina VS. Lokal'naya in'ektsionnaya terapiya pri porazheniyakh sustavov i periartikulyarnykh tkaney. Prakticheskoe rukovodstvo [Local injectable therapy in joint and periarticular tissue disorders. A practical guide]. Kiev: Kniga+; 1997. 142 p. (in Russian).
6. Sinel'nikov RD, Sinel'nikov YaR. Atlas anatomii cheloveka [Atlas of human anatomy]. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1996. 344 p. (in Russian).
7. Moeller TB, Reif E. Atlas sektionnoy anatomii cheloveka. Na primere KT- i MRT-srezov [Pocket atlas of sectional anatomy. Computed tomography and magnetic resonance imaging]. Transl. from English. Vol. 3. Moscow: MEDpress-inform; 2010. p. 126–9 (in Russian).

Neuroimaging during botulinum toxin therapy

Misikov V.K. • Stepanova E.A. • Ostapchuk K.A. • Sidorovich V.I.

We describe a clinical case of a piriformis syndrome in a patient with lumbosialgia. A technique of botulinum toxin therapy is described which was performed under neuroimaging control, i.e., with pelvic computerized tomography, that allowed for an accurate injection of the botulinum toxin into

the deeply located muscle. Insufficient accuracy in determination of the injection site based on external reference points was shown.

Key words: piriformis syndrome, computerized tomography, botulinum toxin.

Misikov Viktor Kazbekovich – PhD, Assistant, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 56 10.
E-mail: 1901victor@mail.ru

Stepanova Elena Aleksandrovna – PhD, Radiologist, Department of Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging¹

Ostapchuk Konstantin Aleksandrovich – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Sidorovich Vladimir Igorevich – Resident, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Синдром слабости синусового узла у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Казакова Е.К. • Котов А.С. • Мартаков М.А. • Ларьков Р.Н. • Пантелеева М.В.

В статье представлено клиническое наблюдение двух пациентов с нарушением ритма сердца по типу синдрома слабости синусового узла, которым в период острого нарушения мозгового кровообращения была проведена операция – имплантация электрокардиостимулятора. В клинической картине отсутствовали жалобы кардиального характера, но при комплексном обследовании диагноз синдрома слабости синусового узла был подтвержден.

Ключевые слова: ишемический инсульт, синдром слабости синусового узла, электрокардиостимулятор.

Нарушения сердечного ритма – один из факторов развития цереброваскулярных заболеваний [1]. Сердечный цикл представляет собой совокупность процессов, происходящих в сердце от начала одного сердечного сокращения до начала другого. Каждый цикл запускается за счет спонтанной генерации потенциала действия в клетках синусового узла [2]. В нормальных условиях лишь синусовый узел функционирует в роли пейсмекера, он генерирует 60–90 импульсов в минуту, а зафиксированный на электрокардиограмме (ЭКГ) сердечный ритм называется синусовым. Синдромом слабости синусового узла обозначают комплекс состояний, в основе которых лежит снижение способности синусового узла выполнять задачи доминированного водителя ритма или нарушения проведения импульса. Согласно классическому определению, синдром слабости синусового узла – это органическое необратимое поражение синусового узла и нижележащих центров автоматизма, приводящее к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3, 4]. Среди основных причин возникновения этого синдрома на первом месте находится ишемическая болезнь сердца. Понятие синдрома слабости синусового узла объединяет целый спектр аритмий,

включая синусовую брадикардию, отказ синусового узла, синоатриальную блокаду и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (фибрилляция и трепетание предсердий), сменяющиеся периодами брадикардии и/или асистолии. Эти пациенты могут иметь симптомы тахикардии, брадикардии или те и другие одновременно [5]. Основным способом лечения считается имплантация электрокардиостимулятора.

Клинический случай № 1

Пациент Б. 76 лет поступил в стационар с жалобами на слабость в правых конечностях, периодическую потерю речи, «спутанность в голове». Из анамнеза известно, что большой длительный время страдал гипертонической болезнью, не лечился. Около двух месяцев назад на фоне повышения артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. при повороте головы отметил потерю зрения на левый глаз, сопровождавшуюся слабостью и онемением в правой руке, нарушением речи. Лечился амбулаторно у невролога по месту жительства, пациенту была назначена антигипертензивная терапия. За неделю до поступления в стационар вышеописанные жалобы участились и стали более выраженными. На предоставленных пациентом снимках компьютерной томографии визуализировались признаки смешанной гидроцефалии.

При осмотре: общее состояние средней степени тяжести. Кожа и слизистые бледно-розового оттенка. АД 170/90 мм рт. ст., пульс 49 ударов в минуту. Неврологический статус: менингеальные симптомы отсутствуют. Глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Сглаженность правой носогубной складки, опущение правого уголка рта. Мягкое нёбо фонировано. Нёбный и глоточный рефлексы снижены. Движения языка по средней линии. Сила мышц рук и ног справа 4 балла,

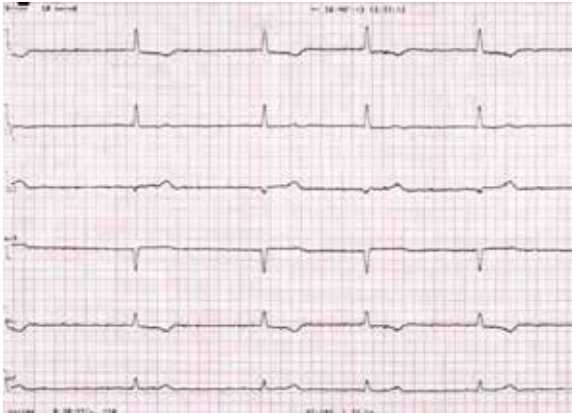


Рис. 1. ЭКГ пациента Б. до имплантации электрокардиостимулятора

слева 5 баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук симметричные ($D=S$), живые. Коленный рефлекс справа больше, чем слева ($D>S$). Ахилловы рефлексы отсутствуют. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы: хоботковый, кистевой аналог Россолимо справа. Пальценосовую пробу выполняет с мимопадением правой рукой, пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга – атаксия. Передвигается на сидячей коляске. Чувствительные нарушения отсутствуют. В общем анализе крови – без патологии. Биохимический анализ: общий холестерин 4,1 ммоль/л, общий белок 66 г/л, глюкоза 5,5 ммоль/л.

На ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) от 45 до 95 в минуту. Горизонтальное направление

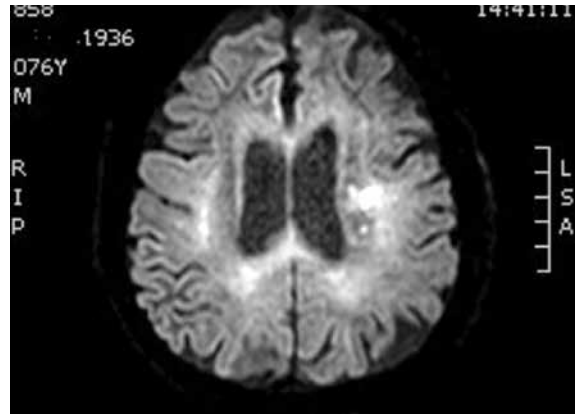


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Б. Картина «свежего» лакунарного инсульта в зоне подкорковых ядер слева

электрической оси сердца. Гипертрофия левого желудочка с выраженными изменениями миокарда (рис. 1).

При нахождении в стационаре произошло ухудшение состояния по типу транзиторной ишемической атаки: внезапно перестал отвечать на вопросы, был дезориентирован, при этом АД 130/80 мм рт. ст., пульс аритмичный, 50 в минуту; самостоятельный регресс симптоматики наступил в течение 5 минут. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: очаги острой ишемии в корковых отделах левой заднелобной области. Хроническая цереброваскулярная недостаточность с визуализацией лакунарного инсульта в зоне подкорковых ядер слева (рис. 2) и рубцово-атрофическими изменениями в левой затылочной области (рис. 3). Окклюзия левой внутренней сонной артерии. Снижение кровотока по передней мозговой артерии

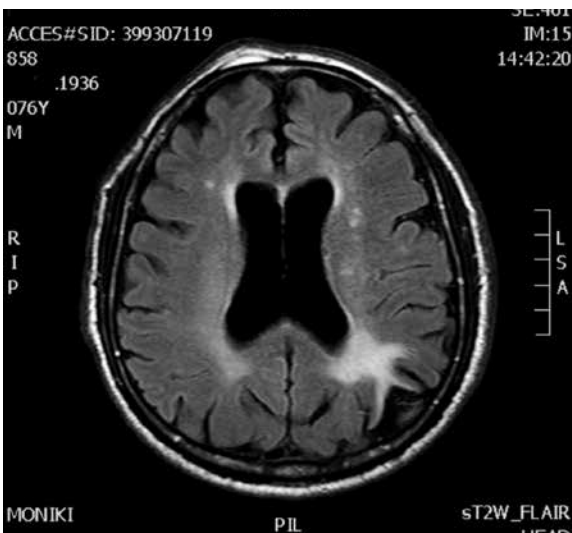


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Б. Картина последствий перенесенного ишемического инсульта левой затылочной области

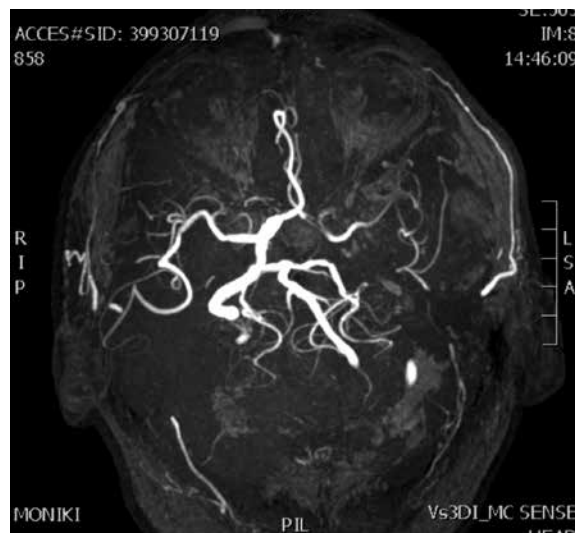


Рис. 4. МРТ-исследование сосудов головного мозга

Казакова Елена Константиновна – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 039 72 53.
 E-mail: elena_k201@bk.ru

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей; и.о. заведующего детским неврологическим отделением по разделу «Наука»¹

Мартаков Михаил Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения кардиохирургии¹

Ларьков Роман Николаевич – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии сосудов и ишемической болезни сердца¹

Пантелеева Маргарита Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения детской неврологии¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

и средней мозговой артерии слева (рис. 4). Экстренно проведено холтеровское мониторирование. Базовый ритм – фибрилляция предсердий брадисистолической формы с ЧСЖ 34 в минуту (в 4:36) до 102 в минуту (в 7:02). Средняя ЧСЖ за сутки составила 57 в минуту. Выявлены нарушения ритма: частые паузы ритма продолжительностью до 2702 мс, всего 250 за сутки. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий: атеросклероз. Окклюзия левой внутренней сонной артерии. Стеноз бифуркации левой общей сонной артерии 60%. Стеноз левой наружной сонной артерии 75–80%. Стеноз бифуркации правой общей сонной артерии 63%. Стеноз устья правой внутренней сонной артерии 39%. Окклюзия правой позвоночной артерии. При эхокардиографическом исследовании фракция выброса – 70%.

Пациент консультирован кардиохирургом, принято решение об имплантации электрокардиостимулятора TalosSR (Biotronik) в режиме VVI 50/45. Операция и послеоперационный период прошли гладко. В течение последующих полутора недель клиническая картина транзиторных ишемических атак не повторялась. В результате комплексного лечения при выписке состояние пациента характеризовалось как удовлетворительное, увеличилась сила в правых конечностях, чувство «дурноты» в голове прошло, пациент самостоятельно передвигается с опорой на трость в пределах палаты. Даны рекомендации относительно хирургического лечения левой наружной сонной артерии в условиях сосудистого отделения.

Клинический случай № 2

Пациентка М. 44 лет поступила в стационар с жалобами на онемение правой половины лица, переходящее онемение и неловкость правой руки, головокружение, шаткость при ходьбе. Из анамнеза известно: считает себя больной около девяти месяцев, когда проснулась со слабостью в правой руке, онемением правой половины тела, сильным головокружением. Лечилась амбулаторно у невролога с диагнозом «ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне». Последнее ухудшение наступило около двух недель назад, когда с периодичностью в два дня появились эпизоды головокружения и онемения правой руки, которые проходили в течение нескольких минут, что было расценено как повторные транзиторные ишемические атаки.

При осмотре: конституция нормостеническая. АД 110/80 мм рт. ст. Пульс 45 ударов в минуту. Неврологический статус: менингеальные симптомы отсутствуют. Глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицо симметричное. Фонация и глотание не нарушены. Движения языка по средней линии. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц обеих рук и ног сохранна (D=S,

5 баллов). Рефлексы с рук и ног живые, справа несколько больше, чем слева ($D \geq S$). Брюшные рефлексы сохранены. Патологические рефлексы отсутствуют. Координаторные пробы справа выполняет неуверенно. В позе Ромберга неустойчива. Походка – легкая атаксия. Правосторонняя гемигипестезия. Общий анализ крови – без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин 6,0 ммоль/л, общий белок 76 г/л, глюкоза 5,6 ммоль/л. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 30,6 с, международное нормализованное отношение 1,08, фибриноген плазмы 4,68 г/л. Тиреотропный гормон 2,54 мкЕд/мл. На ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 45–50 в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца.

По данным суточного мониторирования АД: артериальная гипертония не зарегистрирована.

Холтеровское мониторирование: базовый ритм – синусовый с ЧСС от 32 в минуту (в 23:57 – сон) до 93 в минуту (в 10:21). Средняя ЧСС за сутки составила 50 в минуту. Пауз ритма не зарегистрировано. Выявлены нарушения ритма – 1 желудочковая экстрасистола, 17 предсердных парасистол.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа не изменен. Диаметры артерий в пределах нормы. Ход сосудов не искривлен. Кровоток на уровне вторых порций позвоночных артерий не снижен. По подключичным артериям кровоток магистральный.

Пациентка консультирована кардиохирургом: ишемическая болезнь сердца. Нарушение ритма сердца: брадиформа синдрома слабости синусового узла, эквиваленты синдрома Морганьи – Адамса – Стокса. Недостаточность кровообращения IIА степени, рекомендована имплантация искусственного водителя ритма сердца.

Выполнена операция – имплантация электрокардиостимулятора Юниор в режиме ААI. Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение недели после операции эпизоды транзиторной ишемической атаки не повторялись, состояние улучшилось: походка стала устойчивой, онемение и головокружение прошли.

Обсуждение и заключение

Как видно из приведенного описания, до поступления в стационар оба пациента страдали кардиальной патологией. Пациентка М. 44 лет с церебральными нарушениями, вероятнее всего обусловленными снижением сердечного выброса, не имела артериальной гипертонии и изменений прецеребральных сосудов, а пациент Б. 76 лет, напротив, наряду с грубыми нарушениями сердечного ритма имел критические стенозы



прецеребральных сосудов и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Помимо вышеописанных случаев нами наблюдались еще 4 пациента, которым в кардиохирургическом отделении были проведены операции имплантации электрокардиостимулятора в остром периоде ишемического инсульта, при этом ни в одном случае в послеоперационном периоде не было

выявлено новой неврологической симптоматики, отмечено объективное и субъективное улучшение. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном соотношении риск/польза при выполнении операции имплантации электрокардиостимулятора у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, обусловленным синдромом слабости синусового узла. ©

Литература

1. Казакова ЕК, Котов АС, Мартаков МА. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на когнитивные функции в отдаленном послеоперационном периоде. Клиническая геронтология. 2014;20(7–8):3–5.
2. Гайтон А, Холл Дж. Медицинская физиология. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2008. 1296 с.
3. Емельянич ЕЮ, Анциферова ЕВ, Чернова АА, Кириллова ЕП, Никулина СЮ, Ива-

- ницкий ЭА. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей. Вестник аритмологии. 2010;(61):33–6.
4. Кушаковский МС. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ; 1992. 524 с.
5. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии

и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА); 2013. 596 с.

References

1. Kazakova EK, Kotov AS, Martakov MA. Vliyaniye implantatsii elektrokardiosstimulyatora na kognitivnyye funktsii v otdalennom posleoperatsionnom periode [The influence of implanted electric cardiac pacemaker on cognitive functions in long-term postoperative period]. Klinicheskaya gerontologiya. 2014;20(7–8):3–5 (in Russian).
2. Guyton AC, Hall JE. Meditsinskaya fiziologiya [Textbook of medical physiology]. Transl. from Engl. Moscow: Logosfera; 2008. 1296 p. (in Russian).
3. Emel'yanchik EYu, Antsiferova EV, Chernova AA, Kirillova EP, Nikulina SYu, Ivanitskiy EA. Diagnostika sindroma slabosti sinusovogo uzla u detey [Diagnostics of the sick sinus syndrome in pediatric patients]. Vestnik aritmologii. 2010;(61):33–6 (in Russian).
4. Kushakovskiy MS. Aritmii serdtsa. Rukovodstvo dlya vrachey [Heart arrhythmias. A guide for physicians]. Saint Petersburg: Gippokrat; 1992. 524 p. (in Russian).
5. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoy elektrofiziologii, aritmologii i kar-

diostimulyatsii po provedeniyu klinicheskikh elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoy ablyatsii i implantatsii antiaritmicheskikh ustroystv [Clinical recommendations of the All-Russian scientific society of specialists on clinical electrophysiology, arrhythmology and pacing on performance of clinical electrophysiological assessments, catheter ablation and implantation of anti-arrhythmic devices]. Moscow: All-Russian scientific society of specialists on clinical electrophysiology, arrhythmology and pacing (VNOA); 2013. 596 p. (in Russian).

Sick sinus syndrome in patients with acute cerebrovascular accidents

Kazakova E.K. • Kotov A.S. • Martakov M.A. • Lar'kov R.N. • Panteleeva M.V.

The article presents a clinical case of 2 patients with heart arrhythmias of the sick sinus syndrome type, who were implanted electric cardiac pacemakers in the acute period of cerebrovascular accidents. There were no cardiac complaints in the

clinical manifestation, however, a comprehensive assessment confirmed the diagnosis of sick sinus syndrome.

Key words: ischemic stroke, sick sinus syndrome, electric cardiac pacemaker.

Kazakova Elena Konstantinovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 039 72 53. E-mail: elena_k201@bk.ru

Kotov Aleksey Sergeevich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Pediatric Neurology¹

Martakov Mikhail Aleksandrovich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Cardiac Surgery¹

Lar'kov Roman Nikolaevich – PhD, Head of Department of Vascular and Ischemic Heart Disease Surgery¹

Panteleeva Margarita Vladimirovna – PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Neurology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Ишемический инсульт, вызванный менинговаскулярным сифилисом

Елисеев Ю.В.

Елисеев Юрий Вячеславович –
мл. науч. сотр. неврологического
отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина,
61/2–10, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 684 57 38.
E-mail: dreliseevru@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной на-
учно-исследовательский клинический
институт им. М.Ф. Владимирского»;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,
Российская Федерация

На долю лиц молодого возраста (до 45 лет) приходится 14% всех случаев ишемического инсульта. Одной из причин ишемического инсульта в молодом возрасте выступает изолированный церебральный артериит, обусловленный нейроинфекцией. Автор приводит клинический случай ишемического инсульта у молодого больного с нейросифилисом. Лабораторные данные подтвердили наличие

сифилиса, а ликворологическое обследование и клинические данные позволили установить диагноз менинговаскулярного сифилиса. Своевременная диагностика и лечение сифилитической инфекции позволяют избежать прогрессирования нейросифилиса, в том числе его паренхиматозных форм.

Ключевые слова: инсульт, нейросифилис, клиническое наблюдение.

Среди проявлений нейросифилиса наиболее известны поздние паренхиматозные формы – спинная сухотка и прогрессирующий паралич, в то время как ранние формы этой инфекции нередко не диагностируются, поскольку остаются неизвестны

специалистам [1, 2]. К таким формам относится инсульт при менинговаскулярном сифилисе, нередко возникающий у лиц молодого возраста.

В целом проблема ишемического инсульта у лиц молодого возраста – одна из актуальнейших в современной ангионеврологии. Это



обусловлено недостаточной изученностью и малым знакомством с ней неврологов, существенным отличием причин инсульта у молодых от таковых в старших возрастных группах, а также социально-экономическими факторами, сопряженными с работоспособным возрастом пациентов. В 15–40% случаев причина ишемического инсульта у молодых остается неустановленной [3, 4, 5].

Среди всех возрастных категорий на долю ишемического инсульта в молодом возрасте (до 45 лет) приходится от 5 до 14%. Основными причинами ишемического инсульта в молодом возрасте выступают диссекция экстра- и интракраниальных артерий (28%), кардиоэмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), более редкими – коагулопатии неуточненного генеза (6%), изолированный церебральный артериит (5%), митохондриальная цитопатия (1%), полицитемия (0,7%), болезнь мойя-мойя (0,4%). Доля артериальной гипертензии и атеросклероза незначительна и составляет 7 и 3% соответственно. В 25% случаев причина ишемического инсульта остается неустановленной. Число больных с инсультом в возрастной категории от 18 до 44 лет более чем вдвое превышает таковое при рассеянном склерозе [6, 7].

Одна из причин изолированного церебрального артериита – нейросифилис. В России ежегодная заболеваемость нейросифилисом сохраняется на уровне 0,3–0,5 на 100 тыс. населения. Морфологической основой нейросифилиса является специфический инфильтрат, окружающий церебральные и менингеальные сосуды. Хроническое течение болезни с периодами обострений и ремиссий характеризуется периодическим накоплением и разрешением околососудистого инфильтрата, что обуславливает ремитирующую симптоматику и значительно затрудняет диагностику нейросифилиса на основании характерных неврологических симптомов [8, 9]. Инсульт – одно из самых частых проявлений нейросифилиса и встречается у 23% больных в клинической картине менингovasкулярного сифилиса.

При менингovasкулярном сифилисе развивается эндартериит с периваскулярным отеком (артериит Гюбнера – поражение артерий крупного и среднего диаметра и артериит Ниссля – Альцгеймера – патология сосудов малого калибра), редко – аневризмы сосудов мозга. Сужение просвета сосудов предрасполагает к их тромбозам и окклюзиям, цереброваскулярной ишемии. Инсульт возникает в срок около 7 лет после

первичного инфицирования, при этом чаще страдает бассейн средней мозговой артерии, реже – вертебробазилярный бассейн. При инсульте, вызванном нейросифилисом, часты начальные явления подострого энцефалического продрома: головная боль, бессонница, головокружение или психическая патология (изменения личности, эмоциональная лабильность, снижение памяти) [1, 8, 9].

Приводим пример ишемического инсульта у молодого больного с нейросифилисом.

Больной С. 30 лет поступил в неврологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии» для дообследования и лечения. При поступлении больной не предъявлял жалоб из-за афатических нарушений. Со слов родственников установлено, что в июне 2013 г. впервые в жизни возник генерализованный эпилептический приступ. Позже (09.08.13) пациент был госпитализирован в тяжелом состоянии в реанимационное отделение после серии генерализованных эпилептических приступов. С 09.08.13 по 15.08.13 находился на лечении в стационаре с диагнозом «инфаркт мозга в области левой височной и затылочной долей (вероятнее всего, васкулит специфической этиологии)».

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 09.08.13 выявлены ранние признаки инсульта по ишемическому типу в левой затылочной доле (бассейн левой задней мозговой артерии) (не представлена). МРТ головного мозга от 15.08.13 показала наличие инфаркта в левой височной и затылочных долях. По сравнению с предыдущим исследованием (от 09.08.13) наблюдалось увеличение в размерах видимой зоны ишемии (рис. 1).

В соматическом статусе на момент осмотра клинически значимых изменений не выявлено. Артериальное давление 120 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 75 ударов в минуту. Аллергоanamнез отягощен: уртикарная сыпь при первом введении пенициллина в детском возрасте.

Неврологический статус: глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме. Форма и величина зрачков одинакова на обоих глазах (D=S), зрачки округлые. Фотореакции: прямая и содружественная (OD=OS), живые. Реакция при конвергенции и аккомодации сохранена. Акт конвергенции сохранен. Нистагма нет. Вкус сохранен. Функции мимических мышц – лицо симметричное. Слух: громкая речь – 14 м, шепотная речь – 7 м. Мягкое нёбо фонировано. Фонация и глотание не нарушены. Рефлекс с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранен. Подъем плеч и поворот головы не нарушены. Язык – по средней линии. Двигательные функции:

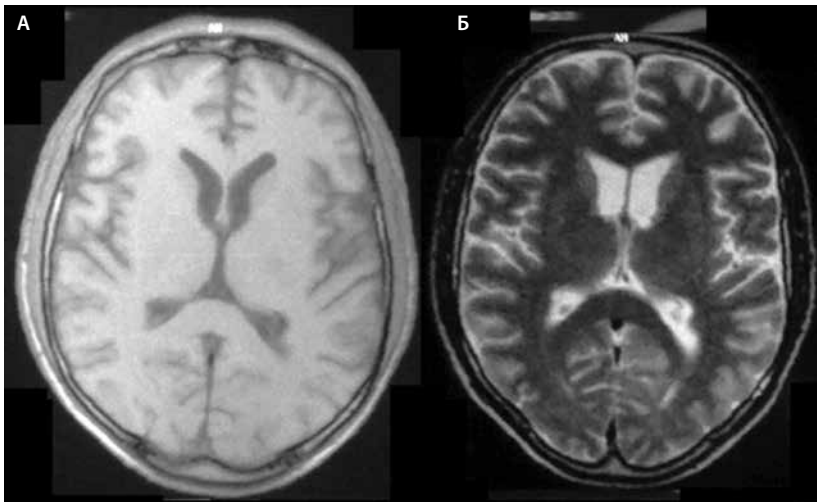


Рис. 1. МРТ больного С. от 15.08.13. **А** – T1-ВИ, аксиальный срез. Отмечается нарушение дифференциации серого и белого вещества в левых затылочной и височной долях. **Б** – T2-ВИ, аксиальный срез. Гиперинтенсивные участки корково-подкорковой локализации в медиальных и конвексимальных отделах левой затылочной доли

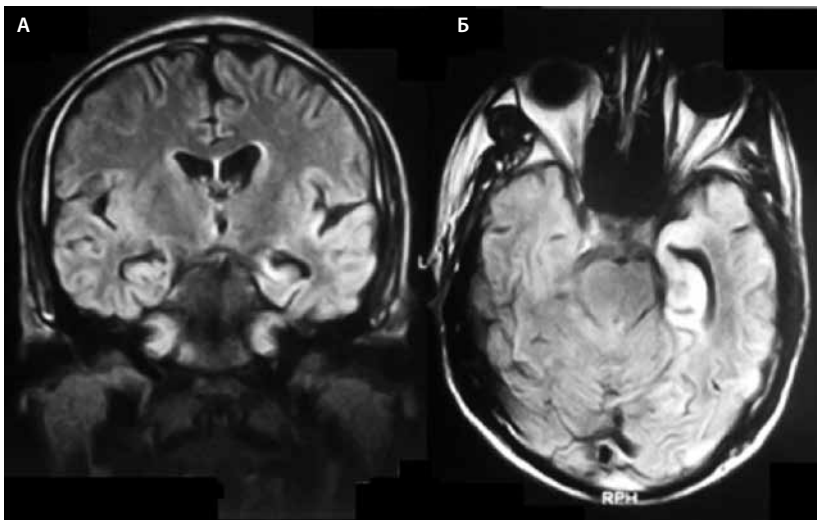


Рис. 2. МРТ больного С. от 04.10.13. **А** – FLAIR, коронарный срез. Видны расширение височного рога бокового желудочка и силвиевой борозды слева, изменение структуры гиппокампа, атрофия вещества левой височной доли. **Б** – FLAIR, аксиальный срез. Гиперинтенсивный сигнал от вещества левых височной и затылочной долей

объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц обеих рук и ног сохранна (D=S, 5 баллов). Тонус в конечностях физиологический. Атрофий, фасцикуляций, фибрилляций нет. Гиперкинезы не выявлены. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук равные (D=S), высокие. Коленные D=S, высокие. Ахилловы D=S, живые. Брюшные рефлексы сохранены. Патологические рефлексы отсутствуют. Координация движений: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную пробу слева выполняет с легким интенционным тремором.

Походка не изменена. Чувствительные нарушения отсутствуют. Вегетативная нервная система не изменена. Определяются элементы семантической и акустико-мнестической афазии.

Клинические анализы крови и мочи соответствовали норме. Биохимический и иммунологические анализы, коагулограмма не изменены. На электрокардиограмме: эктопический левопредсердный ритм, частота сердечных сокращений 50–67 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Косвенные признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Ликворологическое обследование: сахар – 2,8 ммоль/л, белок – 0,3 г/л, цитоз – 9 в 1 мкл. Иммуноферментный анализ – 3+, RW – 3519. Микрореакция 3+, титры 1:64, коэффициент позитивности – 12. Таким образом, лабораторные данные подтвердили наличие нейросифилиса.

Больной проконсультирован сифилидологом. С учетом реакции на введение пенициллина в детском возрасте пациенту было назначено лечение цефтриаксоном в дозе 2 г в сутки длительностью 2 недели. Консультация логопеда позволила уточнить характер афатических нарушений, расцененных как акустико-мнестическая (ближе к грубой степени тяжести), семантическая (ближе к средней степени тяжести) афазия.

После проведения первого курса антибактериальной терапии больной выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение с рекомендацией повторного ликворологического обследования через 6 месяцев. Консультирован эпилептологом: поскольку сохранялись периодические сложные парциальные приступы, назначена терапия леветирацетамом в дозе 1000 мг в сутки. По данным повторной МРТ головного мозга от 04.10.13 обнаруживаются массивный участок структурных кистозно-глиозных изменений в левых височной и затылочной долях, явления атрофии вещества мозга, изменения не исключают энцефалитический компонент патологического процесса (рис. 2). Продолжается амбулаторное наблюдение.

Описанный выше клинический пример проиллюстрировал самое частое проявление менингovasкулярного сифилиса – ишемический инсульт, манифестировавший в начальном периоде единичным, а затем серийными генерализованными эпилептическими приступами, афатическими нарушениями. Своевременная диагностика и лечение сифилиса позволили избежать развития осложненного нейросифилиса, в том числе его тяжелых форм. Особенностью данного наблюдения стало наличие у пациента отягощенного аллергоанамнеза (сыпь на введение пенициллина), что исключило наиболее



эффективный метод лечения – внутривенное введение пенициллина 20–24 млн ЕД в сутки в 2 приема в течение 2 недель – и потребовало назначения цефтриаксона, менее эффективного, но более безопасного для этого пациента препарата. Ранее мы наблюдали пациентов с поздними формами

нейросифилиса, у которых терапия цефтриаксоном не приводила к излечению, и только последующая инфузионная терапия пенициллином давала положительный результат. В этой связи подчеркнем необходимость последующего ликворологического контроля за такими больными. ☺

Литература

1. Елисеев ЮВ. Нейросифилис у лиц пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2012;18(11–12):66–70.
2. Елисеев ЮВ, Котов СВ, Котов АС. Спинальная сухотка. Клиническая геронтология. 2014;20(7–8):32–4.
3. Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Mattle HP, Nedeltchev K. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(10):1503–7.
4. Otero Palleiro MM, Barbagelata López C. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp*. 2007;207(4):158–65.
5. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, Beccia M. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol*. 2006;13(2):146–52.
6. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):4–8.
7. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors

- in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):154–9.
8. Новиков ЮА, Новгородова ТИ, Кидалов МБ, Чермошенцев АА, Филиппов СО, Орлова ЛИ. Особенности иммунного реагирования при нейросифилисе. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;(6):43–7.
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–203.

References

1. Eliseev YuV. Neyrosifilis u lits pozhilogo vozrasta [Neurosyphilis in elderly]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012;18(11–12):66–70 (in Russian).
2. Eliseev YuV, Kotov SV, Kotov AS. Spinnaya sukhotka [Syphilitic myelopathy]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2014;20(7–8):32–4 (in Russian).
3. Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Mattle HP, Nedeltchev K. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(10):1503–7.
4. Otero Palleiro MM, Barbagelata López C. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp*. 2007;207(4):158–65.
5. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, Beccia M. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol*. 2006;13(2):146–52.
6. Dobrynnina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ishemicheskiy insul't v molodom vozraste [Ischemic stroke in young age]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4–8 (in Russian).
7. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors

- in different age classes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):154–9.
8. Novikov YuA, Novgorodova TI, Kidalov MB, Chermoshentsev AA, Filippov SO, Orlova LI. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri neyrosifilise [Particular features of the immune response in case of neurosyphilis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;(6):43–7 (in Russian).
9. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–203.

An ischemic stroke caused by meningovascular syphilis

Eliseev Yu.V.

Fourteen percent of all ischemic strokes occur in young patients (< 45 years). One of the causes of ischemic stroke in young patients is the isolated cerebral arteritis related to a neuroinfection. The author describes a clinical case of ischemic stroke in a young patient with neurosyphilis. Diagnosis of syphilis was confirmed by laboratory

investigations; liquor tests and clinical data allowed to put a diagnosis of meningovascular syphilis. Timely diagnostics and treatment of syphilitic infection are helpful in avoiding progression of neurosyphilis, including its parenchymal forms.

Key words: stroke, neurosyphilis, clinical case.

Eliseev Yuriy Vyacheslavovich – Junior Research Fellow, Department of Neurology¹
✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 38.
E-mail: dreliseevru@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation