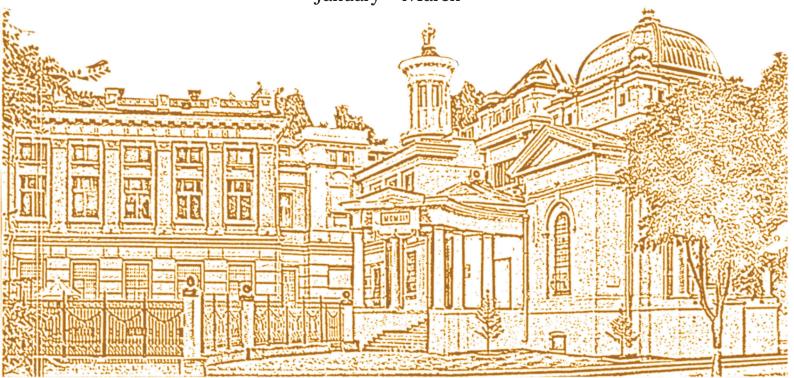
# Саратовский научно-медицинский ЭСУРН-АЛ

2017 ЯІом 13, № 1 Яриложение Январь— марш

### Saratov Journal of Medical Scientific Research

2017 Volume 13, № 1 Supplement January—March





### УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬГУРНОГО НАСЛЕДИЯ.
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

### Журнал включен

в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

#### Журнал представлен

в Российском индексе научного цитирования, Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO, Open J-Gate и др. (подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

### ISSN 1995-0039 (Print) ISSN 2076-2518 (Online)

Подписной индекс

в объединенном каталоге «Пресса России» — 41908

#### Адрес редакции:

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Тел.: (8452) 66-97-27 Факс: (8452) 51-15-34 E-mail: ssmj@list.ru Электронная версия журнала на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

Отпечатано в типографии ООО «Правильный вывод». Саратов, ул. Шелковичная, 186, тел. 60-07-07, www.vsepravilno.ru Подписано в печать 15.03.2017 г. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 11,07. Тираж 500 экз. Заказ

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2017

На обложке — фотография IV корпуса Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

### Саратовский наугно-медицинский ЭСУРНАЛ

2017. Том 13, № 1 Приложение Январь — март

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2017. Volume 13, № 1 Suppl. January—March

Главный редактор П.В. Глыбочко, академик РАН, В.М. Попков, д-р мед. наук

Зам. главного редактора Ю.В. Черненков, профессор

Ответственный секретарь О.А. Фомкина, канд. мед. наук

### Редакционный совет:

В. Абламуниц, PhD, MD (США, Нью-Хэвен),

Н.Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань),

Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов),

Н.Н. Боголепов, академик РАН (Россия, Москва),

Л.А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва),

Н.Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва),

Л.Л. Колесников, академик РАН (Россия, Москва),

Г.П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара),

Д.В. Крысько, PhD, MD (Бельгия, Гент),

С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва),

В.К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва),

Е.Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва),

В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва),

В.И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград),

А.А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва),

А.А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург),

А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)

#### Редакционная коллегия:

В.Б. Бородулин, профессор (Россия, Саратов),

В.И. Гриднев, д-р мед. наук (Россия, Саратов),

П.Я. Довгалевский, профессор (Россия, Саратов),

Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов),

В.Ф. Киричук, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Саратов),

А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов),

Т.В. Кочеткова, профессор (Россия, Саратов),

В.В. Кутырев, академик РАН (Россия, Саратов),

А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов),

Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов),

В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов), И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов),

М.Д. Прохоров, д-р физ-мат. наук (Россия, Саратов),

А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов),

И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов),

Е.В. Чернышкова, д-р социол. наук (Россия, Саратов),

Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов),

И.И. Шоломов, профессор (Россия, Саратов),

А.С. Эйберман, профессор (Россия, Саратов)

Заведующий отделом по выпуску журнала *А.Р. Киселев*, д-р мед. наук

Ответственный выпускающий редактор

Е.В. Феклистова

Компьютерная верстка, дизайн

А.В. Коваль

#### ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

### СОДЕРЖАНИЕ

### НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

КОЛОКОЛОВ О.В., РАЗООРСКАЯ В.В., ЮЗИНА Г.К. КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ ТРЕТЬЯКОВ: НЕКОТОРЫЕ СТРАНИЦЫ БИОГРАФИИ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)
<b>Ахмадеева Л. Р., Хох И. Р., Хуснитдинова С. Р., Тимирова А. Ф., Ахмадуллин Ф. Ф., Ахмадеева Э. Н.</b> СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
<b>Гольдина И. А., Маркова Е. В., Гольдин Б. Г., Княжева М. А., Гайдуль К. В.</b> ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА КУРКУМЫ ПРИ ЭТАНОЛИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЯХ ПОВЕДЕНИЯ
<b>Гончарова З. А., Рабаданова Е. А., Гельпей М. А.</b> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РОСТОВЕ-НА-ДОНУ
<b>Есауленко И. Э., Куташов В. А., Ульянова О. В.</b> НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА
<b>Калинин В. А., Повереннова И. Е., Якунина А. В., Бекетова Е. М.</b> ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР)
<b>Колесов В. Н., Лукина Е. В., Чехонацкий А. А.</b> СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КИСТОЗНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ
<b>Лесик О. О., Жаднов В. А.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОМЕТРИИ И СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 14
<b>Макаров Н. С.</b> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПТИКО-СПИНАЛЬНОЙ РАЗНОВИДНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И БОЛЕЗНИ ДЕВИКА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОНГОЛОИДНОЙ РАСЫ
<b>Назаренко Н.В., Ремнёв А.Г., Голяховский А.В.</b> ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА
Повереннова И. Е., Захаров А. В., Черникова В. В.         АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ,         ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ         МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ.       16
<b>Повереннова И. Е., Романова Т. В., Захаров А. В., Хивинцева Е. В.</b> РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
<b>Самсонов А. С., Куташов В. А.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАССИФИКАЦИОННО-ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
<b>Ситкали И.В., Колоколов О.В.</b> ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АКЦЕНТ НА ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

<b>Ульянова О.В., Куташов В.А.</b> К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА КЛЕЙНЕ–ЛЕВИНА
<b>Хаханова О.Н., Скороходов А.П., Куташов В.А., Ульянова О.В.</b> КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОЗ, ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА 18
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»19

### **CONTENTS**

### **NEUROLOGY**

Kolokolov O. V., Razdorskaya V. V., Yudina G. K.
KONSTANTIN NIKOLAEVITCH TRETIAKOV: SOME OF THE BIOGRAPHY PAGES (THE 125TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH)
Akhmadeeva L. R., Khokh I. R., Khusnitdinova S. R., Timirova A. F., Akhmadullin F. F., Akhmadeeva E. N. SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL COMPONENTS IN REHABILITATION MEDICINE
Goldina I. A., Markova E. V., Goldin B. G., Knyazheva M. A., Gaidul K. V.
THE TURMERIC PROTECTIVE PROPERTIES AT ETHANOL-INDUCED BEHAVIORAL DISORDERS
Goncharova Z.A., Rabadanova E.A., Gelpey M.A.  EPIDEMIOLOGY ANALYSIS OF PARKINSON'S DISEASE IN ROSTOV-ON-DON
Yesaulenko I. E., Kutashov V.A., Ulyanova O. V.  NEUROLOGICAL PRESENTATIONS OF A SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME
Kalinin V.A., Poverennova I. E., Yakunina A. V., Beketova E. M. INNOVATION IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF EPILEPSY (REVIEW)
Kolesov V. N., Lukina E. V., Chekhonatsky A. A.
THE MODERN VIEW OF THE EXAMINATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRACRANIAL CYSTIC FORMATIONS
Lesik O. O., Zhadnov V.A.
CORRELATION OF CARDIOINTERVALOMETRIC AND SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL PARAMETERS IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH EPILEPSY
Makarov N. S.
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OPTIC-SPINAL MULTIPLE SCLEROSIS VARIANT AND DEVIC'S DISEASE AMONG MONGOLOID RACE REPRESENTATIVES
Nazarenko N. V., Remnyov A. G., Golyakhovsky A. V.
ELECTRONEUROMYOGRAPHIC ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE LUMBAR SPINE DEPARTMENT
Poverennova I. E., Zakharov A. V., Chernikova V. V.
THE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND TOOL PARAMETERS, CHARACTERIZING A CARDIOMYOPATHY AT VARIOUS FORMS OF THE PROGRESSING MUSCULAR DYSTROPHIES 160
Poverennova I. E., Romanova T. V., Zakharov A. V., Khivintseva E. V.  EARLY DETECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS 164
Samsonov A. S., Kutashov V. A.
APPLYING OF CLASSIFICATION AND PREDICTIVE MODELING TO PREDICT INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR DEPRESSIVE DISORDERS
Sitkali I. V., Kolokolov O. V.
PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME: FOCUS ON THE INVOLVEMENT OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

Ilyanova O. V., Kutashov V.A.	
REVISITING OF ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSIS OF THE KLEINE-LEVIN SYNDROME	81
Khakhanova O. N., Skorokhodov A. P., Kutashov V.A., Ulyanova O.V.	
CARDIOEMBOLIC STROKE: RISK FACTORS, FORECAST, SECONDARY PREVENTION	87
REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH»	93

### НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.858:929Третьяков

### КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ ТРЕТЬЯКОВ: НЕКОТОРЫЕ СТРАНИЦЫ БИОГРАФИИ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

О.В. Колоколов — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС им. чл.-кор. АМН СССР К.Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук; В.В. Раздорская — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС им. чл.-кор. АМН СССР К.Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; Г.К. Юдина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии ФПК и ППС им. чл.-кор. АМН СССР К.Н. Третьякова, кандидат медицинских наук.

### KONSTANTIN NIKOLAEVITCH TRETIAKOV: SOME OF THE BIOGRAPHY PAGES (THE 125TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH)

O. V. Kolokolov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Associate Professor, Doctor of Medical Science; V. V. Razdorskaya — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry Health of Russia, Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; G.K. Yudina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry Health of Russia, Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 20.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Колоколов О.В., Раздорская В.В., Юдина Г.К. Константин Николаевич Третьяков: некоторые страницы биографии (к 125-летию со дня рождения). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13(1): 123–127.

На основе анализа материалов Государственного архива Саратовской области, Российской государственной библиотеки, Российской национальной библиотеки, библиотеки Саратовского медицинского университета, интернет-ресурсов представлены сведения о жизни, профессиональной деятельности и научном творчестве Константина Николаевича Третьякова — одного из родоначальников неврологических научных школ и неврологических служб в Сан-Пауло (Бразилия) и Саратове.

**Ключевые слова:** Константин Николаевич Третьяков, Пьер Мари, Антонио Карлос Пачеко е Сильва, Саратов, Сорбонна, Сан-Пауло, неврология, «нигерная теория», паркинсонизм.

Kolokolov OV, Razdorskaya VV, Yudina GK. Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff: some of the biography pages (the 125th anniversary of the birth). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13(1): 123–127.

Konstantin Tretiakov is one of the founders of Neurological science schools in Sao Paulo (Brazil) and in Saratov. Carrying out the analysis of the materials of the State archive of Saratov, the Russian State Library, the Russian National Library, the library of Saratov Medical University, Internet resources. The information about the K.N. Tretiakov's life, career and scientific work Tretiakov is presented.

Key words: Konstantin Nikolaevitch Tretiakov, Pierre Marie, Antonio Carlos Pacheco e Silva, Neurology, «substantia nigra» theory, Parkinsonism.

В 2012 г. исполнилось 100 лет со дня открытия кафедры нервных и душевных болезней в Императорском Николаевском Саратовском университете. У истоков кафедры стояли известные в России ученые: профессора Аристарх Михайлович Левковский (1865—1922) и Николай Евграфович Осокин (1877—1949)

Значительную роль в формировании саратовской неврологической научной школы сыграл профессор Константин Николаевич Третьяков (1892-1956), занимавший должность заведующего кафедрой нервных

болезней и директора клиники нервных болезней на протяжении 25 лет (1931–1956).

Биографические сведения о всемирно известном ученом, члене-корреспонденте АМН СССР, члене правления Всесоюзного общества неврологов и психиатров, а также научных психоневрологических обществ Парижа, Вены, Турина и Сан-Пауло, наиболее полно изложены в монографии «К. Н. Третьяков», подготовленной и опубликованной в Саратове в 1978 г. учениками Константина Николаевича — Марией Дмитриевной Поповьян и Виктором Владимировичем Молчановым, изучившими документальные материалы, полученные из Государственного архива Иркутской области, Ленинградского государственно-

Ответственный автор — Колоколов Олег Владимирович

Тел.: +79053806230. E-mail: kolokolov@inbox.ru



Член-корреспондент АМН СССР Константин Николаевич Третьяков

го исторического архива, архива Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, архива Саратовского медицинского института и из других источников [1].

Анализ научного наследия К.Н. Третьякова — автора «нигерной теории» паркинсонизма — детально проведен в работах И.А. Нуштаева и Т.Л. Нуштаевой (2003), А. J. Lees и соавт. (2008), В.В. Юдиной и соавт. (2009) [2—4].

Действительно, всемирное признание Константин Николаевич получил именно благодаря защите диссертации на тему: «Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson» («Патологическая анатомия черной субстанции Зоммеринга с некоторыми дискуссионными вопросами патогенеза нарушения мышечного тонуса при болезни Паркинсона»). Это подтверждают многочисленные статьи, опубликованные в ведущих медицинских журналах учеными из Бразилии, Великобритании, Германии, Испании, Канады, Нидерландов, США, Финляндии, Франции, Японии и других стран.

Но очевидно, что круг научных интересов К.Н. Третьякова — выпускника медицинского факультета Парижского университета Сорбонна, носителя знаний неврологической научной школы, основанной Жан-Мартеном Шарко (Jean-Martin Charcot), — был значительно шире только темы паркинсонизма. Свидетельство тому — документы, сохранившиеся в личном деле Константина Николаевича в архиве Саратовского государственного медицинского университета. Списки научных работ, из которых 38 опубли-

кованы на иностранных языках, указывают на то, что научные приоритеты К.Н. Третьякова изменялись в зависимости от интересов его коллег и потребностей практического здравоохранения тех стран и городов, в которых он жил и работал.

Среди архивных документов представлена автобиография К. Н. Третьякова. Текст документа публикуется впервые, в нем сохранены авторские орфография и пунктуация:

#### Автобиография

На профессора, зав. кафедрой Нервных болезней С. М.  $\mathit{U}.^1$ 

Третьякова К. Н.

Родился 26/XII 1892 г. в г. Ново-Маргелане (Фергана), в семье врача. Отец — русский, доктор медицины Военно-Медицинской Академии, служил военным врачом в Фергане, а с 1898 г. — в г. Иркутске. Будучи прогрессивно настроен, он оставил военную службу в 1912 г. и занимался врачебной деятельностью в городе до Октябрьской Революции, а после Революции читал медицинский курс при новом Иркутском Университете. Умер в 1919 г. Мать была педагогом прогрессивного типа, подвергалась высылке из Иркутской губернии и трем административно-политическим репрессиям со стороны царского правительства, организовала бесплатную школу для рабочей детворы г. Иркутска известную под названием: «Иркутская детская площадка», которой руководила свыше 10-ти лет. Умерла в 1917 г. Сестра, 18 лет, умерла в 1920 г. Брат Николай был убит в стычке с корниловцами, будучи в рядах Красной Армии (по устным сведениям). Других родственников не имею ни в С. С. С. Р. ни за рубежом.

Получил среднее образование в Иркутской губернской гимназии, по окончании которой в 1911 г., выехал во Францию (г. Париж) для получения медицинского образования. Причиной моего отъезда за границу была высылка брата из университетских городов России без права поступления в В. У. З. за участия в студенческих беспорядках в г. Петербурге. Вместе с братом уехал и я. В Париже жил с 1911 г. по 1923 г. Учился на Медицинском факультете Парижского Университета с 1911 по 1916 г. Затем занимался научной и преподавательской работой при Кафедре Нервных болезней того же факультета в качестве ассистента и зав. лабораторией мозга. С 1917 г. жил на свой медицинский заработок. В общественно-политической жизни участия не принимал. В 1923 г. был приглашен в Центральную психо-неврологическую больницу Штата Сан-Пауло в Бразилию для организации научно-исследовательской работы в этом крупном Психо-неврологическом учреждении Южной Америки, где закончил работу в 1926 г. Затем получил приглашение на научно-преподавательскую работу на кафедре психиатрии проф. А. Майера в пользующейся мировой известностью Johns Hopkins Hospital (С. Ш. А. г. Балтимора), куда направился через Европу. Однако, прибыв во Францию и ближе ознакомившись с положением С. С. С. Р. был увлечен успехами Социалистического Строительства и приехал в Ленинград, получив утверждение в правах Гражданина Советского Союза. В Ленинграде был взят на учет II<sup>ой</sup> очереди Р. К. К. А. Прежде, в царской армии, в Красной Армии и в белых армиях не служил. В империалистической войне участия не принимал, так как лица моей категории, находившиеся за границей и имевшие отсрочку по образованию, состояли только на учете, но не были мобилизованы. В Ленинграде работал в различных психо-неврологических учреждениях, имея основное место службы невропатолога в Мечниковской больнице. Включался в общественную работу по месту службы и был вовлечен в работу Выборгского РайСовета в 1930–31 г. Женился в 1927 г на Ляцкой Белле Исааковне. Жена служила лаборантом во II-ой Психиатрической больнице г. Ленинграда. Родители жены умерли, отец был служащим, (фармацевтом). Брат жены служащий юрист-консультом в Володарском РайСовете в Ленинграде. — В 1931 г., по конкурсу, я занял должность профессора, зав. кафедрой Нервных болезней Саратовского Медиц. Ин-та, которую занимаю по настоящее время. За это время клинику нервных болезней нам удалось увеличить от 44 до 85 коек, вырастить в ней крепкие научно-преподавательские кадры (из них 6 кандидатов медицинских наук, 2 доцента. Доцент В.А. Ершов переведен в преподавательские кадры Ленинградской военно-медицинской академии). Кафедра выпустила около 100 научных трудов. Её работа была отмечена переходящим Красным Знаменем С. М. И.

Систематически вел общественную работу в качестве члена М. К.² и председателя Производственного Совещания С. М. И., председателя Сарат. Общества Невропатологов и Психиатров, члена ВАРНИТСО³, вовлеченного в секцию здравоохранения Сарат. Горсовета и т.п.

Всякую связь с заграницей прекратил с момента приезда в С. С. С. Р. — В политических партиях и организациях никогда не состоял. — Судебным или другим взысканиям не подвергался. — За время моей научно-исследовательской работы написал свыше 66-ти научных трудов. Имею звание профессора, степень доктора медицинских наук за диссертацию, которую защитил в 1919 г. и научно-преподавательский и специальный неврологический стаж с 1916 года. Являюсь членом научных и Психо-Неврологических обществ С. С. С. Р., а также Парижа, Вены, Турина и Сан-Пауло.

Завед. кафедрой нервных болезней С. М. И., доктор мед. наук, профессор К.Н. Третьяков 29/XII 40 г.

Примечания.

<sup>1</sup> С. М. И. — Саратовский медицинский институт.

<sup>2</sup> М. К. — местный комитет (местком).

<sup>3</sup> ВАРНИТСО — Всесоюзная ассоциация работников науки и техники для содействия социалистическому строительству в СССР, добровольная общественная организация, существовавшая в СССР с 1928 по 1939 г. Ее задачей было активное участие в изучении и разработке планов хозяйственного и культурного строительства, подготовке научных кадров, организации научно-исследовательской работы, привлечении ученых к работе на производстве, чтении ими лекций и докладов на предприятиях, поддержании связей с научно-техническими обществами в СССР и за границей (БСЭ. М., 1969–1978).

Жизненный путь К.Н. Третьякова составляют несколько периодов:

1892—1898 — раннее детство, Ново-Маргелан (Фергана), Российская империя.

1998—1911 — детство, обучение в Иркутской губернской гимназии, Иркутск, Российская империя.

1911—1916 — обучение на Медицинском факультете Парижского университета, Париж, Франция.

1916—1923 — работа в должности ассистента и заведующего лабораторией мозга при кафедре нерв-

AB TO BNO F PA DUS.

AB TO BNO

Отрывок из автобиографии К. Н. Третьякова

ных болезней медицинского факультета Парижского университета, Париж, Франция.

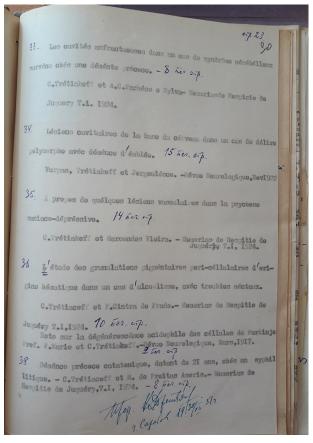
1923—1926 — работа руководителем отделения невропатологии и заведующим научно-исследовательской деятельностью в Центральной психоневрологической больнице штата Сан-Пауло, Бразилия.

1926–1931 — работа в должности невропатолога в Мечниковской больнице, Ленинград, СССР.

1931–1956 — работа в должности заведующего кафедрой неврологии Саратовского медицинского института, Саратов, СССР.

Несомненный интерес вызывают научные работы, написанные К.Н. Третьяковым во время пребывания за рубежом (1911-1926). Общеизвестна лишь его диссертация «Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson», выполненная в Сорбонне под руководством Пьера Мари (Pierre Marie), который, безусловно, оказал существенное влияние на формирование круга научных интересов Константина Николаевича. Пьер Мари (один из непосредственных учеников Жан-Мартена Шарко) известен как ученый, защитивший диссертацию по теме о базедовой болезни, внесший значительный вклад в развитие нейроэндокринологии, впервые в мире описавший наследственную моторно-сенсорную невропатию (болезнь Charcot — Marie — Tooth), некоторые наследственные атаксии (болезнь Pierre Marie и Marie — Foix — Alajouanine), анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Marie — Strumpell — Бехтерева) и другие заболевания.

О тесном творческом научном сотрудничестве Пьера Мари и К.Н. Третьякова свидетельствуют, как



Фрагмент списка трудов, опубликованных К.Н. Третьяковым на иностранных языках, с автографом автора

минимум, шесть работ, совместно подготовленных к изданию, которые посвящены летаргическому энцефалиту, хорее, мозжечковой атаксии, микседеме, синдрому Сильвиева водопровода.

Однако труды Константина Николаевича, написанные им во время пребывания во Франции и, затем, в Бразилии, более известны за рубежом, нежели в РФ, поскольку они были написаны на французском и не переведены на русский язык.

Малоизвестными в РФ сегодня остаются подробности пребывания ученого в Бразилии (1923-1926). Нам удалось обнаружить две публикации [5, 6], авторы которых отражают этот период жизни и деятельности ученого.

В начале XX столетия в одном из самых крупных в мире медицинских учреждений для душевнобольных -Hospicio de Juquery, основанном в 1896 г., расположенном в предместье Сан-Паулу (Бразилия), правительством этого штата было решено создать благоприятные условия для лечения больных и работы сотрудников, включая современную патологоанатомическую лабораторию, оснащенную в лучших традициях психоневрологических учреждений Европы и Америки. Широчайший спектр психических и неврологических заболеваний в сочетании с тяжелой соматической патологией у нескольких тысяч больных открывал колоссальное поле деятельности для изучения редких и атипичных форм заболеваний нервной системы. В 1921 г. молодой психиатр Антонио Карлос Пачеко е Сильва (Antonio Carlos Pacheco e Silva), будущий руководитель Hospicio de Juguery, был направлен в клинику Salpetriere для изучения невропатологии, где познакомился с заведующим лабораторией мозга К.Н. Третьяковым, который впоследствии принял его приглашение работать в открывающемся в этой больнице отделении невропатологии.

Прибыв в 1923 г. в Бразилию, К.Н. Третьяков стал первым руководителем отделения невропатологии и возглавил научно-исследовательскую деятельность в Hospicio de Juquery. Работая здесь на протяжении трех лет до 1926 г., Константин Николаевич занимался изучением нейроинфекций (нейросифилис, нейроцистицеркоз), эпилепсии, деменции, алкоголизма, паркинсонизма, бокового амиотрофического склероза, мозжечковых атаксий, мышечных дистрофий, неврологических проявлений у больных с психическими расстройствами и других патологий.За эти годы в патологоанатомической лаборатории было произведено около 250 вскрытий с подробным описанием морфологических изменений при различных заболеваниях нервной системы.

К. Н. Третьяков совместно с бразильскими коллегами организовал издание нового журнала «Memories of the Juquery Hospital for Mental Diseases», первый том которого был напечатан в 1924 г. Журнал выходил раз в год на двух языках — португальском и французском, в более поздние годы — под названием «Memoirs de l'Hospice de Juquery». Известно, что сохранились первые четыре тома журнала за 1924—1927 гг. Вклад К. Н. Третьякова в подготовку первых томов стал определяющим: он был автором или соавтором большинства статей.

Согласно сведениям о публикациях того времени, основными направлениями научных исследований К. Н. Третьякова в Бразилии были следующие:

- · изучение патологии головного мозга у больных с деменцией [7, 8];
- · изучение клинических и патоморфологических особенностей нейроинфекций (нейросифилис, нейроцистицеркоз) [9, 10];
- · изучение этиологии и патогенеза маниакально-депрессивного психоза [11];
- · изучение двигательных и психомоторных нарушений при паркинсонизме и дистонии [12];
- · изучение атипичных вариантов бокового амиотрофического склероза [13];
- · изучение психических расстройств у больных, страдающих алкоголизмом [14];
- · изучение основных форм стволового синдрома [15];
- · изучение мозжечкового синдрома в сочетании с ранней деменцией [16];
- · изучение психических расстройств при мышечной дистрофии [17].

В 1926 г. К.Н. Третьяков получил приглашение от Адольфа Майера (Adolf Meyer) заняться научно-преподавательской работой на кафедре психиатрии во всемирно известном Johns Hopkins Hospital в г. Балтиморе (США), куда направился через Европу. Но затем обстоятельства сложились иначе, и Константин Николаевич вернулся в Россию, где он отсутствовал много лет. Но это была уже другая страна — Советский Союз. И это была уже другая страница биографии выдающегося ученого...

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в статье описания объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского) нет. Фотографии и текст автобиографии К. Н. Третьякова публикуются впервые.

**Авторский вклад:** написание статьи — О.В. Колоколов, В.В. Раздорская, Г.К. Юдина; утверждение рукописи — О.В. Колоколов.

Авторы выражают **благодарность** заведующей архивом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Наринэ Юрьевне Карагадян и Анастасии Витальевне Ивановой за помощь в работе с архивными документами и фотографиями; Татьяне Олеговне Колоколовой за помощь в подготовке текста и переводе его на английский язык.

### References (Литература)

- 1. Popov'jan MD, Molchanov VV. K.N. Tret'jakov. Saratov: Sarat. med. in-t, 1978; 48 р. Russian (Поповьян М.Д., Молчанов В.В. К. Н. Третьяков. Саратов: Сарат. мед. ин-т, 1978; 48 с.).
- 2. Nushtaev IA, Nushtaeva TL. Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff (1892-1956). The Neurological Journal 2003; 8 (3): 51–53. Russian (Нуштаев И.А., Нуштаева Т.Л. Константин Николаевич Третьяков (1892–1956). Неврологический журнал 2003; 8 (3): 51–53).
- 3. Lees AJ, Selikhova MV, Aristova RA, Gusev EI. Investigation of the substantia nigra of Soemerring and Konstantin Nikolayevich Tretiakoff. Ann Clin Exp Neurol 2009; 3 (4): 50–53. Russian (Лис А., Селихова М.В., Аристова Р.А. и Гусев Е.И. Исследование черной субстанции Зоммеринга и Константин Николаевич Третьяков. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2009; 3 (4): 50–53).
- 4. Yudina VV, Makarov NS, Yudina GK, et al. Ninetieth anniversary of Parkinson's Disease «substantia nigra» theory. Saratov J Med Sci Res 2009; 5 (2): 279–282. Russian (Юдина В.В., Макаров Н.С., Юдина Г.К. и др. 90 лет нигерной теории паркинсонизма. Саратовский медицинский журнал 2009; 5 (2): 279–282).
- 5. Andrade LA, Selikhova M, Lees AJ. Konstantin N. Tretiakoff in Brazil: a historical perspective and discussion of his contribution to brazilian neuroscience. Arq Neuropsiquiatr 2009; 67 (2A): 322–327
- 6. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. Mov Disord 2008; 23 (6): 777–783.

- 7. Tretiakoff C. Les "plaques cyto-graisseuses" dans les maladies mentales diverses et l'origine de ces plaques. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 181–199.
- 8. Laignel-Lavastine MM, Tretiakoff C, Jorgoulesco N. Lesions du corps strie plaques "cyto-graisseuses" et alterations vasculaires dans trios cas de demence precoce hebefrenocatatonique. L'Encephale Fevrier 1922. Revue Neurologique Nov 1921.
- 9. Tretiakoff C, Pacheco e Silva AC. Contribution a l'etude de la cysticercose cerebrale et en particulier des lesions cerebrales toxiques a distance dans cette affection. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 219–244.
- 10. Tretiakoff C, Amorim M de F. Demence precoce catatonique, datant de 21 ans, chez un syphilitique. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 331–337.
- 11. Tretiakoff C, Marcondes Vieira F. A propos de quelques lesions vasculaires dans la psychose maniaco-depressive. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 245–258.
- 12. Tretiakoff C, Pacheco e Silva AC. Contribution a l'etude des troubles moteurs et 'psychomoteurs' dans certaines forms d'hypertonie musculaire, particulierement chez les parkinsoniens. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 283–314.
- 13. Tretiakoff C, Amorim M de F. Un cas de sclerose laterale amyotrophique pseudo-polynevritigue, observee chez une alienee, atteinte de tuberculose intestinale. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 259–266.
- 14. Tretiakoff C, Cintra do Prado F. Etude des granulations pigmentaires peri-cellulaires d'origine hematique dans un cas d'alcoolisme avec troubles mentaux. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 267–276.
- 15. Tretiakoff C, Pacheco e Silva AC. Une forme particuliere du syndrome pedonculaire alterne. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 277–282.
- 16. Trétiakoff C, Pacheco e Silva AC. 'Cavites anfractueuses' dans un cas de syndrome cerebelleux, survenu chez une demente precoce. Mem Hosp Juquery (Sao Paulo, Brazil) 1924; 1: 315–321.
- 17. Tretiakoff C, Pacheco e Silva AC. Troubles mentaux dans deux cas de myopathie primitive. Mem Hosp Juquery (Sro Paulo, Brazil) 1924; 1: 325–330.

УДК 616.831-005.1-036.838:616.89-07

Оригинальная статья

### СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

П.Р. Ахмадеева — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, профессор, доктор медицинских наук; И.Р. Хох — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», заведующий кафедрой психологического сопровождения и клинической психологии, доцент, 
кандидат психологических наук; С.Р. Хуснитдинова — клиника ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, психолог отделения медицинской реабилитации; А.Ф. Тимирова — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, кафедроневрологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, аспирант; Ф.Ф. Ахмадуллин — ЧОУ «Межотраслевой институт», преподаватель кафедры «Горнорудная промышленность и охрана недр»; Э. Н. Ахмадеева — ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной педиатрии, профессор, доктор медицинских наук.

#### SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL COMPONENTS IN REHABILITATION MEDICINE

L.R. Akhmadeeva — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Professor, Doctor of Medical Sciences; I.R. Khokh — Bashkir State University, Head of the Department of Clinical Psychology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; S. R. Khusnitdinova — University Hospital of Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Rehabilitation Medicine, Psychologist; A.F. Timirova — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology, Neurosurgery and medical genetics, Postgraduate student; F.F. Akhmadullin — Interdisciplinary Institute, Department of Metal Mining Industry and Protection of Mineral Resources, Trainer; E.N. Akhmadeeva — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Healthcare-Associated Pediatrics, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Ахмадеева Л.Р., Хох И.Р., Хуснитдинова С. Р., Тимирова А.Ф., Ахмадуллин Ф.Ф., Ахмадеева Э.Н. Социальная и психологическая составляющие в медицинской реабилитации. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 127–131.

*Цель*: анализ текущего состояния и оценка эффективности реабилитационных мероприятий для пациентов с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта в условиях специ-

ализированного стационарного отделения. *Материал и методы*. Анализировали данные состояния пациентов с двигательным дефицитом, перенесших церебральный инсульт, в условиях реабилитационного отделения с ноября 2016 по март 2017 г. *Результаты*. За исследуемый период оценена результативность реабилитационного отделения для пациентов в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта. Выявлены улучшения в когнитивных функциях у таких пациентов и наличие у них высокого потенциала дефицитарности самооценки социальной значимости болезни и состояния (тревоги и депрессии) на момент нахождения в стационарном реабилитационном отделении. *Заключение*. Представленные данные свидетельствуют о необходимости учета особенностей пациентов в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта при разработке реабилитационных мероприятий в рамках стационарного отделения.

Ключевые слова: церебральный инсульт, социальные и психологические компоненты, реабилитационные мероприятия.

Akhmadeeva LR, Khokh IR, Khusnitdinova SR, Timirova AF, Akhmadullin FF, Akhmadeeva EN. Social and psychological components in rehabilitation medicine. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 127–131.

Aim: analysis of the current status and evaluation of the effectiveness of rehabilitation measures for patients with impaired motor function in the early recovery period of cerebral stroke in the conditions of a specialized inpatient department. Material and methods. The data of the state of patients with motor deficit after a cerebral stroke were analyzed in the rehabilitation department from November 2016 to March 2017. Results. During the study period, the effectiveness of the rehabilitation department for patients in the early recovery period of cerebral stroke was assessed. Improvements in cognitive functions were detected in these patients, and these patients also have a high potential for self-esteem of the social significance of the disease and the condition (anxiety and depression) at the time of being in the inpatient rehabilitation department. Conclusion. The presented data testify to the need to take into account the characteristics of patients in the early recovery period of cerebral stroke in the development of rehabilitation activities within the inpatient department.

Key words: cerebral stroke, social and psychological components, rehabilitation measures.

Введение. Социальные аспекты медицинской реабилитации подразумевают комплекс различных средств, направленных на восстановление больного. Психологические составляющие медицинской реабилитации включают комплекс мероприятий, выявляющих состояние пациента и способы его коррекции, а также формирующих его отношение к лечению. Одним из важных психологических компонентов реабилитации является создание условий для психологической адаптации больного в связи с изменившейся по причине болезни жизненной ситуации. В реабилитационных мероприятиях, проводимых для пациентов с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта, важно учитывать как социальные, так и психологические факторы.

Нарушения высших психических функций (ВПФ) и эмоционально-волевой сферы у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения приобретают все большую актуальность. Наиболее тяжелыми в социальном и медицинском аспекте последствиями инсульта являются двигательные дефекты, однако в некоторых ситуациях не менее важными становятся психологические, познавательные и социальные проблемы [1-4]. В ряде случаев даже при легком неврологическом дефиците не удается добиться максимального эффекта реабилитационных мероприятий, достичь желаемого уровня независимости пациентов в повседневной активности и профессиональной трудовой деятельности. Следует признать, что когнитивные нарушения оказывают значительное влияние на качество жизни как самих пациентов, так и их родственников и затрудняют проведение реабилитационных мероприятий [5-8].

*Цель*: анализ текущего состояния и оценка эффективности реабилитационных мероприятий для пациентов с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта в условиях специализированного стационарного отделения.

Материал и методы. На базе ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21 г. Уфы» проведе-

Ответственный автор — Хуснитдинова Сабина Раисовна Тел.: +79174678450

E-mail: sabina\_forever94@mail.ru

но исследование 44 пациентов в возрасте от 35 до 81 лет в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта, которые находились на стационарном лечении в отделении медицинской реабилитации с октября 2016 по март 2017 г.

Среднее пребывание пациента в отделении медицинской реабилитации составило 16,89 дня (среднеквадратическое отклонение 6,5 дня) с большим размахом длительности лечения: от 6 до 65 дней. Мероприятия по физической реабилитации включали индивидуальные и групповые занятия с методистами лечебной физкультуры и классическую программу стационарного лечения с симптоматической терапией, физиотерапевтическими процедурами и медикаментозной вторичной профилактикой инсультов.

В качестве методик для данного исследования использовали скрининг-тест на когнитивные функции (тест MMSE); психологические тесты: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник Сердюка для изучения самооценки социальной значимости болезни, шкалу безнадежности Бека. Применяемые в нашей работе методы и методики верифицированы, шкалы апробированы, адаптированы на отечественной выборке, что свидетельствует о достоверности полученных нами результатов.

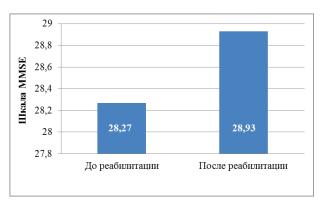
Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica for Windows. Оценивали средние значения (М), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (s), коэффициенты корреляции (г), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t) и достоверность статистических показателей (р). Объем выборки рассчитан как достаточный для данного анализа.

**Результаты.** В течение пяти месяцев работы отделения клинической реабилитации мы оценили результативность реабилитационных мероприятии в раннем восстановительном периоде церебральных инсультов. Установлены улучшения когнитивных функций в среднем на 1 балл по шкале MMSE (рисунок).

Выявлены позитивные изменения самооценки социальной значимости болезни для пациентов по опроснику Сердюка (табл. 1).

Ограничения и сниженные когнитивные оценки качества жизни, выделенные автором психодиагно-

NEUROLOGY 129



Распределение значений по шкале MMSE в процессе реабилитации

стической методики, стали анализироваться пациентами после реабилитации как преодолимые, изменяющиеся, при этом в сторону восстановления и позитивной стабилизации. Наиболее значимая динамика оценок регистрировалась по пункту «Ограничение свободного времени», что можно рассматривать как негативное восприятие медицинских процедур и манипуляций по сравнению с реабилитационными мероприятиями.

Максимальные результаты по психологическим тестам выявлены по госпитальной шкале тревоги и депрессии: из опрошенных пациентов до прохождения реабилитации в стационарном отделении медицинской реабилитации имели тревожное состояние 25%, или 11 человек (М=4,75); имели депрессивное состояние 43%, или 19 человек (М=6,11). После прохождения реабилитационных мероприятий

пациентами в раннем восстановительном периоде церебральных инсультов улучшились показатели их психического состояния. Число пациентов, имеющих тревожное состояние, сократилось до 4 человек, или до 9% (М=3,30, p=0,0007), а имеющих депрессивное состояние уменьшилось до 2 человек, или до 4% (М=3,60, p=0,000008) из всех опрошенных (44 человека) за период данного исследования (табл. 2).

Следовательно, улучшение результативности по госпитальной шкале тревоги и депрессии в среднем на 2 балла (см. табл. 2).

Тревожное и депрессивное состояния человека имеют высокий потенциал дефицитарности как в эмоциональной, двигательной, так и в когнитивной сфере, что, в свою очередь, формирует негативное самоотношение, низкую самооценку, которые не способствуют продуктивному альянсу между врачом и пациентом. Изменение указанных состояний есть психологический фундамент для поиска и раскрытия личностных ресурсов больного, имеющего данную нозологию.

По шкале безнадежности Бека из 44 опрошенных до реабилитационных мероприятий высокие показатели были выявлены у 9 человек, или у 20,4% (М=33,88), после реабилитационных мероприятий высокие показатели были у 7 человек, или у 15,9% (М=31,87) (табл. 3).

Несмотря на то что снижение количества пациентов в постинсультной практике медицинской реабилитации, имеющих оценку безнадежности будущего, незначительно, сам факт изменения этого интегрального показателя, который запускает механизм формирования депрессивного состояния вплоть до суицидальных мыслей, уже показывает качественно

Распределение значений по опроснику Сердюка

Таблица 1

No =/=	Chana sawani wara marwas	Среднее значение по опроснику Сердюка		
№ п/п	Сфера социального статуса	до реабилитации	после реабилитации	
1	Ограничение ощущения силы и энергии	3,63	2,90	
2	Ухудшение отношения к больному в семье	1,95	1,42	
3	Ограничение удовольствий	3,34	2,84	
4	Ухудшение отношения к больному на работе	1,45	1,33	
5	Ограничение свободного времени	2,97	1,8	
6	Ограничение карьеры	4,25	3,6	
7	Снижение физической привлекательности	3,15	2,75	
8	Формирование чувства ущербности	2,36	1,93	
9	Ограничение общения	2	1,66	
10	Материальный ущерб	3,11	2,48	

Таблица 2 Оценка значимости различий по госпитальной шкале тревоги и депрессии в процессе реабилитации

		Результаты значения и значимости t-критерия Стьюдента при р≤0,05			
Показатель	t-критерий	сс	р	уровень значимости t-критерия	
Тревожное со- стояние	3,73	32	0,0007	Значимый	
Депрессивное со- стояние	5,31	32	0,000008	Значимый	

Оценка значимости различий по шкале безнадежности Бека в процессе реабилитации

	Результаты значения и значимости t-критерия Стьюдента при р≤0,05			
Показатель	t-критерий	сс	р	уровень значимости t-критерия
Шкала безнадежности Бека	1,85	32	0,072	Незначимый

новый уровень оценки психологической перспективы с ценностью жизни.

Обсуждение. Полученные нами результаты, касающиеся оценки психоэмоционального состояния пациентов, перенесших инсульт, и комплексного восстановления их утраченных функций в реабилитационный период, перекликаются с данными исследования Ковальчук В.В., Хайбуллина Т.Н., Миннулина Т.И. [9]. Так, указанные авторы отмечают, что участие в реабилитационном лечении мультидисциплинарной бригады способствует в статистически значимой степени нормализации психоэмоционального состояния пациентов, перенесших инсульт (p<0,001). Например, среди пациентов, реабилитированных с участием специалистов такой бригады, депрессия через год после начала заболевания отсутствовала у 71,2%, а в группе больных, проходивших лечение без помощи МДБ, — у 25,8% (р<0,001). При наличии депрессии через год от начала заболевания в первой группе легкая ее степень наблюдалась у 53,5% больных, тяжелая у 27,1%; во второй группе аналогичные показатели составили соответственно 33,2 и 57,4%.

Согласно полученным данным, динамика эффективности реабилитации у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения выразилась в улучшении когнитивных функций, повышении самооценки значимости болезни, снижении негативных психологических состояний: тревоги и депрессии.

Мы планируем, что работа специалистов отделения медицинской реабилитации и применение батарей методик помогут улучшить качество жизни для пациентов в раннем восстановительном периоде церебральных инсультов, а именно снизить выраженность нарушений когнитивных функций, улучшить психологическое состояние.

Пациенты, поступающие в реабилитационное отделение, поначалу дезадаптированы в непривычных для них условиях, и мультидисциплинарная команда помогает им освоиться в новой для них среде, учитывая состояние пациента и заболевание. Как правило, на всем протяжении стационарного лечения пациентам не только предлагаются современные методы лечебного восстановления утраченных функций, но и проводятся психологические консультации с ними (и с их близкими) для реадаптации их в домашнюю среду. Ухаживающим за пациентом родственникам предоставляется необходимый инструментарий, направленный на работу с больным: как именно восстановить те или иные функции, на что следует обратить внимание, как нужно контактировать с больным и т.д.

Во время консультаций психолога с больным посредством психологических методов: внушения, заражения, подражания — формируется установка на восстановление. При этом мы отдаем себе отчет, что такая установка будет различна в зависимости от преморбидных особенностей личности. Кроме того, психолог может способствовать облегчению восприятия и адаптации к инвалидности, улучшению функциональных навыков общения и социальной интеграции, восстановлению важной роли пациента в семье и обществе [10].

Соблюдение мультидисциплинарного принципа ведения пациентов содействует как повышению степени восстановления двигательных, чувствительных, когнитивных и других неврологических функций пациентов, так и возрастанию уровня их социально-бытовой адаптации, а также нормализации психоэмоционального состояния [9].

Заключение. Таким образом, эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта должна рассматриваться с учетом исходов их заболевания, их индивидуальных особенностей, что позволит адекватно подбирать психотехнические средства для реабилитационных мероприятий командой специалистов и сократить срок пребывания таких пациентов в стационарном отделении.

#### Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Л.Р. Ахмадеева, И.Р. Хох, А.Ф. Тимирова, Ф.Ф. Ахмадуллин, Э.Н. Ахмадеева; анализ и интерпретация результатов — С. Р. Хуснитдинова, А.Ф. Тимирова, Ф.Ф. Ахмадуллин, Э.Н. Ахмадеева; написание статьи, получение и обработка данных — С. Р. Хуснитдинова, А.Ф. Тимирова; утверждение рукописи для публикации — Л.Р. Ахмадеева, И.Р. Хох, Ф.Ф. Ахмадуллин, Э.Н. Ахмадеева.

### References (Литература)

- 1. Damulina AI, Konovalov RN, Kadykov AS. Post-stroke cognitive impairment. The Neurological Journal 2015; 20 (1): 12–19. Russian (Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Неврологический журнал 2015; 20 (1): 12–19).
- 2. Zakharov VV. Cognitive impairment after stroke: medicosocial significance and approaches to therapy. Atmosphere. Nervous diseases 2015; (2): 2–8. Russian (Захаров В. В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. Атмосфера. Нервные болезни 2015; (2): 2–8).
- 3. Petersen RC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch of Neurol 2001; 58 (12): 1985–1992.
- 4. Ginex V, et al. General cognition predicts post-stroke recovery defined through minimal clinically important difference (MCID): a cohort study in an Italian rehabilitation clinic. Eur J of Phys and Rehabil Med 2015; 51 (5): 597–606.
- 5. Zhuravkova YuV, Kazarez TD, Kulesh SD. Quality of life in patients after a cerebral stroke. Actual problems of neurology and neurosurgery: materials of XII resp. sient. and pract. conf., Vitebsk, 30–31 May 2013. Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe 2013: 112–114. Russian (Журавкова Ю.В., Казарез Т.Д., Кулеш С. Д. Качество жизни у пациентов после мозгового инсульта. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: материалы XII респ. науч.-практ. конф., Витебск, 30–31 мая 2013 г. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа 2013: 112–114).
- 6. Markin SP. Violation of cognitive functions in the practice of a doctor. Zurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova 2010; 110 (11): 66–72. Russian (Маркин С. П. Нарушение когнитивных функций в практике врача. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2010; 110 (11), вып. 2: 66–72).

- 7. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. Int J of Stroke 2013; 8 (1): 38–45.
- 8. Kutlubaev MA, Mendelevich VD, Ahmadeeva LR. Poststroke neuropsychiatric disorders of the affective circle. Mental Health 2016; 9 (124): 65–73. Russian (Кутлубаев М.А., Менделевич В.Д., Ахмадеева Л.Р. Постинсультные нейропсихиатрические расстройства аффективного круга. Психическое здоровье 2016; 9 (124): 65–73).

  9. Kovalchuk VV, Khaibullin TN, Minnulin TI. Observance of
- 9. Kovalchuk VV, Khaibullin TN, Minnulin TI. Observance of the multidisciplinary principle of managing patients after a stroke as a factor of effective rehabilitation. Science and Health Care 2015; (4): 29–41. Russian (Ковальчук В.В., Хайбуллин Т.Н., Миннулин Т.И. Соблюдение мультидисциплинарного прин-

ципа ведения пациентов после инсульта как фактор эффективной реабилитации. Наука и здравоохранение 2015; (4): 29–41)

10. Skvortsova VI, Epifanov VA, Gudkova VV, Petrova EA. Multidisciplinary principle of organization of rehabilitation treatment of stroke patients. URL: http://medbe.ru/materials/lechebnaya-fizkultura/multidistsiplinarnyy-printsip-organizatsii-reabilitatsionnogo-lecheniya-bolnykh-insultom/ (14 May 2013) Russian (Скворцова В.И., Епифанов В.А., Гудкова В.В., Петрова Е.А. Мультидисциплинарный принцип организации реабилитационного лечения больных инсультом. URL: http://medbe.ru/materials/lechebnaya-fizkultura/multidistsiplinarnyy-printsip-organizatsii-reabilitatsionnogo-lecheniya-bolnykh-insultom/ (14 мая 2013)).

УДК 616.5-006.81-06-085

Оригинальная статья

### ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА КУРКУМЫ ПРИ ЭТАНОЛИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЯХ ПОВЕДЕНИЯ

И.А. Гольдина — ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, лаборатория регуляции иммунопоэза, научный сотрудник; Е.В. Маркова — ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, заведующая лабораторией нейроиммунологи, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», институт естественных и социально-экономических наук, профессор кафедры психологии и педагогики, доктор медицинских наук; Б.Г. Гольдин — ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», доцент кафедры практической и специальной психологии, кандидат медицинских наук; М.А. Княжева — ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, лаборатория нейроиммунологии, аспирант; К.В. Гайдуль — ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, заведующий лабораторией регуляции иммунопоэза, профессор. доктор медицинских наук.

### THE TURMERIC PROTECTIVE PROPERTIES AT ETHANOL-INDUCED BEHAVIORAL DISORDERS

I.A. Goldina — Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk), Immunopoiesis Regulation Laboratory, Research Associate; E.V. Markova — Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk), Head of the Neuroimmunology Laboratory, Novosibirsk State Pedagogical University, Department of Psychology and Pedagogics of the Natural and Economic Sciences Institute, Professor, Doctor of Medical Sciences; B.G. Goldin — Novosibirsk State Pedagogical University, Department of Practical and Special Psychology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; M.A. Knyazheva — Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk), Postgraduate Student at the Neuroimmunology Laboratory; K.V. Gaidul — Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology (Novosibirsk), Head of the Immunopoiesis Regulation Laboratory, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 21.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Гольдина И.А., Маркова Е.В., Гольдин Б.Г., Княжева М. А, Гайдуль К.В. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндуцированных нарушениях поведения. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 131–135.

*Цель*: изучение влияния экстракта механически модифицированного порошка куркумы на параметры ориентировочно-исследовательского поведения у мышей на фоне хронического воздействия этанола. *Материал и методы*. Ориентировочно-исследовательское поведение мышей оценивали в тесте «открытое поле». В двух контрольных группах животные получали воду или 10%-ный раствор этанола, в опытной группе — экстракт механически модифицированного порошка куркумы на растворе этанола. Оценивали также количество мононуклеарных клеток крови, тимоцитов и спленоцитов. *Результаты*. Анализ поведения животных после хронического воздействия раствора этанола выявил подавление у них моторного и исследовательского компонентов поведения. У мышей, которые получали одновременно этанол и экстракт куркумы, регистрируемые параметры поведения были значительно выше, чем в группе животных, принимавших только раствор этанола. Установлено увеличение количества иммунных клеток крови под воздействием экстракта куркумы. *Заключение*. Экстракт механически модифицированного порошка куркумы обладает протекторным свойством в отношении этанолиндуцированных нарушений поведения.

Ключевые слова: куркума, ориентировочно-исследовательское поведение, хроническое воздействие этанола.

Goldina IA, Markova EV, Goldin BG, Knyazheva MA, Gaidul KV. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 131–135.

The *aim* of the study was to determine the effect of mechanically modified turmeric extract on the parameters of orienting-exploratory behavior in mice with chronic ethanol consumption. *Material and methods*. Mice behavior was assessed in the "open field" test. In the both control groups the animals received water or 10% ethanol solution; in the test group — turmeric extract in 10% ethanol solution. Amount of blood mononuclear cells, thymocytes, and splenocytes were estimated. *Results*. Analysis of the behavioral parameters in animals after chronic exposure to ethanol showed suppression of motor and exploratory components of the behavior. In mice that received both ethanol and turmeric extract recorded behavior parameters were significantly higher than in the group of animals who received ethanol only. It was shown that the turmeric extract enhances the amount of blood immune cells. *Conclusion*. Mechanically modified turmeric extract possesses protective properties against ethanol-induced behavioral disorders.

Key words: turmeric, orienting-exploratory behavior, chronic ethanol exposure.

Введение. Алкогольная аддикция представляет собой глобальную медико-социальную проблему современного общества. Хроническая интоксикация этанолом, оказывающая как прямое, так и опосредованное продуктами его метаболизма токсическое воздействие на организм человека, приводит к повреждению большинства органов и систем (нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной, эндокринной, гепатобилиарной), а также желудочнокишечного тракта, индуцируя оксидативный стресс и увеличивая риск канцерогенеза. Наряду с соматической патологией, употребление этанола вызывает целый ряд психических расстройств, в частности когнитивных, эмоциональных и поведенческих, приводящих к социальной дезадаптации личности [1].

Воздействие этанола на клетки нервной ткани создает нейроанатомический субстрат патофизиологии алкоголизма. Так, хроническое воздействие этанола сопровождается изменением структуры гиппокампа и фронтальной коры, что ассоциируется с нарушением пространственного мышления, памяти и способности к обучению. Этанол также оказывает выраженный эффект на пластичность синапсов и формирование дендритов нейронов в определенных регионах мозга. Хроническое воздействие этанола приводит к снижению уровня мозгового нейротрофического фактора (mBDNF) и фактора роста нервов β (β-NGF) в префронтальном кортексе и гиппокампе, что сопровождается нейродегенерацией, снижением ориентировочно-исследовательской активности, способности к обучению, формированием стереотипного паттерна поведения у животных [2].

При изучении механизмов влияния этанола на поведение были идентифицированы два изоэнзима семейства серин-треониновых киназ с оппозитным действием: протеинкиназа Сү (ПСү) и протеинкиназа Сє (ПСє), причем именно активация ПСє ассоциирована с чрезмерным употреблением этанола и развитием алкоголизма. Этанол регулирует экспрессию данной протеинкиназы в центральном ядре миндалины и прилегающем ядре головного мозга, связываясь с этанолсвязывающими сайтами С1 домена, опосредующего генетическую предрасположенность к чрезмерному употреблению этанола [3].

Эпигенетические механизмы регуляции транскрипции, такие как ацетилирование гистонов, метилирование ДНК, экспрессия микроРНК, также вовлечены в формирование психических нарушений при алкогольной аддикции. В частности, гиперацетилирование гистонов в клетках миндалины мозга сопровождается формированием тревожного поведения после хронического употребления этанола [3]. Установлено также, что формирование тревожного поведения при хронической алкогольной интоксикации сопровождается обратимой стимуляцией активности гистондеацетилазы 2 и подавлением ацетилирования гистонов Н3-К9 и Н4-К8 в клетках центрального и медиального ядер миндалины, с последующим снижением экспрессии нейропептида Ү, причем данные изменения становятся оппозитными при воздействии ингибитора гистондеацетилазы трихостатина [4].

Учитывая развитие целого ряда побочных реакций, сопровождающих фармакологическую коррекцию этанолиндуцированных расстройств поведения и, соответственно, ограничивающих ее эффектив-

**Ответственный автор** — Гольдина Ирина Александровна Тел.: +79059368880

E-mail: igoldina@mail.ru

ность, а также нейропротекторные и иммунотропные свойства полифенольных соединений корневищ растения семейства имбирных *Curcuma Longa L.* (куркума) [5] и их способность влиять на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, а кроме того, вовлеченность данных механизмов в формирование расстройств поведения при воздействии этанола, изучение влияния куркумы на этанолиндуцированные поведенческие расстройства является актуальным и теоретически обоснованным.

На основании изложенного обозначим *цель* настоящего исследования: изучение влияния экстракта механически модифицированного порошка куркумы (экстракта куркумы) на параметры ориентировочно-исследовательского поведения у экспериментальных животных при хроническом воздействии этанола.

Материал и методы. Исследование выполнено 140 мышах-самцах (CBA'C57BL/6) F1 в возрасте трех месяцев, полученных из лаборатории экспериментальных животных (моделей) ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (Новосибирск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой не менее двух недель до начала эксперимента на стандартной диете, при свободном доступе к воде и естественном световом режиме. Исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) и правилами лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. №267).

Порошок куркумы, на основании протокола испытаний поставщика №61-374-1-16/БМ от 09.06.2016 г., представлял собой высушенный молотый корень куркумы (Deepkamal Exports Pvt. Ltd, Mumbai, India) в виде сыпучего порошка желтого цвета с характерным вкусом и запахом, соответствующим по физико-химическим, микробиологическим показателям и показателям безопасности требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Технический регламент Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки"» согласно ГОСТ 31659—2012, ГОСТ 31747—2012, ГОСТ 10444.15—94.

Модификация порошка корневищ куркумы осуществлялась методом механического измельчения в высокоинтенсивных шаровых мельницах с одновременной иммобилизацией на полисахаридном носителе — арабиногалактане из древесины лиственницы сибирской (Россия) в массовом соотношении 1:3, с целью формирования механокомпозита наноразмерного диапазона в соответствии с методикой. описанной нами ранее [6]. Рентгенофазовый анализ композиции проводили на дифрактометре ДРОН-3 (Россия) с использованием СиКа-излучения при скорости вращения счетчика 2 град/мин. Гранулометрический состав исходного и модифицированного порошка исследовали на лазерном гранулометре Micro-Sizer-201 (Россия). Исходный порошок корневищ куркумы представлял собой порошкообразное вещество, 95% массы которого имели размер частиц 450-950 мкм. В результате механохимической обработки данного порошка с арабиногалактаном его частицы уменьшались до размеров наночастиц (40-100 нм) и формировали рыхлые агрегаты размером 10-100 мкм. Доля частиц куркумы с арабиногалактаном диапазона 40-100 нм после механохимической модификации составляла 25%. Данный порошок был NEUROLOGY 133

умеренно растворим в 40%-ном этаноле; его экстракт представлял собой прозрачную жидкость яркожелтого цвета с характерным запахом. Экстракцию механически модифицированного порошка куркумы проводили 40%-ным этанолом при температуре 37°C в течение 15 суток из расчета 150 г/л. Перед началом исследования данный экстракт разводили дистиллированной водой в соотношении 1:3 и использовали в настоящем эксперименте.

Ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) мышей оценивали в тесте «открытое поле». Для этого использовалась прямоугольная камера (100х100 см) с пластмассовыми стенками высотой 40 см. Полом служил лист белого пластика, разделенный на 100 (10х10 см) равных квадратов. Освещение проводилось бестеневой лампой мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 100 см над центром поля. Животное помещали в угол камеры и поминутно регистрировали его моторную и исследовательскую активность в течение 5 минут. Для этого подсчитывали число пересеченных центральных и периферических квадратов поля, количество вертикальных стоек (свободных и с опорой на стенку камеры), суммарную горизонтальную и вертикальную двигательную активность каждого животного. С целью определения степени эмоциональной реактивности регистрировалось количество фекальных болюсов. Все эксперименты проводились с 10 до 14 часов.

Ранее нами показано, что по характеру поведения в «открытом поле» мыши (СВАхС57ВІ/6) F1 достоверно разделяются на группы с высоким, средним и низким уровнем ОИП, представители которых характеризуются определенными структурно-функциональными характеристиками нервной и иммунной систем и различаются по реакции на прием психоактивных веществ [7, 8], поэтому с целью рандомизации экспериментальной группы животных в исследование включались только мыши со средним уровнем ОИП. Эти животные, в свою очередь, были разделены на три группы: в двух контрольных мыши получали рег оз воду или 10%-ный раствор этанола по 5 мл на одно животное в сутки; в опытной группе — раствор экстракта куркумы в этаноле (с конечной концентра-

цией этанола 10%) в том же объеме ежедневно в течение 2,5 месяца. Параметры поведения животных, составлявших контрольные и опытную группы, оценивали повторно, по окончании эксперимента.

Массу тела, массу и клеточность тимуса и селезенки экспериментальных животных, а также количество мононуклеарных клеток периферической крови из хвостовой вены определяли перед началом эксперимента и по его окончании по стандартным методикам.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью коммерческого пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA) с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни (в случае ненормального распределения признаков) и t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Результаты представлены в виде медианы и интервала между 1-м и 4-м квартилем (Ме (25%; 75%) или среднего арифметического и стандартного отклонения (М±SD). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты Исследование поведения экспериментальных животных после хронического воздействия раствора этанола выявило подавление у них моторного и исследовательского компонентов ОИП, о чем свидетельствует снижение параметров горизонтальной и вертикальной двигательной активности в «открытом поле» по сравнению с контрольной группой животных, которых поили водой. В группе мышей, получавших в качестве питья экстракт куркумы на фоне приема раствора этанола, регистрировались значительно более высокие показатели локомоторной активности как в периферических, так и в центральных квадратах поля, что сопровождалось также увеличением количества вертикальных стоек с опорой на стенку, по сравнению с аналогичными показателями в группе животных, получавших раствор этанола (табл. 1).

При изучении эмоциональной реактивности животных исследуемых групп достоверно значимых изменений между ними при использовании в качестве питья как раствора этанола, так и экстракта куркумы выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1
Параметры ориентировочно-исследовательского поведения мышей (CBAxC57Bl/6) F1 в тесте «открытое поле» при воздействии экстракта механически модифицированного порошка куркумы на фоне хронического воздействия этанола (M±SD)

	Горизонтальная двигательная активность		Вертикальная двигательная активность			
Группы животных	перифери- ческая	центральная	суммарная	свободная	с опорой на стенку	суммарная
1	88,4±16,2	7,1±1,7	95,5±13,2	1,3±0,1	2,9±0,5	4,2±0,6
2	22,7±4,2**	0,1±0,1	22,7±2,2**	0,3±0,1**	1,1±0,2*	1,4±0,3**
3	54,2±5,2##	4,1±0,2#	60,3±5,7##	0,35±0,1	2,3±0,1##	2,4±0,9#

Примечание: группа 1 — вода, n=40; группа 2—10% этанол, n=40; группа 3 — экстракт куркумы на 10% растворе этанола, n=40; \* — p<0.05; \*\* — p<0.01 (между группами 1 и 2); \* — p<0.05; \*\* — p<0.01 (между группами 2 и 3).

Таблица 2
Показатели эмоциональной реактивности мышей (CBAxC57BI/6) F1 в тесте «открытое поле» при воздействии экстракта механически модифицированного порошка куркумы на фоне хронического воздействия этанола (M±SD)

Группы	Вода	10% этанол	Экстракт куркумы на 10 % этаноле
Количество болюсов, шт.	2,63±0,8	2,8±0,3	2,5±0,1

Примечание: n=40 в каждой группе животных.

Морфометрические показатели крови и лимфоидных органов мышей (CBAxC57Bl/6) F1 при воздействии экстракта механически модифицированного порошка куркумы (Ме (25%; 75%)

- Foverer I	Масса тела Количество МНК		Тиг	иус	Селе	зенка
Группы	мыши, г	крови, 109/л	масса	клеточность, 109/л	масса	клеточность, 109/л
1	23,9 (21,8; 24,6)	9,88 (9,12; 11,7)	0,07 (0,06; 0,08)	29,15 (24,7; 28,9)	0,09 (0,09; 0,13)	103.8 (94,3; 118)
2	24,7 (22,1; 25,2)	13,24 (12,1; 16,8) *	0,08 (0,06; 0,08)	34,2 (27,6; 35,1)	0,1 (0,09; 0,15)	106,3 (94,6; 120)

 $\Pi$  р и м е ч а н и е : \* — p<0,05 (U-критерий Манна — Уитни для двух независимых групп); 1 — контроль (0,9% NaCl); 2 — экстракт куркумы; n=10 в каждой группе.

В серии экспериментов проводилось определение количества мононуклеарных клеток периферической крови (МНК), массы и клеточности лимфоидных органов — тимуса и селезенки мышей (СВАхС57ВІ/6) F1 после приема экстракта куркумы. В результате проведенных исследований установлено увеличение количества МНК крови под действием экстракта куркумы (табл. 3).

Следовательно экстракт механически модифицированного порошка куркумы обладает способностью повышать количество иммунных клеток в периферической крови. Используемый на фоне приема раствора этанола экстракт механически модифицированного порошка куркумы снижает его ингибирующее влияние на параметры вертикальной и горизонтальной двигательной активности экспериментальных животных в «открытом поле», что свидетельствует о протекторном эффекте куркумы в отношении моторного и исследовательского компонентов ОИП при хронической алкогольной интоксикации.

Обсуждение Известно, что ОИП представляет собой один из важнейших типов поведения, который обеспечивает индивидуума знанием об окружающей среде и является важным психологическим механизмом адаптации и соматического здоровья высших позвоночных, поэтому данный тип поведения выбран нами для исследования эффекта экстракта куркумы при хронической интоксикации этанолом. Куркуминоиды, полифенольные компоненты корневищ куркумы, характеризуются низкой стабильностью во внешней среде, практически нерастворимы в воде. что ограничивает их биодоступность. В то же время их растворимость в этаноле позволяет рассматривать спиртовой экстракт куркумы как источник биологически активных полифенольных соединений. Мы использовали метод механического измельчения порошка корневищ куркумы в высокоинтенсивных шаровых мельницах до размера наночастиц с иммобилизацией на полисахаридном носителе арабиногалактане с целью получения наноразмерных фракций куркумы и формирования механокомпозита куркумы с арабиногалактаном для повышения ее биодоступности — увеличения растворимости и устойчивости во внешней среде, так как данная технология позволяет решить эти задачи [6]. Куркумин, обладающий широким спектром терапевтических, в частности иммунотропных и нейропротекторных, свойств, как было указано ранее [5], воздействует и на основные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов (метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов, аберрантную экспрессию некодирующих РНК), т.е. на молекулярные механизмы, посредством которых факторы внешней среды транслируются в изменение экспрессии генов. С другой стороны, хроническое воздействие этанола сопровождается определенными нарушениями в эпигенетической регуляции экспрессии генов, т.е. возникновением эпимутаций.

С целью скрининга иммунотропных свойств экстракта куркумы в этаноле мы оценивали ряд морфометрических параметров крови и лимфоидных органов экспериментальных животных — тимуса и селезенки. Выявили увеличение количества МНК крови и незначительное увеличение массы и клеточности тимуса мышей в результате данного воздействия, что подтверждает иммунотропные свойства экстракта куркумы, модифицированной механохимическим способом. Повышение количества иммунных клеток у экспериментальных животных после воздействия экстракта куркумы может быть одним из механизмов продемонстрированного в настоящем исследовании его протекторного эффекта в отношении ингибирующего влияния этанола на ОИП мышей, поскольку ранее нами показано стимулирующее влияние лимфоидных клеток на параметры исследовательского компонента указанного поведения [9].

Кроме того, можно предположить, что одним из механизмов выявленного эффекта поведения экспериментальных животных может быть изменение эпигенетической регуляции, в частности подавление куркумином этанолиндуцированной активности гистондеацетилазы 2, экспрессия которой стимулируется, как указано, при воздействии этанола. Вместе с тем куркумин способен подавлять активность гистонацетилтрансферазы и, соответственно, снижать уровень ацетилирования гистонов, по крайней мере через подавление р300 аутоацетилирования.

Другим возможным механизмом влияния куркумина на алкогольиндуцированные нарушения поведения может быть модуляция им активности ПСє́, вовлеченной в механизмы формирования алкогольной аддикции и экспрессии детоксикационного энзима второй фазы глутатион-S-трансферазы Р1, а также его антиоксидантные свойства [10]. Очевидна необходимость выявления и изучения конкретных механизмов протекторного влияния куркумы на этанолиндуцированные нарушения поведения.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что ингибирующее влияние хронического воздействия этанола на параметры моторного и исследовательского компонентов ОИП экспериментальных животных существенно снижается под действием экстракта механически модифицированного порошка куркумы, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства для профилактики, а возможно, и компонента комплексной терапии расстройств поведения при хронической алкогольной интоксикации.

Конфликт интересов не заявляется. Исследование проведено в рамках НИР лаборатории регуляции иммунопоэза и лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ. Опубликование результатов исследования не нарушает чьих-либо авторских прав и не затрагивает коммерческой заинтересованности каких-либо физических или юридических лиц, не содержит описания объектов патентного или любого другого вида прав.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — И.А. Гольдина, Е.В. Маркова, Б.Г. Гольдин; получение данных — И.А. Гольдина, Е.В. Маркова, М.А. Княжева; обработка данных — И.А. Гольдина; утверждение рукописи для публикации — К.В. Гайдуль.

### References (Литература)

- 1. Balanza-Martinez V, Crespo-Facorro B, Gonzalez-Pinto A, et al. Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates. Front Physiol 2015; (6): 108.
- 2. Fernandez GM, Stewart WN, Savage LM. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure. PLoS One 2016; 11 (3): e019987.
- 3. Pandey SC, Ugale R, Zhang H, et al. Brain chromatin remodeling: a novel mechanism of alcogolism. J Neurosci 2008; 28: 3729–3737.
- 4. Sakharkar AJ, Zhang H, Tang L, et al. Effect of histone deacetylase inhibitors on amygdaloid histone acetylation and neuropeptide Y expression: a role on anxiety-like and alcoholdrinking behaviors. Int J Neuropsych 2014; 17 (80): 1207–1220.

- 5. Goldina IA, Gaidul KV. Biological activity and therapeutic properties of Curcuma Longa L. (review). Vestnik NGU 2015; (1): 141–149. Russian (Гольдина И.А., Гайдуль К.В. Биологическая активность и терапевтические свойства Curcuma Longa L. (обзор литературы). Вестник НГУ 2015; (1): 141–149).
- 6. Dushkin AV, Gaidul KV, Goldina IA, et al. Antimicrobial activity of the mechanochemically synthesed composites of antibiotics and nanostructured silicium dioxide. Doklady AN 2012; 443 (1): 120–122. Russian (Душкин А.В., Гайдуль К.В., Гольдина И.А. и др. Антимикробная активность механохимически синтезированных композитов антибиотиков и наноструктурированного диоксида кремния. Доклады АН 2012; 443 (1): 120–122).
- 7. Markova EV, Chernova TG, Filimonov PN, et al. Immunomorphological features of animals differringin the level of orientation-investigatig behavior. Bulletin of experimental biology and medicine 2004; 138 (10): 446–449.
- 8. Chukhrova MG, Dresvyannikov VL, Markova EV. Drug addiction: modern research strategy. Saint-Louis, Missouri, USA, 2015; 218 р. Russian (Чухрова М. Г., Дресвянников В. Л., Маркова Е. В. Наркотическая зависимость: современные стратегии исследования. Saint-Louis, Missouri, USA, 2015; 218 с.). 9. Markova EV, Abramov VV, Ryabicheva TG, et al. Effect of
- 9. Markova EV, Abramov VV, Ryabicheva TG, et al. Effect of transplantation of splenic lymphoid cells on functional activity of the immune and nervous system in experimental animals. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2009; 147 (4): 453–457.
- 10. Singh U, Barik A, Singh BG, et al. Reactions of reactive oxygen species (ROS) with curcumin analogues: structure-activity relationship. Free Radical Research 2011; 45 (3): 317–325

УДК 616.858-08-039.57 Оригинальная статья

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РОСТОВЕ-НА-ДОНУ

3. А. Гончарова — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук; Е. А. Рабаданова — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, аспирант, Городской центр диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств, врач-невролог; М. А. Гельпей — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, врач-ординатор.

### EPIDEMIOLOGY ANALYSIS OF PARKINSON'S DISEASE IN ROSTOV-ON-DON

**Z.A.** Goncharova — Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences; **E.A.** Rabadanova — Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Post-graduate, City Center for Diagnosis and Treatment of Extrapyramidal Disorders, neurologist; **M.A.** Gelpey — Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Post-graduate.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Гончарова З.А., Рабаданова Е.А., Гельпей М.А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 135–139.

Актуальность эпидемиологического исследования болезни Паркинсона (БП) определяется необходимостью изучения и выявления клинико-эпидемиологических особенностей заболевания для обоснования оптимизации системы лечебно-профилактической помощи данной категории пациентов. Эпидемиологический анализ БП в Ростове-на-Дону (численность населения на 01.12.2015 г. 1114806 человек) проводится впервые. *Цель:* проанализировать основные эпидемиологические показатели (распространенность, заболеваемость) БП для обоснования оптимизации организации системы лечебно-профилактической помощи данной категории пациентов. *Материал и методы.* Объект исследования: 661 пациент (415 женщин и 246 мужчин) с диагнозом БП. *Резупьтаты.* Распространенность на 2015 г. — 59,9 на 100 тыс. населения, усредненный показатель заболеваемости (2009–2014) — 8,8 на 100 тыс. населения, что соответствует средним показателям по стране. Превалентность БП имеет тенденцию к росту: с 56,35 (2013) до 59,9 (2016) на 100 тыс. населения). Выявлена гиподиагностика БП на ранней стадии (всего 8,1% пациентов имеют I стадию заболевания). Зарегистрировано преобладание женщин с БП в исследуемой популяции. Установлено, что в 16,9% первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет, т.е. у лиц трудоспособного возраста. *Заключение.* Создание регистра и городского Центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств позволило улучшить диагностику и качество диспансерного наблюдения за данной категорией больных. Необходимо улучшение качества диагностики в первичном звене.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эпидемиологический анализ, Ростов-на-Дону

Goncharova ZA, Rabadanova EA, Gelpey MA. Epidemiology analysis of Parkinson's disease in Rostov-on-Don. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 135–139.

In order to improve the assistance provided to patients with Parkinson's disease (PD) it is necessary to conduct epidemiological analysis, the establishment of the register, the clinical analysis. In Rostov-on-Don (population: 1114806 on 01.12.2015) epidemiological analysis of PD is carrying out for the first time. *The aim* of this study was to analyze the main epidemiological indicators of PD in the population of Rostov-on-Don to support, organize and optimize the system of treatment and preventive care for these patients. *Material and methods*. The object of study was 661 patients (415 women and 246 men). *Results*. Epidemiological analysis of PD in Rostov-on-Don has shown that the prevalence and incidence of line with the average for the country. We have revealed the hypodiagnostics at the first stage of the disease. We have also identified gender features: the predominance of women, which is contrary to the results of most studies that have demonstrated the predominance of men. We have found that in 16.9% PD first symptoms were observed in aged under 60 years, i.e. in people of working age. *Conclusion*. Establishment of a register and the city center of diagnostics and treatment of extrapyramidal disorders has improved diagnosis and quality of follow-up for these patients. It is needed to improve the quality of diagnosis by general practitioner.

Key words: Parkinson's disease, epidemiological analysis, Rostov-on-Don.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое неуклонно прогрессирующее мультисистемное заболевание, вовлекающее дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую и холинергическую системы с широким спектром моторных и немоторных проявлений. Заболевание занимает второе место по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний [1]. На его долю приходится 60-80% всех случаев паркинсонизма. Показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут с возрастом. В большинстве эпидемиологических исследований последних лет показана тенденция к увеличению распространенности БП на фоне относительной стабильности заболеваемости, что связано с «постарением» населения и улучшением выживаемости пациентов [2].

Согласно сведениям Working Group on Parkinson's Disease, в 2007 г. в мире насчитывалось 6,3 млн человек с БП, причем каждый десятый пациент был моложе 50 лет. Предполагают, что в различных странах мира рост превалентности заболевания может привести к 2030 г. к увеличению численности пациентов в 2 раза [2]. Актуальность эпидемиологического исследования БП определяется, наряду с неуклонным ростом распространенности, мультифакториальной природой заболевания, не изученными до конца механизмами нейродегенерации и, соответственно, необходимостью создания мер профилактики, ранней диагностики, планирования и оптимизации помощи больным.

Одним из основных показателей, изучаемых при проведении описательного эпидемиологического исследования и отражающих встречаемость заболевания среди населения или риска его появления, является распространенность — общее число больных, страдающих данным заболеванием в определенный момент времени (число случаев на 100 тыс. человек). Распространенность БП значительно варьируется не только на различных континентах, но даже в пределах одной страны. По данным литературы [3, 4], самые низкие показатели отмечаются в Эфиопии -7, Танзании — 20, Ливии — 31,4, Нигерии — 58-67 на 100 тыс. населения, что объясняется, по-видимому, меньшей генетической предрасположенностью негроидной массы. В Европе средняя распространенность БП значительно выше и составляет 108-257 случаев на 100 тыс. населения [5]. В немногочисленных исследованиях, проведенных на территории нашей страны, выявлен довольно большой разброс показателей распространенности: от 54,8 до 139,9 на 100 тыс. населения [6].

**Ответственный автор** — Рабаданова Екатерина Адгямовна Тел.: 8 (918) 5589180 E-mail: a a b@bk.ru Распространенность БП напрямую связана с возрастом. Повышение показателей в определенных возрастных группах подтверждено во многих исследованиях. В старшей возрастной группе (старше 65 лет) показатель увеличивается в 6–10 раз [7].

По данным большинства исследований [2, 7], распространенность БП в 1,5–2 раза выше у мужчин. Однако в Италии в 1987 г. распространенность заболевания среди женщин (219,05 на 100 тыс. населения) значительно превышала данный показатель среди мужчин (160,17). В Японии распространенность среди женщин составила 91,0, а среди мужчин 61,3 на 100 тыс. населения [7, 8]. Таким образом, вопрос о зависимости распространенности БП от пола остается спорным и требующим дальнейшего изучения.

Анализ показателя заболеваемости (число новых случаев заболевания в популяции в фиксированный период времени на 100 тыс. населения в год) представляет, по-нашему мнению, меньшую ценность по сравнению с распространенностью в связи с трудностями определения самого случая дебюта БП. Не решена проблема ранней диагностики БП, пациенты попадают к врачу-неврологу, как правило, уже на стадии развернутой клинической картины и не могут указать точное время появления первых симптомов [9]. Тем не менее, по результатам различных исследований, заболеваемость при БП колеблется от 5 до 25 на 100 тыс. населения в год [2]. По данным D. Twelves (2002), средний возраст начала симптомов 60-65 лет. Дебют заболевания до 40 лет наблюдается у 4-10% пациентов [7].

Показатель смертности (количество смертей, происшедших в год) среди пациентов с БП в среднем в 2 раза выше, чем в той же возрастной группе населения без таковой. Наиболее частая причина смерти — пневмония (является причиной смерти в 45 раз чаще, чем в среднем по популяции), которая в большинстве случаев носит гипостатический характер. Среди других причин смерти часто встречаются инсульты, инфаркты миокарда, онкологические заболевания [2].

В нашей стране единственное крупное исследование паркинсонизма, а следовательно, и БП проводилось в СССР с 1969 по 1971 г. выборочно в шести городах разных географических зон. За последние десять лет в различных регионах Российской Федерации проведено около 15 исследований и лишь одно сплошное эпидемиологическое исследование (в Солнечногорском районе Московской области), остальные исследования проводились по принципу «по обращаемости» [1, 2]. Учитывая, что БП — хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, необходимо постоянное, длительное наблюдение за больными, что возможно только при использовании регистров. Регистр — это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкрет-

ное заболевание и находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения. Регистр позволяет собирать, накапливать, хранить и систематизировать данные по пациентам с БП.

Изучение эпидемиологии неинфекционных болезней представляется крайне важным и актуальным для оценки факторов риска развития заболевания, протективных механизмов, выявления этиологических факторов, на основе которых разрабатываются меры по профилактике и борьбе с заболеваемостью.

Таким образом, проведение эпидемиологического анализа, составление регистра, осуществление клинического анализа являются необходимыми для совершенствования оказываемой помощи данной категории больных. В Ростовской области эпидемиологический анализ БП проводится впервые.

*Цель*: проанализировать основные эпидемиологические показатели болезни Паркинсона в популяции Ростова-на-Дону для обоснования оптимизации организации системы лечебно-профилактической помощи данной категории пациентов.

Материал и методы. Исследование проводится в Ростове-на-Дону с численностью населения на контрольный день (01.12.2015 г.) 1114806 человек. Объект исследования: 661 пациент (415 женщин и 246 мужчин) с клинически достоверным диагнозом БП, проживающий в Ростове-на-Дону (01.12.2015). Стадию заболевания устанавливали по шкале Хен Яра. 19% больных были осмотрены автором лично. Информация о пациентах (источник медицинской информации) собиралась на основе журнала учета данной патологии, составленного врачами-неврологами поликлиник Ростова-на-Дону по обращаемости. В базу данных были включены и пациенты, проходившие стационарное лечение в неврологическом отделении и наблюдающиеся амбулаторно в Городском центре диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств (ГЦДЛЭР) на базе клиники ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Впервые в Ростове-на-Дону создан компьютерный регистр пациентов с БП.

На основании социодемографических и клинических данных осмотренных пациентов создан регистр больных с БП, организованный в формате электронных таблиц Microsoft Excel, что позволяло оперативно дополнять имеющуюся информацию, произвольно формировать выборки из генеральной совокупности по интересующим критериям, анализировать показатели с использованием встроенного статистического аппарата.

При выполнении описательного эпидемиологического исследования рассчитаны: распространенность — общее число больных, проживающих на данной территории, страдающих БП, в определенный момент времени (число случаев на 100 тыс. человек); заболеваемость — число новых случаев заболевания в популяции в фиксированный период времени — год (число случаев на 100 тыс. человек). Смертность в настоящее время определить оказалось невозможно ввиду отсутствия территориальнопопуляционного регистра данной категории больных, а также отсутствия учета смертности и причин смерти у данной категории пациентов.

Исследование проходило в два этапа. Первый этап: сбор данных в соответствии с поставленной целью (контрольный день 01.12.2015). На втором этапе проведен анализ полученных результатов с обработкой методом вариационной статистики с помощью

компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0

Результаты. Всего на контрольный день (01.12.2015) нами выявлен и внесен в регистр 661 пациент с БП. Распространенность заболевания в популяции Ростова-на-Дону составила 59,9 на 100 тыс. населения, т.е. имеет отчетливую тенденцию к росту (р<0,05). В 2013 г. данный эпидемиологический показатель составил 56,4 на 100 тыс. населения. В период с 01.12.2013 по 01.12.2015 в городе выявлено 44 человека, длительно страдающих БП, имеющих различную форму и стадию заболевания, которым данный диагноз установлен впервые.

Показатель распространенности значительно варьируется в различных возрастных группах. Популяцией наименьшего риска БП в Ростове-на-Дону является возрастная группа 40–44 лет (0,15% всех случаев БП), а популяцией наибольшего риска группа 75–79 лет (29,1% случаев). В 112 случаях (16,9%) первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет.

При оценке половозрастной структуры болезни, соотношение «мужчины:женщины» составило 1:1,68 с учетом корректировки показателей по соотношению мужчин и женщин в Ростове-на-Дону, что, вероятно, обусловлено преобладанием в популяции женщин, а также более короткой продолжительностью жизни у мужчин (мужчины — 66,13; женщины — 76,37 года). Однако результаты большинства исследований свидетельствуют о преобладании БП среди мужчин [2, 7, 8], что требует дальнейшего накопления материала и анализа полученных результатов.

Анализ заболеваемости за период с 01.12.2013 по 01.12.2015 (таблица) показывает, что максимальный показатель отмечался в год, предшествующий исследованию, в 2015 г.: 3,9 на 100 тыс.; минимальный в 2014 г.: 0,4 на 100 тыс. населения. Усредненный показатель заболеваемости БП за 5 лет (2009-2014) составил 8,8 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость болезнью Паркинсона в Ростове-на-Дону

Год	Число больных	Население, тыс. чел.	Заболеваемость на 100 тыс. населения
2015	44	1114,8	3,9
2014	4	1109,8	0,4
2013	7	1103,7	0,6
2012	13	1096,5	1,2
2011	6	1091,0	0,5
2010	16	1089,3	1,5

Средний возраст дебюта заболевания составил 66,5±7,3 года (минимальный в 40 лет, максимальный в 88 лет). У большинства пациентов на момент исследования зарегистрирована II (41,6%) и III (40,4%) стадии заболевания по шкале Хен — Яра. Значительно реже встречались V (2,3%) и I (8,1%) стадии. Средний показатель стадии заболевания по Хен — Яру составил 2,5±0,7.

У подавляющего большинства пациентов (82%) зафиксированы II и III стадии заболевания, т.е. они имеют ограничения в передвижении, самообслуживании, трудовой деятельности, но только половина

пациентов, внесенных в регистр, имеют инвалидность (51,70%): 1-ю группу 9,5%, 2-ю группу 38,5%, 3-ю группу 3,7%.

Обсуждение. Рост распространенности БП с 56,4 случая (2013) до 59,9 (2015) на 100 тыс. населения (p<0,05)), по-нашему мнению, связан не только с истинным увеличением количества лиц, страдающих БП в анализируемой популяции, но и с улучшением их выявляемости, а также с оптимизацией организации специализированной медицинской помощи (создание ГЦДЛЭР). Полученные данные соответствуют результатам по России, но близки к нижнему значению (54,8 на 100 тыс. населения). Однако показатель значительно ниже данных по Европе (средняя распространенность БП составляет 108-257 случаев на 100 тыс. населения), что требует дальнейшего анализа. По нашему мнению, низкий показатель распространенности в определенной мере связан с необращением пациентов с начальными признаками БП к неврологу, трудностями ранней диагностики, особенно выявлением немоторных симптомов заболевания, отсутствием коллаборации между терапевтами (как врачами первичного звена амбулаторной помощи) и неврологами.

Популяцией наибольшего риска является группа 75–79 лет (29,1% случаев), т.е. треть всех случаев БП в Ростове-на-Дону. В то же время при анализе особенностей дебюта заболевания в общей группе установлено, что только в 112 случаях (16,9%) первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет. Таким образом, низкий показатель частоты у лиц до 60 лет (9,46%), по-нашему мнению, не отражает истинной картины превалентности в популяции трудоспособного возраста.

Одной из ключевых проблем диагностики БП является низкая обращаемость пациентов к врачу и нераспознаваемость заболевания на ранней стадии. В большинстве случаев БП диагностируется после того, как больной начинает сам замечать нарастающий двигательный дефект. Очевидно, что этим пациентам диагноз мог быть поставлен и ранее, если бы они обратились к специалисту при появлении первых признаков заболевания

Полученные данные (см. таблицу) о заболеваемости БП в Ростове-на-Дону: 3,94 (2015 г.); 0,36 (2014 г.) на 100 тыс. населения, вероятно, связаны с субъективным фактором «сложность вспомнить точное время появления симптомов», а также с улучшением диагностики БП и открытием Городского центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств. Усредненный показатель заболеваемости БП за 5 лет, по-нашему мнению, является предпочтительным при проведении анализа заболеваемости БП, так как является более объективным, нивелируя ошибки запоминания начальных проявлений. В нашем исследовании данный показатель составил 8,8 на 100 тыс. населения (2009-2014). Диапазон показателя заболеваемости в мире очень широк: от 1,5 случая на 100 тыс. населения в Китае до 326 случаев на 100 тыс. населения в Италии, в России минимальный показатель в Карелии: 1,8 случая на 100 тыс. населения; максимальный 16,3 на 100 тыс. населения в Солнечногорском районе Московской области [5, 6]. Высокая вариабельность показателей связана с использованием различных методов эпидемиологического и клинического исследования.

Средний возраст дебюта заболевания (66,5±7,3 года) согласуется с данными других исследований [5]. Малый процент больных с I стадией

(8,1%), по-видимому, связан с гиподиагностикой БП на ранних стадиях, несмотря на то что раннее выявление очень важно, поскольку именно в этот период гибель клеток-мишеней происходит наиболее активно и нейропротективная терапия необходима и способна улучшить прогноз. Низкий процент пациентов с V стадией заболевания (2,3%), состоящих на учете у неврологов, скорее всего связан с субъективными факторами: из-за выраженного двигательного дефицита пациенты не обращаются к неврологу, курируются на дому участковыми терапевтами по поводу коморбидной соматической патологии, неизбежно присутствующей у лиц старших возрастных групп.

Заключение. Эпидемиологический анализ БП в Ростове-на-Дону показал, что распространенность заболевания в 2015 г. составила 59,9 случая на 100 тыс. населения, усредненный показатель заболеваемости за период 2009-2014 гг. 8,8 случая на 100 тыс. населения. Показатели соответствуют средним по стране (распространенность от 54,8 до 139,9 случая, заболеваемость 1,8-16,3 случая на 100 тыс. населения). Показатели анализируемой нами выборки, такие как средний возраст, стадия заболевания, также совпадают с результатами большинства отечественных исследователей. Следует обратить внимание на малый процент больных с І стадией БП, состоящих на учете у неврологов, что, по-видимому, связано с необращаемостью пациентов и гиподиагностикой заболевания. Считается неоспоримым, что развитие типичных моторных симптомов коррелирует с гибелью свыше 50% дофаминергических нейронов. Таким образом, ранняя диагностика и начало нейропротективной терапии позволят замедлить процесс нейродегенерации, в результате чего моторные симптомы появятся намного позже, а следовательно, будет отсрочена и инвалидизация больных.

Нами прослежены и некоторые особенности БП в анализируемой популяции. Так, при оценке гендерной структуры болезни установлено преобладание женщин. Обнаружено, что в 16,9% (у каждого шестого пациента) первые симптомы БП отмечались в возрасте до 60 лет, т.е. у лиц трудоспособного возраста.

Создание регистра и Городского центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств позволило улучшить диагностику и качество диспансерного наблюдения за данной категорией больных. Кроме того, проведенное исследование позволило выделить две категории пациентов с БП, требующих улучшения амбулаторно-поликлинической помощи: пациенты с дебютом БП, для которых необходима ранняя диагностика заболевания, что позволит улучшить долгосрочный прогноз заболевания, а также пациенты на V стадии болезни. Активное выявление данной категории больных методом сплошного эпидемиологического анализа (в том числе с помощью подворовых обходов) позволит улучшить качество жизни путем назначения адекватной симптоматической терапии. Необходимо улучшить качество диагностики в первичном звене оказания амбулаторнополиклинической помощи, используя круглые столы. учебно-методическую работу и т.д., так как наличие неспецифических немоторных симптомов приводит пациента прежде всего к врачу общей практики, терапевту. Пациенты с уже установленным диагнозом БП нуждаются в наблюдении у специалиста-невролога, занимающегося проблемой БП (с периодичностью не реже одного раза в 6 месяцев).

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — 3. А. Гончарова, Е. А. Рабаданова; получение данных — Е. А. Рабаданова, М. А Гельпей; обработка данных — Е. А. Рабаданова; утверждение рукописи для публикации — 3. А. Гончарова.

#### References (Литература)

- 1. Levin OS, Fedorova NV. Parkinson's disease. Moscow: MEDpress-inform, 2012; 352 р. Russian (Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012; 352 с.).
- 2. Katunina EA, Bezdolny YN. Epidemiology of Parkinson's disease. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S. S. Korsakova 2013; 113 (12): 81–88. Russian (Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2013; 113 (12): 81–88).
- 3. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol 2008; 255 (5): 18–32.
- 4. Wirdefeldt K, Adami HO, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol2011; 26 (I1): 1–58.

- 5. Campenhausen S, Bornschein B. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. European Neuropsychopharmacology 2005; 15: 473–490.
- 6. Goncharova ZA, Rabadanova EA, et al. Modern aspects of epidemiology and early diagnosis of Parkinson's disease 2014; 3: 15–21. Russian (Гончарова З.А., Рабаданова Е.А. и др. Современные аспекты эпидемиологии и ранней диагностики болезни Паркинсона 2014; 3: 15–21).
- 7. Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/ Ethnicity. Am J Epidemiol 2003; 157: 1015–1022.
- 8. Taylor K, Cook J, Counsell C. Heterogenity in male to female risk for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2007: 78: 905–906.
- 9. Goncharova ZA, Rabadanova EA, Gelpey MA. Early Diagnosis of Parkinson's Disease by General Practitioners. In: Medicine of Zemstvo: from Tradition in Innovation: On the 150th Anniversary of the Medicine of Zemstvo in Russia. Rostov-on-Don, 2014; р. 81–85. Russian (Гончарова З.А., Рабаданова Е. А, Гельпей М.А. Ранняя диагностика болезни Паркинсона врачами общей практики. В сб.: Земская медицина: от традиций к инновациям: К 150-летию земской медицины в России. Ростов н/Д., 2014; с. 81–85).

УДК 616-097+577.125.53):616.8

Клинический случай

### НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

И. Э. Есауленко — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, ректор, профессор, доктор медицинских наук; В. А. Куташов — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, профессор, доктор медицинских наук; О. В. Ульянова — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, кандидат медицинских наук.

### NEUROLOGICAL PRESENTATIONS OF A SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

I.E. Yesaulenko — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, University's President, Professor, Doctor of Medical Sciences; V.A. Kutashov — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Department of Psychiatry and Neurology of the Institute of Additional Professional Education, Professor, Doctor of Medical Sciences; O. V. Ulyanova — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Department of Psychiatry and Neurology at the Institute of additional professional education, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 21.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

### *Есауленко И. Э., Куташов В. А., Ульянова О. В.* Неврологические проявления вторичного антифосфолипидного синдрома. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 139–143.

*Цель*: обратить внимание специалистов на антифосфолипидный синдром (АФС), который является сферой интереса врачей многих специальностей. Проанализировано наблюдение пациента Ш. 32 лет с вторичным АФС. Прогностически неблагоприятные факторы при АФС: высокая частота тромботических осложнений и тромбоцитопения; один из лабораторных маркеров — наличие волчаночного антикоагулянта. Все пациенты с АФС должны находиться на диспансерном наблюдении, основные задачи которого — оценка степени риска рецидивирования венозных или артериальных тромбозов и определение способов их профилактики.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром,  $\beta_2$ -гликопротеин I, волчаночный антикоагулянт, венозные тромбозы, эпилептические припадки.

### Yesaulenko IE, Kutashov VA, Ulyanova OV. Neurological presentations of a secondary antiphospholipid syndrome. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 139–143.

The aim of the study is to turn the attention of specialists to antiphospholipid syndrome (APS), which is of interest to physicians of many specialties. The observation of the patient W., 32 years, with secondary APS was analyzed. Poor prognostic factors in CFA are the high frequency of thrombotic complications and thrombocytopenia, and laboratory markers — the presence of lupus anticoagulant. All patients with APS should be under medical supervision, whose main task is to assess the risk of recurrence of venous or arterial thrombosis and its prevention.

**Key words:** antiphospholipid syndrome,  $\beta^2$ -glycoprotein I, lupus anticoagulant, venous thrombosis, epileptic seizures.

**Введение.** Аутоиммунные заболевания широко распространены в современном мире: ими страдает до 5% населения Земли; в России, в частности,

более 20 млн человек. Насчитывается более 80 аутоиммунных заболеваний. Данная нозологическая группа разнородна по своим клиническим проявлениям. К наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям относятся склеродермия, системная красная волчанка (СКВ), аутоиммунный тиреоидит

**Ответственный автор** — Ульянова Ольга Владимировна Тел.: 89103463226

E-mail: alatau08@mail.ru

Хашимото, диффузный токсический зоб. Кроме того, развитие многих заболеваний (инфаркт миокарда, вирусный гепатит, стрептококковые, герпесные, цитомегаловирусные инфекции) может осложняться появлением аутоиммунной реакции [1–4].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода); связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к  $\beta_2$ -гликопротеин I (анти- $\beta^2$ -ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [1–3]. АФС принадлежит к группе неорганоспецифических заболеваний [1–10].

Классификация. Выделяют первичный и вторичный, катастрофический АФС, феномен тромботического шторма (ФТШ). Первичный АФС развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний. Вторичный АФС имеет признаки как основного заболевания, так и АФС. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, чаще всего на фоне СКВ, инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний, изменяющих иммунный статус организма. Вторичный АФС считается проявлением следующих заболеваний: системной и дискоидной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, болезни Шегрена, ревматической лихорадки, системных васкулитов, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, саркоидоза, аутоиммунной тромбоцитопении, аутоиммунного тиреоидита, миастении, злокачественных опухолей; инфекционно-иммунных заболеваний (болезнь Лайма, бронхиальная астма, ВИЧ-инфекция, стафилококковая и стрептококковая инфекции); заболеваний почек и печени; инфекционных заболеваний, вызванных туберкулезной палочкой, малярийным плазмодием [1, 3-7, 9].

Разработан ряд критериев, присутствие любого из которых исключает первичный АФС: наличие эритемы лица («бабочка»), дискоидная эритема, изъязвление слизистой рта или глотки (исключая изъязвление слизистой носовой перегородки и ее перфорацию, которые могут встречаться при первичном АФС), артриты, плевриты (без тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или левожелудочковой недостаточности), перикардит (при исключении инфаркта миокарда или уремии), персистирующая протеинурия более чем 0,5 г/сут (наличие гломерулонефрита), лимфоцитопения (менее 1000 клеток в 1 мкл), антитела к нативной ДНК (радиоимунный метод исследования), антитела к экстрагированным ядерным антигенам, антинуклеарные антитела в высоком титре (более 1:320), прием препаратов, индуцирующих выработку антител к ФЛ [3, 4, 6, 7, 9].

Следует выделить и другие варианты АФС, характеризующиеся внезапным и острым развитием данного заболевания. К ним относятся: а) «катастрофический» АФС (КАФС) (острая диссеминированная коагулопатия и вазопатия), проявляющийся острым мультиорганным тромбозом и имитирующий синдром ДВС или гемолитикоуремический синдром; б) серонегативный АФС — без антител к ФЛ, когда отсутствуют серологические маркеры — антитела к КЛ и волчаночному антикоагулянту (ВА), а также феномен тромботического шторма (ФТШ), который по аналогии с КАФС (множественные тромбозы, развивающиеся в течение короткого времени) [1, 3, 5–7, 10].

К другим формам АФС относят и полиорганную недостаточность, а также: а) тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру; б) гемолитико-уремический синдром, в) HELLP-синдром; г) ДВС-синдром; д) синдром волчаночной антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии [4, 7, 10].

Описание клинического случая. Больной Ш. 32 лет поступил в неврологическое отделение БУЗ ВО ВГКБСМП №1 (г. Воронеж) по скорой помощи с диагнозом: «Серия эпиприпадков от 30.10.2016». При поступлении предъявлял жалобы на диффузную головную боль без четкой локализации, выраженную общую слабость, сонливость, снижение памяти. Эпизоды потери сознания от 30.10.2016 (три развернутых эпиприпадка). Первый эпилептический припадок (со слов супруги, сам не помнит) развился в феврале 2016 г. Во время приступа случилось непроизвольное мочеиспускание, акта дефекации не было. Обследовался у невролога в поликлинике по месту жительства, выполнено ЭЭГ: пароксизмальная активность отсутствует. Противосудорожные препараты не назначены.

Следующий эпизод развился 10.07.2016 в Москве. Медицинская помощь оказана бригадой скорой помощи, назначены противосудорожные препараты, но пациент их не принимал. 26.07.2016 в поликлинике по месту жительства проведено ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции неспецифических срединных структур. Пароксизмальная активность отсутствует.

06.09.2016 развился третий эпилептический эпизод в Воронеже. Доставлен в ВОКБ №1, консультирован врачом-эпилептологом; предварительный диагноз: «Редкие генерализованные судорожные приступы, спровоцированные депривацией сна» (провести дифференциальный диагноз с дебютом симптоматической эпилепсии). Рекомендовано пройти дообследование (ЭЭГ с депривацией сна), но противосудорожные препараты не назначены. 21.09.2016 пациент в поликлинике по месту жительства повторно прошел обследование. ЭЭГ без депривации сна: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции неспецифических срединных структур и «негрубым» снижением порога судорожной готовности при нагрузках.

В 2000 г., в возрасте 16 лет, развился тромбоз глубоких вен правой голени, проходил лечение в отделении сосудистой хирургии БУЗ ВО ВГКБСМП №8 Воронежа с диагнозом: «Наследственная тромбофилия, тромбоз глубоких вен правой голени». В ходе лечения получал антикоагулянты и препараты сосудистой терапии, выписан из клиники с положительной динамикой. С 2001 г. (в возрасте 17 лет) появились боли в коленных суставах, выявлены антитела к хламидиям. Диагностирован: «Реактивный артрит». Проведена антибактериальная терапия, НПВС, на фоне данной терапии болевой синдром купирован.

В последующем артралгии коленных суставов рецидивировали при вирусных инфекциях (ОРВИ). При проведении контрольной УЗДС вен правой нижней конечности от 22.02.2001 выявлен облитерирующий тромбоз подколенной и части малоберцовых и большеберцовых вен, постромботические изменения в дистальном отделе поверхностной бедренной вены, окклюзия проксимального отдела малой подкожной вены. Прошел курс лечения: антикоагулянты и сосудистые препараты. Выписан с диагнозом: «Наслед-

NEUROLOGY 141

ственная тромбофилия». Больной не выполнил рекомендации на предмет дообследования по поводу рецидивирующих тромбозов нижних конечностей. С 2005 по 2009 г. периодически рецидивировали артралгии в коленных суставах, в 2009 г. появились боли в мелких суставах. В марте 2010 г. лихорадка (гипертермия до 38,5°C), одновременно появилась неспецифическая эритематозно-пятнистая сливная сыпь на груди и спине, на руках, пациент госпитализирован в инфекционную больницу, где были исключены инфекционные заболевания. Для дальнейшего дообследования и уточнения диагноза пациент переведен в ревматологическое отделение ВОКБ №1 (22.03.2010-06.04.2010), где выявлены высокопозитивные аДНК, аКЛ, анти- $\hat{\beta}^2$ -ГП I, эритроцитурия до 8 ед в п/з. Данный симптомокомплекс расценен как вероятное проявление СКВ, АФС, рецидивирующей крапивницы. Назначен преднизолон (точная доза неизвестна) со снижением дозы до 1 таб/сут сразу после выписки. Антикоагулянты не назначались. На фоне лечения состояние относительно удовлетворительное, но сохранялся субфебрилитет, артралгии, появилось жжение в кончиках пальцев рук. Амбулаторно неоднократно выявлены высокопозитивные уровни аДНК>200. аКЛ>190, анти-β²-ГП I >100, положительные антитела к гистонам, нуклеосомам, аSm-антиген, в связи с чем с 17.11.2010 по 06.12.2010 пациент повторно госпитализирован в ВОКБ №1, где на основании имеющихся артритов, иммунологических нарушений, а также выявленных эритроцитурии 10-15 ед в п/з, лейкоцитурии 10-15 ед в п/з (посев мочи отрицательный дважды) подтвержден диагноз СКВ. Назначен преднизолон (20 мг/сут), азатиоприн 100 мг (принимал 3 месяца), плаквенил 200 мг (принимал 3 месяца). Снижение дозы преднизолона с марта 2011 г.: по 1 таб/сут.

В ноябре 2011 г. пациент консультирован в НИИР РАМН, где поставлен диагноз: «СКВ хронического течения, активность 3, мочевой синдром, иммунологические нарушения. АНФ (+). Вторичный АФС, посттромбофлебитический синдром: тромбоз подколенной вены справа в 2000, 2001, тромботическая микроангиоэнцефалопатия, поражение сердца: пролапс митрального клапана 1-й степени с недостаточностью 2-й степени), высокопозитивные антитела к кардиолипину, к β<sub>2</sub>-гликопротеину І. Риск тромбоза высокий. Хроническая венозная недостаточность 1-й степени». Проведена коррекция лечения: преднизолон заменили на метипред, больной направлен на госпитализацию в стационар. С января 2012 г. доза метипреда составляла 1 таб/сут. С 20.02.2012 по 10.03.2012 находился на стационарном лечении в 4-м ревматологическом отделении НИИР. 28.02.2012 пациент был представлен на собрании лаборатории системных ревматологических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБУ «НИИР» РАМН. На основании наличия в анамнезе эритемы, артритов, гломерулонефрита, высокопозитивных аДНК, позитивного АНФ был подтвержден диагноз СКВ. Множественные венозные тромбозы, наряду с высокопозитивными антителами к кардиолипину, к β,-гликопротеину I, послужили основанием для верификации АФС. С 2010 г. ведущим в клинике было поражение почек (протеинурия, эритроцитурия), что могло быть следствием как гломерулонефрита в рамках СКВ, так и тромботической микроангиопатии в рамка АФС. С целью уточнения характера поражения почек (класс гломерулонефрита? Микротромбозы?) рекомендована биопсия почек. Тактика ведения пациента до и после биопсии почек была согласована. В соответствии с протоколом пациенту проводилась профилактика кровотечения во время биопсии. 01.03.2012 в условиях малой операционной в отделении интенсивной терапии, под контролем УЗИ, под местной анестезией (лидокаин 6 мл), пункционной иглой фирмы COOK QT-16-10/0-20T проведена пункционная биопсия левой почки, на контрольном УЗИ данных за кровотечение не получено. На 2-е сутки (02.03.2012) после биопсии под УЗИ-контролем гематом не выявлено. На 5-е сутки (05.03.2012) при УЗИ-исследовании обнаружена гематома левой почки, которая в дальнейшем увеличилась, что потребовало перевода в ГКБ №7 (Москва) и выполнения нефрэктомии слева (12.03.2012). В послеоперационном периоде проводилась пульс-терапия (суммарно введено 2 г солумедрола), доза метипреда увеличена до 13 таб/сут. К медикаментозной терапии добавлены конкор, верошпирон, куранил, плаквенил. Швы сняты на 9-е сутки.

В апреле 2014 г находился на стационарном лечении и обследовании в НИИР. Активность СКВ оценивалась в 3 балла (SLI DAI 16) за счет волчаночного гломерулонефрита единственной почки (эритроциты 2200 мл, суточный белок 0,2 г), серопозитив (адгезивный перикардит, незначительное количество жидкости в правой плевральной полости) иммунологические нарушения (а-н ДНК>300, снижение компонента комплемента С3-0,79, С4-0,07), АЦФ, сохраняются высокопозитивные IgG Акл>120, IgG  $\beta^2$ -ГП I >100). Фраксипарин 0,6 МЕ/мл заменен на варфарин (пациент не контролирует МНО), добавлен плаквенил 200 мг/сутки. Болевой синдром расценен как проявление многочисленных грыж Шморля, обнаруженных на МРТ. Амбулаторно снижал дозу метипреда до 1 таб/ сут (4 мг). Ухудшение с апреля 2015 г.: боль и припухание левого лучезапястного сустава, нарушение сна (сложность засыпания), тянущая боль в левой поясничной области, снижение зрения и памяти.

Госпитализация в НИИР с 01.06.2015 по 23.06.2015, активность СКВ на момент госпитализации низкая. Сохранялись высокопозитивные аКЛ, аВ2ГП1, высокий риск тромбоза (таблица). При УЗИ внутренних органов патологии не выявлено. По данным МРТ головного мозга: в белом веществе лобных и теменных долей множество мелких очагов глиоза (более 10 очагов с каждой стороны размерами от 1 до 3 мм). Проведена сосудистая терапия с положительным эффектом. Выписан в удовлетворительном состоянии, амбулаторно продолжал принимать метипред (4 мг), варфарин, плаквенил. За прошедший год отмечалось прогрессирующее снижение памяти.

#### Иммунологические показатели активности АФС

Иммуноферментный анализ	Норма	29.03.16
IgM антитела к кардиолипину	0–23	>120
IgG антитела к кардиолипину	0–26	80
IgM антитела b²ГП	0–9	>100
IgG антитела b²ГП	0–9	61,4
aSm	0–25	0,64
AT к dsДНК	0–20	23,7
ANA (Hep²)	<1/160	1/160 h+sp
C3	0,9–1,8	0,64
C4	0,1–0,4	0,095
СРБ	0,0–0,5 нг/мл	22,2

Пациент с достоверным диагнозом «СКВ, АФС» поступает впервые в году в рамках ОМС. По результатам проведенного обследования активность СКВ низкая. На первый план выходят клинические проявления АФС, тромботическая микроангиопатия и соматообусловленный астенодепрессивный синдром. Имевший место эпизод массивной протеинурии обусловлен ортостатической протеинурией (на фоне физической активности) и не связан с активностью гломерулонефрита. Функция единственной почки сохранена. На фоне терапии отмечается положительная динамика: улучшился сон, настроение, память, уменьшились боли в лучезапястном суставе, шейном отделе позвоночника. Диагноз: «СКВ хронического течения, активность 2, мочевой синдром, иммунологические нарушения. АНФ (+). АФС, посттромбофлебитический синдром: тромбоз подколенной вены справа в 2000, 2001, тромботическая микроангиоэнцефалопатия, поражение сердца: пролапс митрального клапана 1-й степени с недостаточностью 2-й степени, высокопозитивные антитела к кардиолипину, к β<sub>2</sub>-гликопротеину І. Риск тромбоза высокий. Хроническая венозная недостаточность 1-й степени. Состояние после нефрэктомии слева от 12.03.2012. Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга. Соматообусловленный астенодепрессивный синдром».

Аллергологический анамнез: контактный дерматит на пластырь. Соматический статус при поступлении: состояние средней тяжести. Гиперемия лица, гиперемия шеи и верхней части грудной клетки, неспецифическая эритематозно-пятнистая сливная сыпь на груди и спине, на руках. АД 130/80 мм рт.ст., пульс 80 в 1 мин, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Язык влажный, чистый. Печень и селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с двух сторон. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Температура 36,8°C. Неврологический статус при поступлении. Уровень бодрствования: ясное сознание, сонлив. Эмоциональный фон ровный. Верно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Речь сохранена. Глазные щели D=S. Зрачки D=S, реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена с двух сторон. Движения глазных яблок осуществляются в полном объеме. Установочный нистагм при взгляде в стороны. Диплопии нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненная. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Слух сохранен. Глоточные рефлексы D=S, живые. Язык по средней линии. Объем активных и пассивных движений во всех конечностях полный. Парезов нет. Мышечный тонус в конечностях умеренный, без асимметрии. Глубокие рефлексы D=S, оживлены. Патологических стопных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы выполняет неточно с двух сторон. В позе Ромберга неустойчив. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов не нарушены.

На основании данных анамнеза, неврологического статуса, результатов инструментальных методов исследования больному поставлен диагноз: «Серия эпиприпадков от 30.10.2016. Симптоматическая эпилепсия на фоне СКВ, вторичного АФС». Проведены следующие исследования: ЭЭГ, где впервые выявлена эпилептиформная активность: умеренные диффузные изменения биопотенциалов головного

мозга регуляторного характера с частыми вспышками эпилептиформной активности с акцентом на левое полушарие. ЭЭГ от 07.11.2016: в сравнении с ЭЭГ от 31.10.2016 без существенной динамики. ЭЭГ от 09.11.2016 в сравнении с ЭЭГ от 31.10.2016 и 07.11.2016 без значимых изменений в структуре энцефалограммы. Консультация заведующего ревматологическим отделением: СКВ, хроническое течение активность 2, вторичный АФС, эписиндром.

Учитывая серию эпиприпадков от 30.10.2016, сохраняющуюся эпилептиформную активность по данным ЭЭГ (контроль от 07.11.2016) больному было показано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг в течение трех дней, с целью иммуносупрессии.

Лабораторные показатели. С-реактивный белок 48 мг/л, МНО 2,38, КТ головного мозга от 31.10.2016: КТ-патологии не выявлено. МРТ головного мозга 02.11.2016: МР-картина очаговых изменений вещества мозга дистрофического характера. Дегенеративная микроангиопатия. Умеренно выраженная наружная заместительная гидроцефалия.

Проведено стационарное лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг. (курсовая доза 3000 мг.), раствор Рингера в/в капельно, депакин хроно 800 мг в/в капельно, депакин хроно 1000 мг внутрь, мексидол 5% 5,0 в/в капельно, витамины группы В, омепразол. На фоне данного лечение состояние пациента улучшилось: улучшилась память, за время нахождения в стационаре эпилептические эпизоды не регистрировались. При выписке даны следующие рекомендации: соблюдение режима труда и отдыха. гигиена сна; контроль МНО; видеоЭЭГ-мониторинг; консультация эпилептолога ВОКБ №1; депакин хроно 500 мг. 1 таб. 2 раза в день длительно, при возобновлении судорожных пароксизмов консультация невролога (эпилептолога) для коррекции дозы; мексидол (125 мг 1 таб. 3 раза в день 1 месяц); пантокальцин (500 мг 1 таб. 3 раза в день 2 месяца). Продолжать прием варфарина 2 таб. (ежедневно вечером под контролем МНО); метипреда (4 мг вечером).

Заключение. Таким образом, в приведенном клиническом случае АФС манифестирует с венозного тромбоза, который рецидивировал через год. Согласно данным многих авторов и собственных клинических наблюдений, наиболее частым и типичным признаком АФС являются рецидивирующие венозные тромбозы: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, печеночных вен, воротной вены печени. У больных с АФС могут возникать повторные эпизоды ТЭЛА, легочной гипертензии. Замечено, что венозные тромбозы возникают в 2 раза чаще, чем артериальные. Необходимо также отметить, что дебют АФС состоялся за 10 лет до клинических проявлений СКВ, что, к сожалению, не было своевременно диагностировано и упущено время для оказания квалифицированной медицинской помощи пациенту.

У больного эпилептические припадки впервые появились через 16 лет после возникновения первых симптомов АФС. По частоте встречаемости эпилептические припадки занимают второе место после тромбозов. По данным многих авторов, как правило, к моменту появления первых эпилептических припадков у пациента уже есть проявления АФС и/или СКВ: тромбозы периферических вен, цереброваскулярные поражения, ишемическая болезнь сердца (ИБС). В данном клиническом случае на момент появления судорожного синдрома уже имелись следующие проявления: посттромбофлебитический синдром: тромбоз подколенной вены справа, тромботическая микроангиоэнцефалопатия, иммунологические нарушения, поражение сердца: пролапс митрального клапана, высокопозитивные антитела к кардиолипину, к  $\beta_2$ -гликопротеину и мочевой синдром.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание статьи — И.Э. Есауленко, В.А. Куташов, О.В. Ульянова; получение данных — О.В. Ульянова; утверждение рукописи для публикации — И.Э. Есауленко, В.А. Куташов.

### References (Литература)

- 1. Nasonov EL antiphospholipid syndrome. M.: Litterra, 2004; 440 р. Russian (Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. M.: Litterra, 2004; 440 с.).
- 2. Nasonova VI Selected lectures on clinical rheumatology. M.: Meditsina, 2001; 200 р. Russian (Насонова В.И. Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина, 2001; 200 с.).
- 3. Reshetnyak TM Antiphospholipid syndrome: diagnosis and treatment principles. Consilium medicum 2002; (4): 408–415. Russian (Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии. Consilium medicum 2002; (4): 408–415).
- 4. Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: current status and challenges for the future. Scientific-Practical Rheumatology 2013; 51 (1): 11–14. Russian (Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология 2013; 51 (1): 11–14).
- 5. Bitsadze VO, Khizroeva DH, Makatsaria NA. Antiphospholipid antibodies, their pathogenic and diagnostic

significance for obstetric pathology. Obstetrics, Gynecology and Reproduction 2014; (2): 39–60. Russian (Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. Акушерство, гинекология и репродукция 2014; (2): 39–60).

- 6. Yesaulenko IE, Kutasov VA, Ulyanova OV. Some aspects of diagnosis, clinical presentation and treatment of antiphospholipid syndrome. Young Scientist 2016; 14 (118): 221–226. Russian (Есауленко И.Э., Куташов В.А., Ульянова О.В. Некоторые аспекты диагностики, клинической картины и лечения антифосфолипидного синдрома. Молодой ученый 2016; 14 (118): 221–226)
- 7. Kalashnikova LA. Neurology of antiphospholipid syndrome. M.: Medicine, 2003; 256 р. Russian (Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003; 256 с.)
- 8. Kondratyeva LV, Reshetnyak TM. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. Modern Rheumatology 2009; (3): 18–22. Russian (Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме. Современная ревматология 2009; (3): 18–22).
- 9. Ulyanova OV, Kutasov VA, Khabarova TY. Features of neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. Bulletin of KazNMU 2016; (2): 333–339. Russian (Ульянова О.В., Куташов В.А., Хабарова Т.Ю. Особенности неврологических проявляний у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Вестник КазНМУ 2016; (2): 333–339).
- 10. Ulyanova OV, Kutasov VA., Budnevsky AV. The Catastrophic antiphospholipid syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016; 1 (15): 167–168. Russian (Ульянова О.В., Куташов В.А., Будневский А. В Катастрофический антифосфолипидный синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 1 (15): 167–168).

УДК 616.853-085.2-089 Обзор

### ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР)

В.А. Калинин — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук; И.Е. Повереннова — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, доктор медицинских наук, профессор; А.В. Якунина — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; Е.М. Бекетова — ГБУЗ «Городская больница №1 им. Н. И. Пирогова», Самара, врач-невролог неврологического отделения.

### INNOVATION IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF EPILEPSY (REVIEW)

V.A. Kalinin — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Sciences; I.E. Poverennova — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Sciences; A.V. Yakunina — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; E.M. Beketova — Municipal Hospital No. 1 n.a. N.I. Pirogov, Samara, Neurologist at the Department of Neurosurgery.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

*Калинин В.А., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Бекетова Е.М.* Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 143–147.

Цель обзора: попытка систематизации инновационных достижений современной эпилептологии и обозначение недостаточно проработанных уровней диагностики и лечения эпилепсии. Инновационный процесс в эпилептологии реализуется на всех стадиях. Принципиально можно выделить в этом процессе диагностический и лечебный уровни. Перспективными позициями в диагностике эпилепсии следует считать анализ возрастных особенностей, новых методик анализа ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга, инновационных методов функциональной нейровизуализации, генетического тестирования. Новые антиконвульсанты с оригинальным механизмом действия позволяют преодолеть в большинстве случаев фармакорезистентность эпилепсии. Необходимость использования хирургических методов лечения эпилепсии возникает редко.

Ключевые слова: эпилепсия, диагностика, лечение.

Kalinin VA, Poverennova IE, Yakunina AV, Beketova EM. Innovation in diagnostics and treatment of epilepsy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 143–147.

The aim of the review is try to systematize the innovative achievements of modern epileptology and indicate the levels of diagnosis and treatment of epilepsy that are not sufficiently developed, from our point of view. Applied to epileptology, the innovation process is realized at all levels. In principle, you can divide the entire process into a diagnostic and treatment level. Promising in the diagnosis of epilepsy should be considered the analysis of age characteristics,

new methods of EEG analysis and evoked potentials, innovative methods of functional neuroimaging, genetic testing. New anticonvulsants with the original mechanism of action allow to overcome pharmaco-resistance of epilepsy in a number of observations. In rare cases it is necessary to use minimally invasive surgical methods of treatment.

Key words: epilepsy, diagnostics, treatment.

Состояние проблемы эпилепсии в обществе и медицинской среде позволяет удерживать внимание на всех современных способах быстрой и своевременной диагностики заболевания, а также максимально эффективной, индивидуальной и безопасной для пациента терапии. Кроме того, возрастает актуальность хирургического лечения эпилепсии в случае резистентности к любой возможной терапии. Цель обзора: попытка систематизации инновационных достижений современной эпилептологии и обозначение недостаточно разработанных к настоящему моменту уровней диагностики и лечения эпилепсии.

Исходя из заявленной темы, следует обозначить спектр исследований, характеризуемых определением «инновационные». Инновация — это новшество или нововведение, которое является конечным, ранее нигде не применяемым продуктом творческой деятельности человека. Инновационный продукт может затронуть любые секторы экономики, поскольку главное его предназначение — это улучшение или усовершенствование качества жизни населения. Основным требованием, которое предъявляется к инновационному изобретению, является полная оригинальность воплощенной идеи с дальнейшей ее реализацией в совершенно новых продуктах или технологических процессах. Инновация — это не всякое новшество или нововведение, а только такое, которое серьезно повышает эффективность действуюшей системы.

Применительно к эпилептологии инновационный процесс реализуется в каждой из ее составляющих. Принципиально можно разделить весь процесс на диагностический и лечебный уровень.

Диагностический уровень реализуется на нескольких основных этапах: клиническом, электрофизиологическом, нейровизуализационном, генетическом.

Лечебный уровень включает в себя рациональную фармакотерапию и хирургическое лечение.

Следует признать инновационным в клинической практике принятие Международной противоэпилептической лигой (ILAE) новой классификации эпилептических припадков и эпилептических синдромов [1]. Новый подход к классификации эпилепсий и эпилептических синдромов отличается следующими чертами. Несмотря на то что общая структура классификации осталась прежней, произведена замена дефиниции «парциальные» на «фокальные». Предложено не делить фокальные приступы на простые и сложные, так как степень утраты сознания (контакта) не всегда удается определить достоверно. Тщательно проработана концепция эпилептических энцефалопатий. Подробно представлены рефлекторные припадки и рефлекторные эпилепсии. Описаны приступы, не требующие дефиниции эпилепсии (например, приступы, связанные с отменой алкоголя). Достоинством классификации является длительное «всенародное» обсуждение.

Важным диагностическим подходом к диагностике эпилепсии и выбору тактики лечения является оцен-

**Ответственный автор** — Калинин Владимир Анатольевич Тел.: +79277058794

E-mail: vkalinin7@rambler.ru

ка эпилептического синдрома в рамках возрастного континуума. Необходимо рассматривать особенности течения эпилепсии в детском и пожилом возрасте с учетом морфофункциональной зрелости / атрофии головного мозга и его поврежденности как факторов, влияющих на тактику лечения и прогноз [2, 3].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является важным компонентом в диагностике эпилепсии. ЭЭГ дает важную информацию о состоянии биоэлектрической активности мозга и форме эпилептического припадка и является обязательным методом исследования для диагностики специфических электроклинических эпилептических синдромов. ЭЭГ-подтверждение диагноза эпилепсии / эпилептического синдрома несет в себе важную прогностическую информацию, влияет на выбор противоэпилептического препарата, а при достижении клинической ремиссии определяет момент и темп отмены антиконвульсантов.

Современный подход к ЭЭГ-диагностике связан с ее продолжительностью и методами анализа [4]. Считаем минимально необходимой продолжительностью первичного исследования 3 часа, что определяется выявляемой эпилептической активностью, подтверждающей тип приступа и форму эпилепсии или эпилептического синдрома. С нашей точки зрения, обязательно использовать дополнительные методы анализа ЭЭГ (фрактальные методы анализа) и применять метод вызванных потенциалов (ВП) головного мозга. Обоснование использования длиннолатентных зрительных ВП в дополнительной диагностике эпилепсии представлено в ряде работ как показатель эффективности проводимой терапии и стойкости ремиссии [5].

Международная лига против эпилепсии (ILAE) в качестве основного метода нейровизуализации у пациентов с эпилепсией уже с 1997 г. рекомендует стандартный протокол магнитно-резонансной томографии (МРТ) для всех пациентов с впервые возникшим припадком или впервые выявленной эпилепсией [6], но кроме того, комиссия ILAE по нейровизуализации рекомендует эпилептический протокол МРТ у всех пациентов с резистентной эпилепсией. В настоящее время подчеркивается необходимость использования «эпилептической программы» МРТ с толщиной среза 1,5 мм без пробелов с переформатированием результатов в нескольких плоскостях. Приблизительно одна треть пациентов с фокальной эпилепсией является резистентной с медицинской точки зрения (не менее двух попыток использования противоэпилептических препаратов первого ряда). Вероятность рассмотрения пациента как кандидата на хирургическое лечение эпилепсии значительно повышается, если на MPT обнаружен «структурный субстрат» [7]. В кросс-секционном исследовании у пациентов с фокальной эпилепсией, которым провели стандартное МРТ, патология выявлена в 49%, а у больных с исследованием по эпилептическому протоколу МРТ в 72% [8].

Из современных, но пока не общедоступных функциональных методов нейровизуализации следует назвать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (SPECT), магнитно-резонансную спектроскопию (MRS), образ магнитного источника (MSI),

функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI), позволяющие максимально точно локализовать эпилептогенную зону и картировать функциональные зоны коры головного мозга, например язык и двигательные функции [9].

С нашей точки зрения, в рутинной клинической практике с усовершенствованным интерфейсом может быть использована магнитоэнцефалография (МЭГ). Комбинация МЭГ с МРТ и является методологической основой создания образа магнитного источника (MSI), позволяющего обеспечить максимально точную локализацию очага для хирургического лечения [10].

В последние годы одной из информативных методик, применяемых в эпилептологии, стало генетическое тестирование. Вклад генетических факторов в развитие эпилепсии достаточно высок и составляет 70-80% от всех случаев. Сегодня определена связь с возникновением эпилепсии более чем для 400 генов. Большинство из этих генов экспрессируются в головном мозге и кодируют структуры ионных каналов или нейрорецепторов, играющих жизненно важную роль в стабилизации и распространении нейрональной активности. Мутации в этих генах изменяют работу ионных каналов, нарушают процессы нейронной возбудимости либо дифференцировки коры головного мозга, тем самым вызывая эпилептические припадки. Один ген может быть связан с различными формами эпилепсии, но и один тип эпилепсии может возникнуть в результате дефектов различных генов. Сложность диагностики состоит и в том, что эпилепсия способна вызываться взаимодействием нескольких генов, и это взаимодействие не всегда может быть определено [11]. Современные методики полногеномных (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ) и таргетных тестов (ПЦР, детекция тринуклеотидных повторов, секвенирование по Сэнгеру для подтверждения найденных мутаций) позволяют наиболее точно установить причину эпилепсии, спрогнозировать дальнейшее ее развитие, провести медико-генетическое консультирование родственников больного.

Фармакогенетическое тестирование — одно из направлений современных генетических исследований, которое позволяет оценить индивидуальный генетический профиль пациента с целью прогнозирования ответа на лекарственный препарат и выбора оптимальной тактики лечения. Учитывая, что противоэпилептические препараты назначаются на длительное время и обладают широким спектром потенциальных побочных действий, использование данной методики позволяет подобрать эффективное лекарственное средство при минимизации побочного действия [12]. В настоящее время доступным является тестирование ряда генов изоферментов цитохрома печени Р450, играющих важную роль в фармакокинетике вальпроевой кислоты, карбамазепина, окскарбазепина, топирамата, перампанела, зонисомида и других ПЭП. Важная роль в прогнозировании ответа на АЭП отводится гетеро- и гомозиготному носительству мутантного полиморфного аллельного варианта гена-транспортера лекарственных препаратов MDR1 (C3435T). Активное использование фармакогенетического тестирования пациентов Самарского областного противоэпилептического центра позволило выработать тактику персонализированного назначения вальпроевой кислоты, заранее прогнозируя индивидуальные целевые разовые и суточные дозировки, а также схему наращивания ПЭП [13].

К сожалению, прямого перехода от установки диагноза к назначению селективного препарата до настоящего времени не существует. Ни одна диагностическая процедура (клиническая, нейрофизиологическая, нейровизуализационная, генетическая) не может дать информацию о нарушении функции каналов, рецепторов коркового нейрона. Назначение антиконвульсантов является в большой степени интуитивным, но именно выбор первого препарата для лечения эпилепсии является наиболее важным. Р. Kwan и М. Brodie в 2000 г. опубликовали данные, согласно которым у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией ремиссия достигается только в 47% случаев при назначении первого антиконвульсанта и только у 14% с назначением второго препарата. Последующая смена АЕД позволяет достичь ремиссии еще только у 5% пациентов [14].

Противоэпилептические препараты следует использовать осторожно, с учетом взаимодействия лекарств и возможных побочных эффектов. Это крайне важно для особых групп населения, например пациентов с ВИЧ/СПИД [15].

Количество антиконвульсантов возрастает с каждым годом, увеличивая процент пациентов в ремиссии эпилепсии и/или улучшая качество жизни резистентных к терапии больных за счет значительного урежения припадков и хорошей переносимости терапии. Но все-таки наиболее важным фактором успеха терапии является тщательный анализ результатов диагностики для выбора максимально эффективного первого препарата, а в случае необходимости комбинации препаратов обязательно с учетом механизма действия каждого. Динамической целью контроля приступов в лечении эпилепсии является достижение баланса между факторами, которые влияют на возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) и тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП).

В настоящее время можно сгруппировать антиконвульсанты по основному механизму действия: блокаторы натриевых каналов; блокаторы кальциевых каналов; ГАМК-ергические препараты; блокаторы глутамата; ингибиторы карбоангидразы; гормональные препараты; связывание белка синаптических везикул 2A (SV2A); препараты с неизвестным механизмом действия.

Стоит отметить особенности новых антиконвульсантов: их ценность заключается прежде всего в оригинальном механизме действия. Вероятно, каждый больной, страдающий резистентной эпилепсией, ждет своего препарата или комбинации препаратов, которые подойдут как «ключ к замку» и свершится совпадение генетически детерминированной патологии каналов или рецепторов и механизма действия антиконвульсанта.

В качестве инновационных препаратов, использование которых в России в настоящее время разрешено, следует назвать перампанел, лакосамид, зонисамид. В ближайшее время станут доступными бриварацетам и ретигабин.

Перампанел является неконкурентным антагонистом альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА). Блокирование АМРА-рецепторов обеспечивает оригинальный механизм действия препарата. В октябре 2012 г. в США FDA (Food and Drug Administration) одобрила перампанел (Fycompa) в качестве препарата вспомогательного лечения парциальных приступов (с или без вторичной генерализации припадков), а в июне 2015 г. — для первичных генерализованных

тонико-клонических припадков у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Результаты клинических исследований более чем у 1500 пациентов с медикаментозно-резистентной эпилепсией показали статистически значимое уменьшение количества приступов на 30,8% на дозе 8 мг/сут, в том числе и в российских исследованиях [16, 17].

Лакосамид является модулятором натриевых каналов с новым механизмом действия. Лакосамид выборочно влияет на медленную инактивацию натриевого канала, усиливая ее, без влияния на быструю инактивацию, уменьшает длительную доступность натриевых каналов, нормализует пороги активации нейрона. Особенностью препарата является наличие как таблетированной, так и инъекционной формы, что позволяет рассматривать его как препарат выбора для лечения эпилепсии в случае невозможности перорального приема, а также купирования эпилептического статуса, хотя специальных исследований в связи с этим не проводилось. Лакосамид был использован в качестве дополнительной терапии фокальных эпилепсий, а также у детей с рефрактерной эпилепсией различной этиологии [18] и у взрослых с юношеской миоклонической эпилепсией [19].

В настоящее время лакосамид ожидает одобрения в США в качестве монотерапии и дополнительной терапии для взрослых и подростков в возрасте 17 лет и старше с парциальными приступами. Дозы и режим титрования основываются на клинической эффективности и переносимости. Начальная доза для дополнительной терапии составляет 50 мг дважды в сутки, а затем увеличивается еженедельно шагом 50 мг дважды в сутки до 100–200 мг дважды в сутки. Превосходный фармакокинетический профиль и относительно хорошая переносимость создают оптимальные условия для использования этого препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии.

Основным механизмом действия зонисамида является блокирование натриевых каналов для предотвращения высвобождения нейромедиаторов. Он также оказывает влияние на Т-тип кальциевых каналов и препятствует поступлению кальция в клетку. Кроме того, у зонисамида описано нейропротекторное действие. При пероральном применении зонисамид быстро и полностью всасывается, достигая пиковых уровней в течение 2-4 часов. Особенностью препарата является длительный период полувыведения — до 60 часов, что может положительно сказаться на терапии некомплаентных пациентов. Он имеет высокое сродство к связыванию с красными кровяными клетками (эритроциты) и 40%-ную белоксвязывающую способность, демонстрируя линейную концентрацию в плазме крови в дозах 100-400 мг/сут в один прием. Метаболиты ЦНС не являются биологически активными, и 35% препарата экскретируются в неизмененном виде с мочой. Одним из нежелательных явлений является снижение веса, что в ряде случаев может повысить приверженность к терапии пациентов с избыточным весом. Препарат одобрен для использования в качестве поли- и монотерапии (с 12 лет и старше).

В хирургическом лечении эпилепсии также используют несколько инновационных разработок. Судя по большому опыту стереотаксического лечения эпилепсии в клинике неврологии и нейрохирургии СамГМУ, наибольший интерес представляет магнитно-резонансная навигационная лазерная интерстициальная термотерапия (MRgLITT), зарегистрированная в 2012 г. [20]. Эта новая технология

Visualase® (Медтроник, Инк; Миннеаполис, Миннесота) сочетает в режиме реального времени МРТ-тепловизор с лазерным зондом. MRgLITT может особенно подходить для пожилых пациентов и больных с серьезными сопутствующими заболеваниями высокого риска для трепанации черепа.

MRgLITT является новым, менее инвазивным методом, альтернативым традиционной хирургии эпилепсии. Преимущества его в отсутствии необходимости трепанации черепа, минимальной травматизации, коротком пребывании в стационаре. Эти достоинства методики способны потенциально увеличить количество пациентов с лекарственно-резистентной эпилепсией, которые могут быть прооперированы.

Таким образом, бурное развитие инновационных технологий как в диагностике, так и в лечении эпилепсии внушает оптимизм в отношении увеличения количества пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии. Тем не менее особое внимание следует уделить возможностям интерпретации диагностических данных для персонифицированного назначения терапии пациентам с эпилепсией. Описанные новые антиконвульсанты были использованы в клинике неврологии и нейрохирургии СамГМУ в рамках клинических исследований и сформировали собственный клинический опыт использования.

#### Конфликт интересов не заявляется.

**Авторский вклад:** сбор и систематизация материала — В.А. Калинин, И.Е. Повереннова, А.В. Якунина, Е.М. Бекетова; написание статьи — В.А. Калинин, А.В. Якунина; утверждение рукописи для публикации — И.Е. Повереннова, В.А. Калинин.

### References (Литература)

- 1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005 Apr; 46 (4): 470–2. [Medline].
- 2. Karlov VA, Inosemtseva OS. Analysis of adult patients with epilepsy in the age continuum. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2016; (1S): 38–40. Russian (Карлов В. А., Иноземцева О. С. Анализ взрослых больных эпилепсией в возрастном континууме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016; (1S): 38–40).
- 3. Kalinin VA, Yakunina AV, Poverennova IE. Regularities in the course of epilepsy during various age periods. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015; (S1): 26–30. Russian (Калинин В. А., Якунина А. В., Повереннова И. Е. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015; (S1): 26–30).
- 4. Benbadis SR, Chen S, Melo M. What's shaking in the ICU? The differential diagnosis of seizures in the intensive care setting. Epilepsia 2010 Nov; 51 (11): 2338–40. [Medline].
- 5. Kalinin VA, Poverennova IE, Beketova EM, Gromakovskaya MA. Mathematical modeling of epileptogenesis process in different age groups. Epilepsy and Paroxysmal States 2016; 8 (3): 74–83. Russian (Калинин В.А., Повереннова И.Е., Бекетова Е.М., Громаковская М.А. Математическое моделирование процесса эпилептогенеза в различных возрастных группах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016; 8 (3): 74–83)
- 6. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Epilepsia 1997 Nov; 38 (11): 1255–6. [Medline].
- 7. Stylianou P, Kimchi G, Hoffmann C, Blat I, Harnof S. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery: Part 2 functional neuroimaging. J Clin Neurosci. 2015 Oct 6. [Medline].
- 8. Wieshmann UC. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 Apr; 74 (4): 466–70. [Medline]. [Full Text].

- 9. Ramli N, Rahmat K, Lim KS, Tan CT. Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends. Eur J Radiol 2015 Sep; 84 (9): 1791-800. [Medline].
- 10. Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C, et al. Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. Brain 2003 Nov; 126: 2396-405. [Medline].
- 11. Belousova ED. Genetics of Epilepsy: What for and How to Examine Children with Epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014; 6 (1S): 4–8. Russian (Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; 6 (1S): 4-8).
- 12. Kukes VG, Sychev DA. Personalized Medicine: New Opportunities for Improving the Safety of Pharmacotherapy. Remedium 2010; (1): 38–40. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии. Ремедиум 2010; (1): 38-40).
- 13. Veldiaksova ED, Yakunina AV, Pisar AA. Modern capabilities of personalized prescription antiepileptic drug. The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium" 2017; 19 (4): 56-61. Russian (Вельдяксова Е.Д., Якунина А.В., Писарь А.А. Современные возможности персонализированного назначения противоэпилептических препаратов. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2017; 19 (4): 56-61).
- 14. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engel J Med. 2000 Feb 3; 342 (5): 314-9. [Medline].

- 15. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. Neurology 2012 Jan 10; 78 (2): 139–45. [Medline].
- 16. French J, Krauss G, Steinhoff B, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partialonset seizures: Results of randomized global phase III study 305. Epilepsia 2012; 54 (1): 117–125 DOI: 10.1111/j.1528– 1167.2012.03638.x
- 17. Zhidkova A, Karlov VA, Vlasov PN. Perampanel in pharmacotherapy of focal epilepsy: the efficacy and tolerability in routine clinical practice. Neuroscience and Behavioral Physiology 2016; 116 (9-2): 82–88. Russian (Жидкова И.А., Карлов В. А., Власов П. Н. Перампанел в терапии фокальных эпилепсий: эффективность и переносимость в повседневной клинической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016; 116 (9-2): 82–88). 18. Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-
- Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2012 Jan; 16 (1): 15–9. [Medline].
  19. Afra P, Adamolekun B. Lacosamide treatment of juvenile
- myoclonic epilepsy. Seizure 2012 Apr; 21 (3): 202-4. [Medline].
- 20. Curry DJ, Gowda A, McNichols RJ, Wilfong AA. MRguided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. Epilepsy Behav 2012; 24: 408-414. Abstract.

УДК 616.831-006-07-08»312»

Авторское мнение

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ КИСТОЗНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ

В.Н. Колесов— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры ней-рохирургии им. Е.И. Бабиченко, доктор медицинских наук; **Е.В. Лукина**— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Раз-умовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова, кандидат медицинских наук; А.А. Чехонацкий — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минэдрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии им. Е.И. Бабиченко, доктор медицинских наук.

### THE MODERN VIEW OF THE EXAMINATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH INTRACRANIAL CYSTIC FORMATIONS

V.N. Kolesov — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Neurosurgery n.a. E.I. Babichenko, Professor, Doctor of Medical Sciences; *E.V. Lukina* — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Neurology n.a. K.N. Tretyakov, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; *A.A. Chekhonatsky* — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Neurosurgery n.a. E.I. Babichenko, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 21.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Колесов В. Н., Лукина Е. В., Чехонацкий А. А. Современный взгляд на обследование и лечение больных с внутричерепными кистозными образованиями. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 147-149.

*Цель:* определить диагностическую и лечебную тактику (консервативную и оперативную) у больных с внутричерепными кистами различного генеза. Под наблюдением находились 116 пациентов с различными кистозными образованиями головного мозга. Уточнены диагностическая тактика и принципы лечения. Дана оценка результатов лечения.

Ключевые слова: внутричерепные кисты, диагностика, лечение.

Kolesov VN, Lukina EV, Chekhonatsky AA. The modern view of the examination and treatment of patients with intracranial cystic formations. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 147-149.

Objective: to determine the diagnostic and treatment policy (conservative and operative) in patients with intracranial cysts of various origins. We observed 116 patients with different brain cystic formations. Diagnostic tactics and principles of treatment were refined. The evaluation of treatment results was made.

Key words: intracranial cysts, diagnosis and treatment.

Интракраниальные кисты представляют собой одну из неясных, хотя и часто встречающихся про-

Ответственный автор — Лукина Елена Владимировна

Тел.: 89053831726

E-mail: lukina-elena72@yandex.ru

блем неврологии и нейрохирургии. В связи с широким внедрением в клиническую практику морфологических методов обследования: компьютерной томографии (КТ) и ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) головного мозга значительно увеличилось число пациентов с вовремя диагностированными интракраниальными кистами, имеющими различное происхождение, строение и локализацию. Эти кисты могут располагаться в различных отделах головного мозга. Довольно часто они клинически протекают бессимптомно и являются диагностической находкой.

Эти больные с внутричерепными кистозными образованиями требуют применения как различных диагностических приемов и методов обследования, так и разных подходов в процессе лечения [1–4].

До настоящего времени не существует единой классификации внутричерепных кист. Выделяют кистообразующие опухоли, коллоидные кисты, кистозные перерождения шишковидной железы, врожденные арахноидальные, посттравматические, постинсультные, паразитарные и другие кисты, а также кистозные образования, возникшие при активации аутоиммунных процессов.

Под нашим наблюдением находились 116 больных с внутричерепными кистозными образованиями, из них 11 опухолевой природы, 2 паразитарные, остальную группу (103 наблюдения) составляли арахноидальные кисты. У 22 больных причиной образования кист были тяжелые черепно-мозговые травмы 5—10- летней давности. У 48 больных в анамнезе ишемические и геморрагические инсульты. У остальных 33 пациентов причина образования кисты выявлена не была. Возраст больных варьировался от 16 до 64 лет. По гендерному признаку существенных различий не отмечалось. Мужчин было 67 человек, женщин 49.

Больные с опухолевыми и паразитарными кистами подверглись оперативному вмешательству. Другая ситуация возникает при лечении арахноидальных кист. Основная масса кистозных образований имеет небольшие размеры, и расположены они конвекситально. Признаков внутричерепной гипертензии (как клинических, так и параклинических, в т.ч. застойные явления на глазном дне) не было выявлено ни у одного больного. Поэтому все больные с арахноидальными кистами велись консервативно и наблюдались до 3—4 лет. При этом отмечено отсутствие какой-либо отрицательной динамики при нейровизуализации головного мозга.

Современные диагностические методы, такие как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, КТ-цистернография, радионуклидная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, электроэнцефалография, позволяют с большой долей вероятности определить вид и локализацию кисты. В тоже время они не всегда позволяют с полной уверенностью говорить о ее генезе и о взаимоотношении кистозных образований с различными интракраниальными структурами [4].

В зависимости от природы кистозного образования, данных инструментального обследования и наличия той или иной неврологической симптоматики решается вопрос о консервативном или оперативном лечении этих пациентов [1–3]. Основные показания к оперативному лечению следующие: прогрессирование гипертензионно-гидроцефального синдрома, нарастание очаговой неврологической симптоматики, увеличение дислокационных явлений поражения ствола головного мозга, плохо или совсем медикаментозно не курабельные эпилептические припадки, а также опухолевая или паразитарная природа кист [4, 5].

Арахноидальные кисты, занимающие первое место среди внутричеренных кистозных образований. часто протекают клинически бессимптомно и обнаруживаются случайно при нейровизуализации. Считается, что они возникают вследствие перенесенной травмы, нарушения мозгового кровообращения или инфекции, часто бывают перинатального генеза [6]. Постоянно возникает вопрос: какой тактике придерживаться при выявлении арахноидальных кист в зависимости от их размеров, локализации, а также наличия какой-либо неврологической симптоматики и ее динамики? Требуется ли простое наблюдение за состоянием больного, проведение консервативного лечения или же выполнение хирургического вмешательства? Клинически арахноидальные кисты могут сопровождаться гипертензионно-гидроцефальным синдромом, эпилептическими припадками, теми или иными неврологическими выпадениями. Возможны и такие грозные осложнения, как кровоизлияние в кисту при последующей даже минимальной травме головы (minimal head injury), которое возникает в результате гидродинамического разрежения в зоне контакта стенки кисты и ее содержимого. В литературе описаны случаи эффекта гипердренажа при шунтировании кист с дальнейшим развитием коллапса мозга и отрывом крупных артериальных и венозных коллекторов с формированием внутричерепных гематом. В таких случаях не исключено нарастание грубого неврологического дефицита и даже возможен летальный исход [7].

Увеличение размеров кист в процессе динамического наблюдения, большие их размеры могут вызывать нарастание неврологической симптоматики, что связано с клапанным механизмом. Таким больным показано оперативное лечение. Большинство нейрохирургов придерживаются устоявшейся точки зрения: проведение традиционной краниотомии с широкой фенестрацией стенок кисты, но данный метод достаточно травматичен, и у этих пациентов в дальнейшем часто происходит реаккумулирование кистозного содержимого.

В настоящее время в связи с развитием эндоскопической и микрохирургической техники перспективным методом лечения является нейроэндоскопическое шунтирование (кистоцистернальное, кистовентрикулярное), хотя в ряде случаев может происходить окклюзия шунта. При выборе того или иного метода оперативного вмешательства необходимо учитывать локализацию кисты и ее размеры, а также динамику указанных выше данных во времени [1, 3, 5].

Таким образом, вопросы диагностики и лечения внутричерепных кистозных образований до настоящего времени в литературе отражены недостаточно. При этом предлагаются разноречивые подходы к процессам диагностики и лечения.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — В.Н. Колесов, Е.В. Лукина; утверждение рукописи к публикации — В.Н. Колесов, А.А. Чехонацкий.

#### References (Литература)

1. Kolesov VN, Sekulovic SZ. Diagnostic and therapeutic strategy with intracranial cysts of various origins. Russian Neurosurgical Journal n.a. A. L. Polenov 2012; (4) Special issue: 273–274. Russian (Колесов В. Н., Скулович С. З. Диагностическая и лечебная тактика при внутричерепных кистах различного генеза. Российский нейрохирургический журнал

- им. профессора А.Л. Поленова 2012; (4) Специальный выпуск: 273–274).
- 2. Haider AS, Kee C, DeBacker DL, et al. A Nonoperative Approach for Neurosurgical Management of a Sylvian Fissure Dermoid Cysts. Cureus 2016 Oct 24; 8 (10): e843.
- 3. El Damaty A, Marx S, Fleck S, Schroeder HW. Neuroendoscopic Approach to Intracranial Ependymal Cysts. World Neurosurg 2017 Jan; 97: 383–389.
  4. Eide PK, Ringstad G. Results of surgery in symptomatic
- 4. Eide PK, Ringstad G. Results of surgery in symptomatic non-hydrocephalic pineal cysts: role of magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. Acta Neurochir (Wien) 2017 Feb; 159 (2): 349–361.
- 5. Altibi AM, Qarajeh RA, Belsuzarri TA, Maani W, Kanaan TM. Primary cerebral echinoccocosis in a child: Case report Surgical technique, technical pitfalls, and video atlas. Surg Neurol Int 2016 Nov 21; 7 (Suppl 37): S893-S898.
- 6. Yüksel MO, Gürbüz MS, Senol M, Karaarslan N. Spontaneous Subdural Haematoma Developing Secondary to Arachnoid Cyst Rupture 2016 Oct; 10 (10): PD05-PD06.
- 7. Bao XJ, Li XY, Wang QP, et al. Intraparenchymal endodermal cyst with spontaneous intracystic hemorrhage in the temporal lobe of an adult. Medicine (Baltimore) 2016 Nov; 95 (46): e4968.

УДК 616.853,612.176,612.82/83

Оригинальная статья

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОМЕТРИИ И СОМАТОСЕНСОРНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У МУЖЧИН И ЖЕНІЦИН

О.О. Лесик — ФГБОУ ВО «Рязанский ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра неврологии, ней-рохирургии и медицинской генетики, аспирант; В.А. Жаднов — ФГБОУ ВО «Рязанский ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор, доктор медицинских наук.

### CORRELATION OF CARDIOINTERVALOMETRIC AND SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL PARAMETERS IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH EPILEPSY

O.O. Lesik — Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Post-graduate; V.A. Zhadnov — Ryazan State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 21.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

*Лесик О.О., Жаднов В.А.* Взаимосвязь показателей кардиоинтервалометрии и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга при эпилепсии у мужчин и женщин. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 149–154.

В качестве дополнительного метода обследования пациентов с эпилепсией возможно использование вызванных потенциалов головного мозга (ВП) и кардиоинтервалометрии (КИМ). *Цель*: определить взаимосвязь функционального состояния головного мозга и напряженности регуляторных систем и оценить адаптационные возможности при эпилепсии у мужчин и женщин. *Материал и методы*. Обследовались 46 мужчин (1-я группа) и 34 женщины (2-я группа) с достоверным диагнозом «Эпилепсия». Оценивались максимальная амплитуда и общая площадь соматосенсорных ВП и показатели КИМ. *Результаты*. При эпилепсии отмечается увеличение показателей ВП, что свидетельствует о повышенной синхронизации нейронов и высокой возбудимости нервной ткани. Однако при гипервентиляции у мужчин с эпилепсией выявлено тормозное, а у женщин возбуждающее влияние головного мозга, после нагрузки тенденции сохраняются. По результатам КИМ у женщин с эпилепсией определяется ваготония, нормальная активность регуляторных систем и автономная регуляторных сердечного ритма. Мужчины с эпилепсией требуют больших энергетических затрат и напряженности регуляторных систем у мужчин и женщин при эпилепсии. Обнаруженные признаки дезадаптации и неблагоприятного течения заболевания позволяют вовремя отреагировать врачу и улучшить качество жизни пациента.

Ключевые слова: эпилепсия, кардиоинтервалометрия, вызванные потенциалы, адаптация.

### Lesik OO, Zhadnov VA. Correlation of cardiointervalometric and somatosensory evoked potential parameters in male and female patients with epilepsy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 149–154.

Somatosensory evoked potentials and cardiointervalometry can be used as additional methods of examination of patients with epilepsy. *Aim*: determination of relationships between functional state of the brain and stress on regulatory systems, so as to assess the adaptive potential of male and female patients with epilepsy. *Materials and methods*. 46 male patients (group 1) and 34 female patients (group 2) diagnosed with epilepsy participated in the study. Analyzed parameters included maximum amplitude, total area of somatosensory evoked potentials and cardio-intervalometric parameters. *Results*. In patients with epilepsy, there is an increase in EAP indicators that suggestive of increased neuronal synchronization. However, with hyperventilation physiological probe, male patients demonstrated inhibition while female patients demonstrated stimulating effect of the brain. This tendency persisted in both groups of patients after hyperventilation. Cardiointervalometric findings in female patients were consistent with vagotony, indicative of normal activity of regulatory systems and the autonomous regulation of heart rhythm. Male patients with epilepsy require significant energy in order to adapt to the load, resulting to stress of regulatory systems. *Conclusion*. Additional methods of examination identify features of the functional state of the brain and stress on regulatory systems in male and female patients with epilepsy. Signs of disadaptation and unfavorable course of the disease allow timely diagnosis and improve the quality of life of the patient.

Key words: epilepsy, cardiointervalogram, evoked potentials, adaptation.

Введение. Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, представляющее серьезную медицинскую и социальную проблему. В настоящее время достигнуты значительные успехи в научных исследованиях в различных сферах эпилептологии: нейрофизиологии, нейровизуализации, нейрофармакологии, генетики [1]. В проблеме диагностики и лечения эпилепсии велика роль патогенеза и патофизиологических механизмов развития заболевания. Общепризнанным методом диагностики является электроэнцефалография (ЭЭГ), помогающая правильно поставить диагноз, решить вопрос о форме заболевания, о необходимости и способе лечения, или при злоупотреблении ею «виновная в ложных диагностических решениях» [2].

В качестве дополнительного метода обследования пациентов возможно использование вызванных потенциалов головного мозга (ВП) и кардиоинтервалометрии (КИМ).

Вызванные потенциалы могут изменяться при морфологической интактности мозговых структур и отсутствии нарушений чувствительности, поэтому применение этого метода обосновано при эпилепсии. ВП дают возможность количественно тестировать возбудимость мозговой ткани, наклонность исследуемых структур к синхронизации активности, оценить порог судорожной готовности, объем структур, вовлекаемых в патологию в разных функциональных состояниях мозга. Однако клинические исследования ВП при эпилепсии встречаются гораздо реже, чем в других областях неврологической практики. При эпилепсии нарастает максимальная амплитуда и общая площадь ВП из-за слияния компонентов в более высокоамплитудные и продолжительные ответы с преобразованием их в комплексы типа «спайк — волна». Использование длиннолатентных соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга (ССВП) позволит определить общую центральную сенситизацию головного мозга [3].

Кардиоинтервалометрия, или оценка вариабельности сердечного ритма, отражает разные аспекты функционального состояния систем регуляции и адаптационные возможности в состоянии покоя, при гипервентиляционной нагрузке, степень центральной модуляции парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы [4-6]. Функциональная активность ЦНС, регуляция и различные методы адаптации к патологическому процессу осуществляются с помощью сложных взаимоотношений нейрофизиологических и метаболических процессов. Представления о роли коры головного мозга в регуляции вегетативных функций, признание саморегуляторных механизмов в обеспечении базального уровня активности висцеральных систем, использование принципов системного подхода при интерпретации церебровисцеральных взаимоотношений [7-9] позволили по-новому оценить механизмы нарушения вегетативной регуляции.

Благодаря дополнительным методам исследования больных эпилепсией, таким как соматосенсорные вызванные потенциалы головного мозга и кардиоинтервалометрия, можно выявить функциональные взаимоотношения различных систем и адаптационные способности организма. Для оценки функционально-динамического состояния вегетативного ба-

**Ответственный автор —** Лесик Ольга Олеговна Тел.: 8-910-907-92-58 E-mail: lesik.olga@gmail.com

ланса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения, а также функционального состояния головного мозга, неспецифических адаптационных механизмов применяется стандартная проба с гипервентиляцией.

Эффект гипервентиляции связан с церебральной гипокапнией, развивающейся в результате спазма артериол и уменьшения мозгового кровотока в ответ на снижение содержания кислорода в крови. Гипоксия приводит к деполяризации нейронов, повышению их возбудимости и общему деполяризационному сдвигу в коре, с чем связано провоцирование патологической активности при эпилепсии. Следовательно, данная проба вызывает острую стрессовую реакцию организма, которая отражается на функциональном состоянии головного мозга при ССВП и вызывает напряжение регуляторных систем организма при КИМ.

*Цель*: определить взаимосвязь функционального состояния головного мозга и напряженности регуляторных систем и оценить адаптационные возможности при эпилепсии у мужчин и женщин.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с достоверным диагнозом «Эпилепсия», из них 1-я группа: 46 мужчин (57,5%) в возрасте от 21 до 60 лет (средний возраст 40,33±12,4 года); 2-я группа: 34 женщины (42,5%) в возрасте от 22 до 56 лет (средний возраст 45,15±8,2 года). У мужчин при манифестации заболевания в возрасте от 1 до 21 года у 14 пациентов наблюдалась идиопатическая эпилепсия, у 13 симптоматическая, причинами которой были ЧМТ (9 больных) и инфекция (4 пациента). В период от 21 года до 39 лет отмечается только симптоматическая эпилепсия (19 больных), причинами которой были ЧМТ (9 пациентов), алкоголь (6 больных), а также инфекция (3 пациентов) и инсульт (2 больных). У женщин при манифестации заболевания в возрасте от 1 до 21 года у 14 пациентов наблюдалась идиопатическая эпилепсия, у 7 симптоматическая, причинами которой были инфекция (3 больных), ЧМТ (2 пациентов), психогения (2 больных). В период от 21 года до 39 лет отмечается только симптоматическая эпилепсия (13 пациентов), причинами которой были психоэмоциональные факторы (8 больных), инфекция (4 пациента), а также ЧМТ (1 больной). В качестве контроля для 1-й группы использовались мужчины (22 человека) без признаков эпилепсии (средний возраст 40,95±12,55 года); для 2-й группы — женщины (18 человек) без признаков эпилепсии (средний возраст 42,67±13,24 года).

Исследовались длиннолатентные соматосенсорные вызванные потенциалы, оценивались максимальная амплитуда и площадь вызванного потенциала. Проводилась стимуляция срединного нерва правой руки с регистрацией ССВП по двум каналам, электроды которых располагались на скальпе в проекции задних центральных извилин — первичной чувствительной зоны (СЗ, С4 по схеме «10–20»). Для количественной оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы использовалась краткосрочная кардиоинтервалометрия по методу Р.М. Баевского, анализировались: среднее квадратичное отклонение (СКО), индекс напряжения (ИН), индекс централизации (ИЦ), показатель активности регуляторных систем (ПАРС).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Для анализа использовались непараметрические методы, так как в большинстве выборок распределение признаков не соответствовало

нормальному распределению. Для описания количественных признаков рассчитывались медиана (Ме), нижний и верхний квартили [Q1; Q3]. Номинальные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот, средние значения в виде M±m. Достоверность различий двух независимых выборок определялась с использованием критерия Манна -Уитни. При p<0,05 различие считалось значимым. Статистический анализ связи признаков проводился с помощью непараметрического метода корреляции Спирмена. При исследовании потенциальной линейной связи между показателями непараметрического распределения применялся коэффициент корреляции Спирмена. Корреляционная связь по степени силы условно классифицировалась как сильная (при коэффициенте корреляции r>0,70), средняя (r=0,50-0,69), умеренная (r=0,30-0,49), слабая (r=0,20-0,29) или очень слабая (r<0,19).

**Результаты.** При сравнительном анализе показателей соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга в зависимости от пола и наличия эпилепсии получены следующие результаты.

В фоновом состоянии у мужчин с эпилепсией амплитуда и плошадь ВП в отведениях СЗ и С4 достоверно выше, чем у мужчин без нее (4,25 [2,99; 5,01]; 3,87 [3,3; 5,18]; 21,41 [16,31; 27,37]; 19,4 [16,1; 24,4] соответственно). При гипервентиляции амплитуда ВП в отведении С4 статистически достоверно выше, чем в группе контроля (3,82 [2,79; 4,65]). При нагрузочной пробе показатели ВП увеличиваются в группе контроля, у мужчин с эпилепсий наблюдается обратная тенденция, причем амплитуда и площадь ВП в отведении С3 при гипервентиляции статистически достоверно ниже, чем в фоновом состоянии, что говорит о высокой исходной активности головного мозга и низкой адаптации к нагрузочной пробе. После гипервентиляции в группе контроля отмечается уменьшение, а у мужчин с эпилепсией увеличение всех показателей, однако в 1-й группе все параметры статистически достоверно выше, чем у мужчин без эпилепсии (4,19 [2,76; 7,39]; 4,06 [2,96; 6,5]; 17,8 [15,38; 24,89]; 16,23 [13,75; 25,08]).

В фоновом состоянии у женщин с эпилепсией амплитуда и площадь ВП в отведениях СЗ и С4 достоверно выше, чем у женщин без нее (3,91 [2,78; 6,38]; 4,03 [2,73; 5,89]; 22,62 [16,96; 29,26]; 19,12 [16,75; 28,81] соответственно). При гипервентиляции в обеих группах выявлено увеличение показателей ВП, при этом во 2-й группе амплитуда в отведениях СЗ и С4 статистически достоверно выше, чем в группе контроля (4,57 [2,77; 6,04]; 4,57 [3,2; 5,51]). После гипервентиляции у женщин с эпилепсией все показатели статистически достоверно выше, чем у женщин без нее (4,49 [2,94; 5,46]; 4,74 [2,81; 5,91]; 23,55 [16,1; 30,01]; 22,36 [16,03; 29,74]).

При сравнительном анализе показателей соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга, кардиоинтервалометрии у мужчин и женщин с эпилепсией получены следующие данные (табл. 1).

При сравнении мужчин и женщин с эпилепсией в фоновом состоянии статистически значимых различий не получено. При гипервентиляции у мужчин отмечается снижение всех показателей, а у женщин повышение, что отражает статистически достоверная разница амплитуды и площади ВП. Это свидетельствует о возбуждающем и тормозном влиянии головного мозга соответственно. При релаксации у женщин продолжается рост показателей, тогда как у мужчин они стремятся к исходному состоянию, причем в отведении СЗ отмечается статистически достоверная разница.

При сравнительном анализе показателей кардиоинтервалометрии в зависимости от пола и наличия эпилепсии получены следующие результаты.

В фоновом состоянии у мужчин с эпилепсией показатели СКО статистически достоверно ниже: 0,053 [0,03; 0,081], чем в группе контроля: 0,082 [0,049; 0,087], ИН статистически достоверно выше: 95,887 [33,881; 219,711], чем в группе контроля: 37,245 [26; 78,531]. Следовательно, в 1-й группе выявлено усиление симпатической регуляции, ослабление подкорковых нервных центров, напряжение регуляторных систем. При гипервентиляции у мужчин с эпилепсией определяется преобладание парасимпатической нервной системы, некоторая активация подкорковых

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга, кардиоинтервалометрии больных эпилепсией мужчин и женщин, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Мужчины с эпилепсией			Женщины с эпилепсией		
	Фон	ГВ	ПГВ	Фон	ГВ	ПГВ
Амплитуда	6,16	5,39*	5,37*	6,87	7,0	7,86
max, мкВ С3	[4,4; 8,18]	[3,55; 7,0]	[4,13; 7,19]	[4,34; 15,04]	[4,45; 10,85]	[4,73; 12,26]
Амплитуда	6,95	5,0*	5,57	7,35	7,45	8,82
max, мкВ С4	[4,05; 8,64]	[3,59; 7,85]	[3,48; 9,19]	[4,21; 19,92]	[4,7; 13,29]	[4,38; 13,79]
Площадь	26,51	22,96*	26,16*	28,23	26,74	30,06
мкВ², С3	[21,21; 33,83]	[19,52; 30,94]	[19,3; 32,15]	[21,99; 32,95]	[22,81; 35,0]	[25,19; 36,84]
Площадь	27,38	22,59*	25,46	28,88	29,22	30,6
мкВ², С4	[19,39; 36,54]	[19,81; 29,57]	[18,44; 32,36]	[23,22; 39,06]	[21,77; 35,5]	[22,47; 39,13]
CKO, c	0,053	0,045	0,042	0,046	0,05	0,05
	[0,03; 0,081]	[0,03; 0,084]	[0,027; 0,056]	[0,029; 0,07]	[0,038; 0,07]	[0,024; 0,067]
ИН	95,887	127	117,148	103,056	80,92	74
	[33,881; 219,711]	[32,795; 222,8]	[63,723; 260,453]	[37,01; 243,283]	[57,31; 149,59]	[47,72; 256,988]
ИЦ	1,222	0	1,25	1,209	0	0,48
	[0; 3,22]	[0; 0,993]	[0; 2,996]	[0; 1,78]	[0; 1,065]	[0; 2,094]
ПАРС	3 [2; 4]	3* [2; 4]	3 [2; 5]	3 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1,5; 4,5]

П р и м е ч а н и е : \* — статистическая значимость различий p<0,05.

нервных центров, при этом ИЦ статистически достоверно ниже при нагрузке. После гипервентиляции в 1-й группе показатели СКО статистически достоверно ниже: 0,042 [0,027; 0,056], ИН выше: 117,148 [63,723; 260,453], чем в группе контроля: 0,413 [0,23; 0,837]; 53,247 [28; 108,89]. У мужчин с эпилепсией возобновляется симпатическая регуляция, усиливается напряжение регуляторных систем. Показатели СКО, ИЦ при релаксации статистически достоверно ниже, чем при нагрузочной пробе, что говорит о восстановлении активности автономной регуляции. При сравнении у мужчин с эпилепсией показатели СКО при релаксации статистически достоверно выше, чем в фоновом состоянии, что показывает недостаточную адаптацию и восстановление показателей к исходному уровню. В группе контроля обратная тенденция: показатели СКО при релаксации статистически достоверно ниже, чем в фоновом состоянии.

В фоновом состоянии у женщин с эпилепсией показатели СКО статистически достоверно ниже: 0,046; [0,029; 0,07], чем в группе контроля: 0,078 [0,049; 0,218], ИН статистически достоверно выше (103,056 [37,01; 243,283]), чем в группе контроля (40,52 [17,063; 73,33]); значит, во 2-й группе усиление симпатической регуляции, активности подкорковых нервных центров и напряжения регуляторных систем. При гипервентиляции у женщин с эпилепсией ИЦ, ПАРС (0 [0; 1,065]; 2 [1;3]) статистически достоверно ниже, чем в фоновом состоянии (1,209 [0; 1,78]; 3 [1;4]), что говорит об ослаблении влияния подкорковых нервных центров, автономной регуляции при нагрузке. При релаксации во 2-й группе ИЦ и ПАРС (0,48 [0; 2,09]; 2 [1,5; 4,5]) статистически достоверно выше, чем при нагрузочной пробе (0 [0; 1,065]; 2 [1;3]); следовательно, нарастает напряжение регуляторных систем, что свидетельствует о реактивности и неадекватной адаптации.

В фоновом состоянии у женщин с эпилепсией наблюдаются преобладание симпатической нервной системы, нормальная активность подкорковых нервных центров, высокий уровень централизации.

При гипервентиляции у женщин нарастает влияние парасимпатической, а у мужчин симпатической нервной системы, уровень централизации снижается, у мужчин выражено ослабление, а у женщин регистрируется нормальная активность подкорковых нервных центров. При этом выявлено статистически достоверное большее напряжение регуляторных систем у мужчин, чем у женщин. После гипервентиляции продолжаются изменения показателей (у мужчин усиливается симпатическая регуляция, а у женщин уменьшается) нормальной активности подкорковых нервных центров с тенденцией к повышению, а также усиливается влияние ЦНС.

Проанализирована взаимосвязь показателей кардиоинтервалометрии и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга при эпилепсии в зависимости от пола. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

У мужчин с эпилепсией в фоновом состоянии индекс централизации имел умеренные отрицательные корреляционные связи с амплитудой и площадью ССВП в обоих отведениях, а показатель активности регуляторных систем — только в отведении С4. При гипервентиляции отмечены умеренные отрицательные корреляционные связи индекса централизации с амплитудой и площадью ВП в отведении С4, показателя активности регуляторных систем — со всеми показателями ССВП, кроме площади ВП в отведении С3. При релаксации выявлено увеличение количества корреляционных связей. Определяются умеренные отрицательные корреляционные связи площади ВП в обоих отведениях с СКО, положительные — с индексом напряжения. Амплитуда ВП в обоих отведениях имеет умеренные отрицательные корреляционные связи с индексом централизации и показателем активности регуляторных систем.

У женщин с эпилепсией в фоновом состоянии показатель СКО имел умеренные положительные корреляционные связи с площадью ВП в обоих отведениях. Определяются умеренные отрицательные корреляционные связи индекса напряжения с

Таблица 2
Корреляционная матрица показателей кардиоинтервалометрии и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга у мужчин с эпилепсией (фоновое состояние, гипервентиляция, релаксация)

Показатель	СКО	ИН	иц	ПАРС
	Фон			
Амплитуда в отведении С3	0,030	-0,060	-0,370*	-0,235
Амплитуда в отведении С4	0,034	-0,024	-0,298*	-0,340*
Площадь в отведении С3	0,287	-0,242	-0,380*	-0,276
Площадь в отведении С4	0,277	-0,236	-0,329*	-0,396**
	Гипервентиляци	я		
Амплитуда в отведении С3	0,043	0,024	-0,291	-0,364*
Амплитуда в отведении С4	-0,006	0,103	-0,313*	-0,366*
Площадь в отведении С3	0,288	-0,223	-0,295	-0,264
Площадь в отведении С4	0,224	-0,192	-0,304*	-0,323*
	Релаксация			
Амплитуда в отведении С3	-0,226	0,234	-0,466**	-0,378*
Амплитуда в отведении С4	-0,239	0,278	-0,495**	-0,495**
Площадь в отведении С3	-0,330*	0,339*	-0,260	-0,134
Площадь в отведении С4	-0,358*	0,359*	-0,319*	-0,276

П р и м е ч а н и е :  $^*$  — статистическая значимость различий p<0,05,  $^{**}$  — статистическая значимость различий p<0,01.

NEUROLOGY 153

Таблица 3 Корреляционная матрица показателей кардиоинтервалометрии и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга у женщин с эпилепсией (фоновое состояние, гипервентиляция, релаксация)

Показатель	СКО	ИН	иц	ПАРС		
Фон						
Амплитуда в отведении С3	0,311	-0,305	0,014	-0,119		
Амплитуда в отведении С4	0,306	-0,286	0,009	-0,151		
Площадь в отведении С3	0,352*	-0,362*	-0,057	-0,053		
Площадь в отведении С4	0,487**	-0,488**	-0,099	-0,138		
	Гипервентиляция	1				
Амплитуда в отведении С3	-0,009	-0,009	0,065	-0,397*		
Амплитуда в отведении С4	0,112	-0,095	0,162	-0,398*		
Площадь в отведении С3	0,300	-0,344	0,042	-0,326		
Площадь в отведении С4	0,306	-0,339	0,038	-0,403*		
	Релаксация					
Амплитуда в отведении С3	0,293	-0,040	0,054	-0,573**		
Амплитуда в отведении С4	0,249	-0,021	0,033	-0,449*		
Площадь в отведении С3	0,375*	-0,195	0,137	-0,468*		
Площадь в отведении С4	0,401*	-0,242	0,110	-0,486**		

Примечание: \* — статистическая значимость различий р<0,05, \*\* — статистическая значимость различий р<0,01.

площадью ССВП в отведении СЗ и С4. При гипервентиляционной нагрузке выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи показателя активности регуляторных систем с амплитудой ВП в обоих отведениях и площадью ВП в отведении С4. При релаксации показатель активности регуляторных систем имел отрицательные корреляционные связи средней силы с амплитудой ВП в отведении С3, умеренные — с амплитудой ВП в отведении С4, а также площадью ССВП в обоих отведениях. Определяются умеренные положительные корреляционные связи показателя СКО с площадью ССВП в обоих отведениях.

Обсуждение. Вызванные потенциалы могут значительно меняться при морфологической интактности мозговых систем и отсутствии нарушений чувствительности, поэтому использование этого метода при эпилепсии логично. ВП дает возможность количественно тестировать возбудимость мозговой ткани, наклонность исследуемых структур к синхронизации активности, оценить порог судорожной готовности, объем структур, вовлекаемых в патологию в разных функциональных состояниях мозга. Тем не менее клинические исследования ВП при эпилепсии проведены в гораздо меньшем объеме, чем в других областях неврологической диагностики.

В данной работе у больных эпилепсией мужчин и женщин наблюдаются более высокие показатели ССВП, что свидетельствует о повышенной синхронизации и возбудимости головного мозга, в отличие от контрольных групп.

Показатели ССВП сами по себе не могут полностью охарактеризовать состояние мозга при эпилепсии, необходимо применение функциональных проб, в частности гипервентиляции. Эффект гипервентиляции связан с церебральной гипоксией, которая приводит к деполяризации мембраны нейронов, повышению их возбудимости и общему деполяризационному сдвигу в коре. Это проявляется укорочением латентных периодов и увеличением амплитуды ССВП. Отсутствие нарастания или падение ампли-

туды вызванного потенциала при гипервентиляции могут быть связаны с исходным более возбужденным состоянием, а чрезмерный деполяризационный сдвиг на определенной стадии приводит к качественным изменениям реактивности нейронов, резко снижая их способность к возбудительным реакциям [3].

В анализе данных кардиоинтервалометрии при гипервентиляции индекс централизации снижается, что говорит об ослаблении активности ЦНС, при этом показатель активности регуляторных систем у мужчин с эпилепсией статистически достоверно выше, чем у женщин. Комплексная оценка вариабельности сердечного ритма предусматривает диагностику функциональных состояний. Первичные реакции, выводящие системы организма на более интенсивный уровень функционирования, что типично для любого вида стресса, обеспечиваются выбросом гормональных веществ из надпочечников и активацией симпатической части вегетативной нервной системы. Наиболее быстро реагирует мозговой слой надпочечников, усиливая синтез и выброс основного гормона стресса — адреналина. Одновременно увеличивается активность симпатической нервной системы с повышением выброса норадреналина из пресинаптических окончаний симпатических нервномышечных окончаний [10-12]. Изменения вегетативного баланса в виде активации симпатического звена, а также ПАРС свидетельствуют о подключении высших уровней управления, сильном напряжении регуляторных систем, рассматриваются как неспецифический компонент адаптационной реакции в ответ на различные стрессорные воздействия (в данном случае на гипервентиляцию).

Оценка взаимосвязи показателей кардиоинтервалометрии и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга позволяет определить функциональное состояние нервной системы в целом и охарактеризовать адаптационные возможности и резервы организма. Состояние напряжения механизмов адаптации связано с увеличением степени напряжения регуляторных систем и адекватно росту

уровня функционирования при достаточном функциональном резерве. Состояние неудовлетворительной адаптации характеризуется дальнейшим повышением степени напряжения регуляторных систем, но уже сопровождается снижением функционального резерва. При срыве адаптации основное значение приобретает падение уровня функционирования системы, происходящее в результате значительного уменьшения функционального резерва и истощения регуляторных систем.

У больных мужчин увеличение показателей ССВП сопровождается снижением индекса централизации и показателя активности регуляторных систем, а также активизацией симпатической нервной системы и повышением напряженности регуляторных систем.

У больных женщин увеличение показателей ССВП сопровождается снижением индекса напряжения и показателя активности регуляторных систем, а также активизацией парасимпатической нервной системы и уменьшением напряженности регуляторных систем.

Заключение. При эпилепсии отмечается увеличение показателей соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга, что говорит о повышенной синхронизации нейронов и высокой возбудимости нервной ткани. Однако при гипервентиляции у мужчин с эпилепсией выявлено тормозное, а у женщин возбуждающее влияние головного мозга, после нагрузки тенденции сохраняются, что свидетельствует о различном течении и прогнозе заболевания, а также требует соответствующей дальнейшей коррекции лечения.

По результатам кардиоинтервалометрии у женщин с эпилепсией определяется ваготония, нормальная активность регуляторных систем и автономная регуляция сердечного ритма. Мужчины с эпилепсией требуют больших энергетических затрат и напряженности регуляторных систем для адаптации к нагрузке.

Дополнительные методы обследования дают возможность выявить особенности функционального состояния головного мозга и напряженности регуляторных систем у мужчин и женщин при эпилепсии. Обнаруженные признаки дезадаптации и неблагоприятного течения заболевания позволяют вовремя отреагировать врачу и улучшить качество жизни пациента.

## Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — О.О. Лесик; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — О.О. Лесик, В.А. Жаднов; утверждение рукописи для публикации — В.А. Жаднов.

## References (Литература)

- 1. Karlov VA. Epilepsy in children and adult females and males. M.: Meditsina Publishers, 2010; 720 р. Russian (Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010; 720 с.).
- 2. Zenkov LR. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology). М.: LLC "Medical information Agency", 2002; 416 р. Russian (Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002; 416 с., ил.).
- 3. Zenkov LR, Ronkin MA. Functional diagnosis of nervous diseases: guide for physicians. M.: Medpress-inform, 2011; 488 р. Russian (Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011; 488 с.).
- 4. Baevsky RM, Ivanov GG. Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications. Ultrasound functional diagnostics 2001; (3): 108–127. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая функциональная диагностика 2001; (3): 108–127).
- 5. Algra A, Gates PC, Fox A. J, et al. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. Stroke 2003; 34 (12): 2871–2875.
- 6. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. Circulation 2001; 104 (17): 2024–2028.
- 7. Anokhin PK. Cybernetics of functional systems: selected works. M: Medicine, 1998; p. 397. Russian (Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем: избранные труды. М.: Медицина, 1998; 397 с.).
- 8. Sudakov KV. System mechanisms of behavior. M.: Medicine, 1990; 240 р. Russian (Судаков К.В. Системные механизмы поведения. М.: Медицина, 1990; 240 с.).
- 9. Zhadnov VA, Lapkin MM, Starikov AS. Physiological basis syndrome education in neurology at the example of epilepsy. Rossijskij medico-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova 2001; (3-4): 104—113. Russian (Жаднов В.А., Лапкин М.М., Стариков А.С. Физиологические основы синдромообразования в неврологии на примере эпилепсии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2001; (3-4): 104—113).
- 10. Kogan BM, Drozdov AZ, Dmitrieva TB. Mechanisms of development of somatic and psychiatric stress disorders (sexual and gender). Systemic psychology 2010. 1 (1): 52–60. Russian (Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.Б. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты). Системная психология 2010; 1 (1): 52–60).
- 11. Meller AM. Macmullen Stress in society and disorder, stress-related, in the aspect of gender differences. Social and clinical psychiatry 2004; (4): 5–11. Russian (Меллер-Лейкмюллер А.М. Стресс в обществе и расстройства, связанные со стрессом, в аспекте гендерных различий. Социальная и клиническая психиатрия 2004; 4: 5–11).
- 12. Lightfoot JT. Sex Hormones Regulation of Rodent Physical Activity: A review. Int J Biol Sci 2008; 4 (3): 126–132.
- 13. Wang J, Korczykowski M, Rao H, et al. Gender difference in neural response to psychological stress. Soc Cogn Affect Neurosci 2007; 2 (3): 227–239.

УДК 616.832-004.2:617.731-002:572.95] --079.4 (045)

Клинический случай

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПТИКО-СПИНАЛЬНОЙ РАЗНОВИДНОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И БОЛЕЗНИ ДЕВИКА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОНГОЛОИДНОЙ РАСЫ

**Н.С. Макаров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова, кандидат медицинских наук.

# DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OPTIC-SPINAL MULTIPLE SCLEROSIS VARIANT AND DEVIC'S DISEASE AMONG MONGOLOID RACE REPRESENTATIVES

**N. S. Makarov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Neurology n.a. K. N. Tretyakov, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика оптико-спинальной разновидности рассеянного склероза и болезни Девика у представителей монголоидной расы. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 155–157.

Представлен обзор данных о расовых особенностях течения некоторых демиелинизирующих заболеваний у представителей азиатских национальностей и связанных с этим методологических сложностях их дифференциальной диагностики. Приведен клинический пример диагностической ситуации.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, оптико-спинальная форма, нейрооптикомиелит Девика, генетические и расовые особенности, критерии диагностики, тактика лечения.

Makarov NS. Differential diagnosis of optic-spinal multiple sclerosis variant and Devic's disease among Mongoloid race representatives. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 155–157.

The article provides an overview of the information on the racial peculiarities of some demyelinating diseases of the representatives of Asian nationalities and related methodological difficulties of differential diagnosis. Pay attention to a clinical example of a diagnostic situation.

Key words: multiple sclerosis, optic-spinal form, Devic's neuroopticomyelitis, genetic and racial characteristics, diagnostic criteria, treatment tactics.

Современные представления о полиморфизме демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) обусловили формирование противоречий в некоторых случаях дифференциальной диагностики форм рассеянного склероза (РС), а также этой нозологической формы с другими схожими заболеваниями. Очевидно, что и для ремиттирующей, и для прогрессирующей разновидности РС могут быть характерны обострения [1], что способно изменить представления о классификации данного заболевания. На патоморфоз болезни оказывают влияние расовые и гендерные особенности индивидуума, а также эколого-географический ландшафт его проживания. Эти факторы в состоянии также трансформировать клиническую картину демиелинизирующих заболеваний таким образом, что делают их схожими. Так, в регионах Восточной Азии и Дальнего Востока известна и изучена оптико-спинальная форма РС (ОСРС), которая характеризуется селективным и тяжелым поражением зрительного нерва и спинного мозга. В Японии она составляет 15-40% всех случаев РС, имеет более поздний возраст дебюта и более высокое соотношение женщин и мужчин по сравнению с обычными формами РС. Эта разновидность также характеризуется частыми рецидивами, тяжелой формой инвалидности, несоответствием картины МРТ критериям Баркхофа, плеоцитозом и отсутствием олигоклональных антител к основному белку миелина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). «Классические» формы РС и у европейцев, и у азиатов возникают при наличии предрасположенности, обусловленной генами главного комплекса гистосовместимости, локализующимися в аллели HLA-DRB1\*1501, в то время как ОСРС ассоцииру-

Ответственный автор — Макаров Николай Сергеевич

Тел.: 89093341600 E-mail: nicolaymak@mail.ru ется с HLA-DPB1\*0501. Эта форма, вероятно, имеет другой иммуноопосредованный механизм, который не работает при «обычных» формах [2, 3]. Клинически оптико-спинальная форма PC весьма похожа на нейрооптикомиелит Девика (Neuromyelitis Optica—NMO). Антитела к аквапорину-4 присутствуют в крови от 30 до 60% пациентов ОСРС в Японии [4–6]. Однако более половины этих пациентов не имеют очагов демиелинизации по длиннику спинного мозга [7].

В России «азиатские» особенности РС были описаны при изучении заболеваемости РС в Республике Саха (Якутия) (2002-2006). Усредненный показатель распространенности РС в регионе за этот период составил 14 случаев на 100 тыс. населения (что позволяет отнести регион к зоне среднего риска по РС), заболеваемости — 1,15, смертности — 0,18 на 100 тыс. Среди славян распространенность и заболеваемость РС остаются существенно выше, у коренного населения распространенность составила 4,8, а заболеваемость 0,42 на 100 тыс. населения. Описано 18 случаев РС у коренного населения — якутов, причем в 10 случаях как при болезни Девика (ОСРС). в 5 случаях зарегистрирован классический вариант ремиттирующего РС, в 3 случаях переходный вариант [8].

NMO представляет собой иммунно обусловленное хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы со стартовым преимущественным вовлечением в патологический процесс спинного мозга и зрительных нервов. Оно характеризуется, как и РС, повторными клиническими атаками с незначительной редукцией неврологического дефицита после них. Одним из критериев диагностики является наличие очага демиелинизации спинного мозга на протяжении не менее трех сегментов. Патогномоничным лабораторным тестом служит определение в сыворотке крови больного антител к аквапорину-4. Аквапорин-4 — сложный белок, кото-

рый облигатно находится на мембране астроцитов. Он принимает участие в обеспечении гомеостаза клетки, контролируя транспорт воды и солей через клеточную стенку. При NMO формируется первичное повреждение астроцитов с последующей вторичной демиелинизацией. Распространенность NMO составляет от 1 до 4,4 на 100 тыс. населения. Соотношение женщин и мужчин 5-11:1. Чаще болезнь встречается у лиц монголоидной расы. В Японии NMO составляет до 40% всех демиелинизирующих заболеваний, среди европеоидов 2%. Средний возраст начала заболевания 39 лет, что на 10 лет старше, чем возраст, в котором дебютирует РС. Возможная провокация дебюта в 20-30% случаев обусловлена инфекцией или вакцинацией. Каждому пятому среди больных с NMO в дебюте заболевания устанавливается диагноз РС. Критерии NMO утверждены в 2006 г.: эпизод оптического неврита или миелита и два из трех дополнительных критериев: 1) очаг в спинном мозге протяженностью не менее трех сегментов; 2) нет МРТ-данных за РС и 3) положительный тест на антитела к аквапорину-4 [9]. Нозологическая позиция NMO уже давно является предметом дискуссий. Классификация NMO недавно была расширена, и его формы, отличные от классической, получили название болезни спектра NMO (NMOSD) [3].

В клинической картине появляются следующие симптомы: интенсивная боль в глазах, одно- или двухстороннее выраженное снижение остроты зрения, глубокий спастический нижний парапарез, тазовые нарушения, проводниковые расстройства чувствительности, бульбарный синдром, сочетающийся с нарушениями дыхания и икотой. При повреждении гипоталамуса возникают: нарколепсия, гипотермия, гипонатриемия, гипотиреоз, гиперпролактинемия и прочие нейроэндокринные симптомы. Вероятны нарушения обоняния, нейропатические боли, тонические спазмы, стволовые симптомы, нарушение сознания, корковая слепота. Рецидивы болезни, как правило, возникают через 2-3 года, чаще у лиц среднего возраста и женского пола. Типичным нейровизуализационным признаком NMO является поражение ствола и промежуточного мозга, вещества вокруг III и IV желудочков. Эти зоны особенно тропны к антителам к аквапорину-4. У 10% пациентов на МРТ через некоторое время формируются типичные для РС проявления. В период экзацербации заболевания в ЦСЖ выявляется лимфоцитарный плеоцитоз до 50 клеток и более и, у трети пациентов, повышение уровня белка, что нехарактерно для РС. Оптическая когерентная томография при NMO выявляет типичные признаки демиелинизации сетчатки [9]. Диагностически значимый титр антител к аквапорину-4 имеет прогностическое значение для инвалидизации и для констатации рецидива болезни. Пациенты с NMO погибают от вегетотрофических нарушений и от развития коморбидных аутоиммунных заболеваний. В 32% случаев причиной смерти является дыхательная недостаточность. В плане дифференциальной диагностики NMO: гиповитаминозы B12 и фолиевой кислоты, коллагенозы, нейроинфекции, антифосфолипидный синдром, паранеопластический процесс. Применение препаратов, изменяющих течение РС, при NMO неэффективно и нецелесообразно, так как имеются данные, что терапия глатирамера ацетатом, финголимодом, интерферонами-бета и натализумабом способствует манифестации NMO. Также имеются данные о применении иммуносупрессантов: азатиоприна, митоксантрона, циклофосфамида, метотрексата, имурана и ритуксимаба. В фармакорезистентных случаях целесообразно комплексное назначение стероидов и цитостатика или метотрексата и ритуксимаба, а также комбинации фармакотерапии с плазмаферезом [10, 11].

Описание клинического случая. Пациентка Б. 1985 г. рождения, казашка по национальности, предъявляет жалобы на снижение зрения, больше на левый глаз, ощущение онемения и покалывания в туловище и ногах, «стреляющие» боли вдоль позвоночника при сгибании шеи, быструю утомляемость при ходьбе, задержки мочи и стула. Больна с 2010 г., когда появилось выпадение полей зрения, которое редуцировалось в течение нескольких недель на фоне лечения у офтальмолога. В ноябре 2012 г. появилось опоясывающее жжение на уровне нижнего края реберной дуги с иррадиацией в позвоночник, в январе 2013 г. присоединились головокружение, шаткость походки и прогрессирующее снижение остроты зрения. По данным офтальмологического осмотра выявляется частичная атрофия зрительных нервов с двух сторон. Выполнена МРТ головного мозга без контрастирования, патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено. Ретробульбарно вводились глюкокортикоидные препараты, что привело к частичному восстановлению зрения. В декабре 2014 г. повторное ухудшение зрения, появление слабости в ногах. В феврале 2015 г. впервые осуществлен анализ крови на антитела к аквапорину-4, выявлено повышение титра до 1:180. Высказано предположение о наличии у пациентки болезни Девика. Проведена пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг 3 дня подряд внутривенно. На фоне лечения уменьшилась выраженность снижения зрения, чувствительных, двигательных и тазовых расстройств. Контрольные анализы крови на антитела к аквапорину-4 проведены в июле 2015 г., выявлено повышение титра до 1:80, в сентябре 2015 г. — 1:160.

На сентябрь 2015 г. в неврологическом статусе: в сознании, контактна, ориентирована. Менингеальные знаки не определяются. Визус: острота зрения правого глаза 0,03 (не корригируется), левого глаза 1,0. Зрачки симметричные, фотореакция не нарушена. На глазном дне: диски зрительных нервов с четкими контурами, бледные, монотонные (картина простой частичной атрофии зрительных нервов). Двухсторонняя слабость конвергенции. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс средней живости. В зоне иннервации сегментов D7-D8 определяется зона гиперестезии с гиперпатией с двух сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, с ног выше, чем с рук. Двухсторонние симптомы Бабинского и Россолимо. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга устойчива. Периодическая задержка мочи.

В общем и биохимическом анализах крови, в общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA-скрин) не обнаружены. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением шести типов свечения в норме.

МРТ головного мозга, зрительных нервов, шейного и грудного отделов спинного мозга, без контрастирования и с контрастным усилением: В веществе головного мозга патологических изменений не выявлено. Зрительные нервы нормальных размеров

(толщиной до 0,4 см), ход их обычный с каждой стороны, МР-сигнал от них диффузно неоднородный, в средних отделах зрительных нервов определяются участки повышенного сигнала на Т2 ВИ, размерами до 0,8х0,3х0,3 см справа и до 0,9х0,3х0,3 см слева. В структуре спинного мозга определяется очаг повышенного по Т2 сигнала с нечеткими наружными контурами на уровне Th8-Th10 позвонков, протяженностью 6 см. Описанные очаги могут являться признаками демиелинизирующего заболевания.

Таким образом, при анализе развития заболевания, клинической картины и данных МРТ выяснилось, что имеется совпадение критериев NMO: эпизоды оптического неврита и миелита и трех дополнительных критериев: очаг в спинном мозге протяженностью не менее трех сегментов, нет МРТ-данных за РС и положительный тест на антитела к аквапорину-4. Принято решение о проведении лечения метипредом (36 мг/сут) и азатиоприном (100 мг/сут).

В течение 2015—2016 гг. дважды отмечалось нарастание неврологического дефицита в виде снижения остроты зрения, снижения силы в ногах до 4 баллов, появления патологических стопных знаков, опоясывающих болей в грудной клетке, парестезий в стопах, задержки мочи и стула. По этому поводу каждый раз проводилась пульс-терапия метипредом. С сентября 2016 г. состояние больной стабилизировалось. Сохраняются жалобы на снижение зрения, периодическое онемение в ногах. В неврологическом статусе обращает на себя внимание лишь повышение рефлексов с нижних конечностей. Принимает указанные препараты. Титр антител к аквапорину-4 при повторных исследованиях не выше 1:10.

Таким образом, в описанном клиническом случае клиническая картина представлена повторными эпизодами появления оптико-спинального симптомокомплекса с последующей редукцией неврологической симптоматики после обострения, что могло бы свидетельствовать о наличии у пациентки оптико-спинальной разновидности РС как представителя монголоидной расы. Однако выявление типичного спинального очага, повышение титра антител к аквапорину-4, отсутствие демиелинизации в головном мозге при ее наличии в зрительных нервах позволя-

ет однозначно склониться к диагнозу: «болезнь Девика»

**Авторский вклад:** написание статьи и утверждение рукописи для публикации — H. C. Макаров.

#### References (Литература)

- 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology 2014 Jul 15; 83 (3): 278–286.
- 2. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol 2003 Feb; 2 (2): 117–27.
- 3. Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and Infectious Profiles of Japanese Multiple Sclerosis Patients. PLoS One 2012; 7 (11): e48592.
- 4. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. Brain 2007 May; 130 (Pt 5): 1206–23.
- 5. Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. Mult Scler 2007 Aug; 13 (7): 850–5.
- 6. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. Mult Scler 2009 Jul; 15 (7): 834–47.
- 7. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. J Neurol Sci 2009 May 15; 280 (1-2): 22–8.
- 8. Minurova AR, Okoneshnikova LT, Popova TE, et al. Clinical and epidemiological peculiarities of multiple sclerosis in Yakut. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov 2007; (4): 14–22. Russian (Минурова А.Р., Оконешникова Л.Т., Попова Т.Е. и др. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у якутов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Рассеянный склероз 2007; (4): 14–22)
- 9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006 May 23; 66 (10): 1485–9.
- 10. Schmidt TE. Treatment and differential diagnosis of multiple sclerosis and neuromyelitis optica (based on the 29th Congress of ECTRIMS). Journal of Neurology 2014; 19 (2): 53–62. Russian (Шмидт Т. Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го Конгресса ECTRIMS). Неврологический журнал 2014; 19 (2): 53–62).
- 11. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261 (1): 1–16.

УДК 616.8–072.7 (035) Оригинальная статья

# ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

**Н.В. Назаренко** — КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», заведующий отделом стационарзамещающих лечебных технологий, профессор, доктор медицинских наук, врач-невролог; **А.Г. Ремнёв** — санаторий «Барнаульский», заведующий диагностическим отделением, профессор, доктор медицинских наук; **А.В. Голяховский** — КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», врач отделения функциональной диагностики.

# ELECTRONEUROMYOGRAPHIC ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE LUMBAR SPINE DEPARTMENT

N. V. Nazarenko — Diagnostic Center of the Altai Territory, Head of Department of Hospital Replacing Medical Technologies, Professor, Doctor of Medical Sciences; A. G. Remnyov — Sanatorium "Barnaulsky", Head of the Diagnostic Department, Professor, Doctor of Medical Sciences; A. V. Golyakhovsky — Diagnostic Center of the Altai Territory, Physician at the Functional Diagnostics Department.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Назаренко Н.В., Ремнёв А.Г., Голяховский А.В. Электронейромиографическая оценка функционального состояния поясничного отдела позвоночника. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 157–160.

*Цель:* установить характер изменения параметра F-волны у пациентов с дегенеративным спондилолистезом поясничного отдела позвоночника и корешковым синдромом. *Материал и методы.* Обследованы 20 пациентов с клиническим диагнозом «Дегенеративный спондилолистез»; 20 пациентов с корешковым синдромом, обусловленным сдавлением выпавшей грыжей межпозвонкового диска; 20 пациентов контрольной группы. *Результаты.* Обнаружили уменьшение латентности F-волны в группе пациентов с дегенеративным спондилолистезом, отсутствие изменения латентности F-волны в группе пациентов с корешковым синдромом. *Заключение.* Возможна скрининговая оценка функционального состояния поясничного отдела позвоночника посредством электронейромиографии.

Ключевые слова: электронейромиография, позвоночник, межпозвонковое отверстие, корешковый синдром, спондилолистез.

Nazarenko NV, Remnyov AG, Golyakhovsky AV. Electroneuromyographic estimation of the functional condition of the lumbar spine department. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 157–160.

*Purpose:* to establish the nature of the change in the F-wave parameter in patients with degenerative spondylolisthesis of the lumbar spine, radicular syndrome. *Material and methods.* 20 patients with a clinical diagnosis of degenerative spondylolisthesis, 20 patients with radicular syndrome due to herniation of intervertebral disc, 20 patients of the control group were examined. *Results.* Decreased F-wave latency in the group of patients with degenerative spondylolisthesis, no change in F-wave latency in the group of patients with radicular syndrome. *Conclusion.* A screening assessment of the functional state of the lumbar spine is possible by electroneuromyography.

Key words: electroneuromyography, spine, intervertebral foramen, radicular syndrome, spondylolisthesis.

Введение. Позвоночник представляет собой основную ось тела позвоночных, характеризующуюся сегментарностью строения. Позвонково-двигательный сегмент (ПДС) является основной структурной единицей позвоночника, состоящей из двух смежных позвонков вместе с соединяющими их диском, фиброзными образованиями (капсула суставов, связки) и мышцами [1]. Подвижность этого сегмента лежит в основе движения позвоночного столба, что позволяет рассматривать ПДС как функциональную единицу позвоночного столба, а позвоночник в целом как функциональную систему.

Межпозвоночное отверстие в ПДС образовано верхней позвоночной вырезкой нижележащего позвонка и нижней позвоночной вырезкой вышележащего позвонка, межпозвоночным диском (спереди и медиально), а также дугоотросчатыми суставами (сзади и латерально) [2]. Из ПДС через межпозвоночное отверстие выходят корешки спинномозговых нервов и радикуломедуллярная вена (по передней поверхности корешка). [3]. Во всех межпозвоночных отверстиях имеется много свободного места, заполненного жировой тканью, и лишь отверстие, образованное L5 и S1 позвонками почти полностью выполнено корешком [4].

В целом в позвоночном столбе различаются три степени подвижности: сгибание и разгибание; латерофлексия вправо и влево; осевая ротация.

Объем простых движений в каждом ПДС очень небольшой, но при рассмотрении многочисленных вовлеченных ПДС обнаруживается значительный совокупный эффект.

Сгибание и разгибание происходит в сагиттальной плоскости вокруг фронтальной оси. Общий объем сгибания позвоночника (Ft) составляет 110°, а общий объем разгибания (Et) 140°. Латерофлексия, или боковой наклон позвоночника, происходит во фронтальной плоскости вокруг сагиттальной оси. Общий объем бокового наклона позвоночника (T) от крестца до черепа достигает 75–85° с каждой стороны. Осевая ротация происходит вокруг вертикальной оси. Осевая ротация всего позвоночника от таза до черепа достигает 90°.

Вовлекаются в движение и функционально изменяются отдельные составляющие ПДС. При разгибании верхний позвонок ПДС движется назад,

Ответственный автор — Голяховский Александр Владимирович Тел.: +79627962788 E-mail: lex\_barn@list.ru

уменьшая межпозвоночное пространство и сдвигая его назад, в то время как студенистое ядро направляется вперед.

Спондилолистез — это патологическое смещение тела вышележащего позвонка относительно нижележащего [5]. Частота встречаемости данного заболевания составляет от 2 до 50% в зависимости от расовых и половых различий. Из общего числа больных, обследованных по поводу поясничной боли, у 2,2—24,2% выявляются смещения поясничных позвонков [6]. При этом происходит сдавление корешка сместившимися верхней и нижней позвоночными вырезками. Во время сгибания верхний позвонок движется вперед, межпозвоночное пространство уменьшается и сдвигается к переднему краю, студенистое ядро смещается назад [7].

F-волна, по современным данным, есть двигательный ответ мышцы, периодически регистрируемый при супрамаксимальной стимуляции смешанного нерва и имеющий значительно большую латентность, чем М-ответ. По своей физиологической природе F-волна является ответом мышцы на возвратный разряд, возникающий в результате антидромного раздражения мотонейрона [8].

*Цель*: изучение зависимости между состоянием межпозвоночных отверстий при определенных движениях в поясничном отделе позвоночника и расположенными в них корешками спинномозговых нервов при спондилолистезе и грыже межпозвонкового диска при помощи электронейромиографии.

Материал и методы. Исследования проводили на электронейромиографе Sapphire Premiere фирмы Medelec (Великобритания). В работе использовали методику регистрации позднего ответа (F-волны) при стимуляции большеберцового нерва, *n. tibialis*. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Клиническое исследование проведено 60 пациентам. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 20 мужчин и женщин в возрасте от 28 до 67 лет с корешковым синдромом, обусловленным сдавлением выпавшей грыжей межпозвоночного диска, что подтверждалось клиникой и данными нейровизуализационного исследования (МРТ). Во вторую группу вошли 20 мужчин и женщин в возрасте

от 48 до 67 лет с клиническим диагнозом «Дегенеративный спондилолистез». В первой группе регистрировались следующие основные клинические проявления компрессии корешка: выраженная адресная боль, соответствующая дерматому; резко положительные симптомы натяжения. Во второй группе у больных отмечалась боль в ноге без соответствия дерматому, по типу люмбоишиалгии. При проведении МРТ этим больным была исключена грыжа, на функциональных рентгенограммах обнаружена нестабильность в пораженном сегменте позвоночника разной степени выраженности. В третью, контрольную, группу вошли 20 мужчин и женщин в возрасте от 25 до 36 лет, без жалоб, клинически без вовлечения периферической нервной системы.

ЭНМГ-исследование параметра F-волны пациентам проводилось на кушетке в двух положениях тела: лежа на спине и сидя в положении максимального сгибания в поясничном отделе. Активный электрод накладывался m. abductor hallucis. Стимуляция проводилась в дистальном отделе в проекции исследуемого нерва. Параметры стимуляции: длительность стимула 0,2 мс, частота 1 Гц, амплитуда супрамакси-

мальная относительно моторного ответа, эпоха анализа 100 мс. Далее проводилась серия ритмической стимуляции. Для анализа использовалось 40 стимулов в серии.

Результаты. В группе обследованных пациентов с дегенеративным спондилолистезом в положении лежа замечено уменьшение средней латентности F-волны на 1–9% относительно положения максимального сгибания у 17 из 20 пациентов (90%) (рис. 1). По МРТ у данных пациентов наблюдался остеохондроз, спондилолистез, у 65% протрузии межпозвоночных дисков на различных уровнях.

Изменение средней латентности F-волны более 1% в группе обследованных с корешковым синдромом, обусловленным сдавлением выпавшей грыжей межпозвоночного диска, замечено у 3 из 20 пациентов (15%), у остальных увеличение не превышало 1% (рис. 2). По МРТ у 70% пациентов наблюдались межпозвонковые грыжи на различных уровнях.

В контрольной группе пациентов уменьшение средней латентности F-волны наблюдалось на величину 0,6—3,5% (рис. 3). При проведении рентгенографического исследования поясничного отдела с функ-

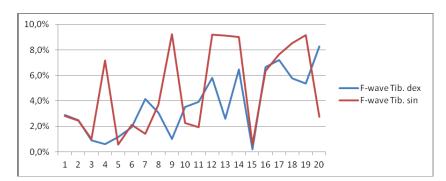


Рис. 1. График изменения средней латентности F-волны у пациентов со спондилолистезом (ось ординат — процент изменения средней латентности, ось абсцисс — пациенты)

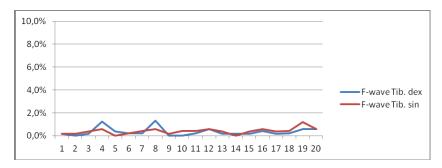


Рис. 2. График изменения средней латентности F-волны у пациентов с корешковым синдромом, обусловленным сдавлением выпавшей грыжей МПД (ось ординат — процент изменения средней латентности, ось абсцисс — пациенты)

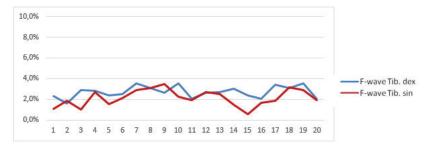


Рис. 3. График изменения средней латентности F-волны в контрольной группе пациентов (ось ординат — процент изменения средней латентности, ось абсцисс — пациенты)

циональными пробами признаков нестабильности выявлено не было.

Обсуждение. Как видно из полученных данных, в группе пациентов с корешковым синдромом, обусловленным сдавлением выпавшей грыжей межпозвоночного диска, значение средней латентности F-волны не изменяется из-за наличия компрессии корешка, не устранимой при функциональной разгрузке ПДС. В группе пациентов с дегенеративным спондилолистезом имелась функциональная нестабильность ПДС, что обусловливало временную компрессию корешка в межпозвоночном отверстии и приводило на стимуляционной ЭМГ к увеличению временных характеристик F-волн во время нагрузки на ПДС и их уменьшению в состоянии его расслабления. В контрольной группе значение средней латентности F-волны изменяется за счет нормальной функциональной подвижности ПДС, не приводящей к возникновению признаков вовлечения периферической нервной системы.

Заключение. Таким образом, данные об изменчивости латентности F-волны позволяют судить о функциональном состоянии ПДС, их можно использовать при скрининговой оценке в дифференциальной диагностике функциональной и органической компрессии корешка.

## Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — Н.В. Назаренко, А.Г. Ремнёв, А.В. Голяховский; получение и обработка данных — А.В. Голяховский; написание статьи — А.В. Голяховский; утвержде-

ние рукописи для публикации — Н.В. Назаренко, А.Г. Ремнёв.

#### References (Литература)

- 1. Popelyanskiy YaYu. Orthopedic Neurology (vertebroneurology): a guide for doctors. M.: MEDpress-inform, 2011; 672 р. Russian (Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011; 672 с.).
- 2. Lutsik AA, Sadovoy MA, Krut'ko AV, et al. Degenerative-dystrophic diseases of the spine. Novosibirsk: Nauka, 2012; 264 р. Russian (Луцик А.А., Садовой М.А., Крутько А.В. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Новосибирск: Наука, 2012; 264 с.).
- 3. Ber M, Frotsher M. Topical diagnosis in neurology by Peter Duus: anatomy, physiology, clinical. M: Practical Medicine, 2009; 478 р. Russian (Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология. М.: Практическая медицина, 2009; 478 с.).
- 4. Yepifanov VA. Osteochondrosis (diagnosis, treatment, prevention M.: MEDpress-inform, 2008; 272 р. Russian (Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение, профилактика). М.: МЕДпресс-информ, 2008; 272 с.).
- 5. Ul'rikh EV, Mushkin AYu. Vertebrology in terms, figures, pictures. SPb.: ELBI-SPb, 2004; 187 р. Russian (Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004; 187 с.).
- 6. Mitbreyt IM. Spondylolistesis. M.: Meditsina, 1978; 272 р. Russian (Митбрейт И.М. Спондилолистез. М.: Медицина, 1978; 272 с.).
- 7. Kapandzhi Al. Spine. Articulation physiology. M.: Eksmo, 2009; 344 р. Russian (Капанджи А.И. Позвоночник. Физиология суставов. М.: Эксмо, 2009; 344 с.).
- 8. Nikolaev SG. Practical Work on Clinical Electromyography. Ivanovo: IGMA, 2003; 264 р. Russian (Николаев С. Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново: ИГМА, 2003; 264 с.).

УДК 616.127:616.8-056.76

Оригинальная статья

## АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

**И.Е. Повереннова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **А.В. Захаров** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **В.В. Черникова** — Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, врач-невролог медико-генетической консультации.

# THE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND TOOL PARAMETERS, CHARACTERIZING A CARDIOMYOPATHY AT VARIOUS FORMS OF THE PROGRESSING MUSCULAR DYSTROPHIES

I.E. Poverennova — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Sciences; A.V. Zakharov — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; V.V. Chernikova — Samara Regional Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin, Neurologist in Medical-genetic Consultation.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Повереннова И. Е., Захаров А. В., Черникова В. В.. Анализ клинических и инструментальных параметров, характеризующих кардиомиопатии при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13(1): 160–164.

*Цель*: изучение клинико-инструментальных характеристик кардиомиопатий при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий. *Материал и методы*. Проведено обследование 103 пациентов с наследственными формами прогрессирующих мышечных дистрофий, среди которых 35 с миодистрофией Дюшенна, 28 с атрофической миотонией и 40 с поясно-конечностными миодистрофиями. Проведена оценка клинических и инструментальных особенностей кардиомиопатий при данных видах наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Результаты*. В группе пациентов с миодистрофией Дюшенна выявлено диффузное поражение миокарда в виде дистрофических нарушений. Отмечается наличие отрицательного зубца Т в некоторых отведениях и удлинения интервала QT. У пациентов с дистрофической миотонией нарушение сердечного ритма встречалось в 87 раз чаще, чем в группе сравнения. Нарушение ритма сердца в группе пациентов с поясно-конечностными мышечными дистрофиями выявлялось в 91 раз чаще относительно группы сравнения.

Заключение: Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы при миодистрофии Дюшенна заключаются преимущественно в диффузных изменениях со стороны миокарда. При дистрофической миотонии и поясно-конечностной мышечной дистрофии кардиальные нарушения касаются преимущественно возбудимости и проводимости сердца, лежащих в основе возникновения аритмий у этих пациентов.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, наследственные прогрессирующие мышечные дистрофии, клинико-инструментальные показатели.

Poverennova IE, Zakharov AV, Chernikova VV. The analysis of the clinical and tool parameters characterizing a cardiomyopathy at various forms of the progressing muscular dystrophies. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 160–164.

Purpose: studying of clinical and tool characteristics of cardiomyopathies at various forms of the progressing muscular dystrophies. Material and methods. There had been 103 patients with hereditary forms of the progressing muscular dystrophies examined, among which 35 persons were with Duchenne muscular dystrophy, 28 with an atrophic myotonia, and 40 with a limb girdle dystrophy is conducted. Assessment of clinical and tool features of cardiomyopathies at these types of the hereditary progressing muscular dystrophies had been carried out. Results. In the group of patients with diffusion damage of a myocardium in the form of dystrophic violations had been revealed. Existence of a negative tooth of T in some assignments and lengthenings of an interval of QT is noted. With a dystrophic myotonia violation of a warm rhythm occurred at patients by 87 times more often than in the group of comparison. Violation of a rhythm of heart in group of patients with a limb girdle dystrophy came to light 91 times more often in reference to the group of comparison. Conclusion. Violations in a cardiovascular system at Duchenne muscular dystrophy are preferentially diffusion changes in a myocardium. At a dystrophic myotonia and a limb girdle dystrophy cardial violations concern mainly excitability and the conductivity of heart which are the main reason of developing of this disease at these patients.

**Key words:** a cardiomyopathy, the hereditary progressing muscular dystrophies, clinical and tool indicators.

Введение. Наследственные заболевания нервной системы занимают особое место в ряду всех генетически обусловленных заболеваний человека. Это связано с их высокой распространенностью, разнообразием нозологических форм, фенотипическим полиморфизмом и генетической гетерогенностью [1, 2].

Мышечные дистрофии — группа генетических заболеваний, включающая около 50 различных форм, общим признаком которых является генерализованная прогрессирующая атрофия скелетных мышц [3]. Распространенность прогрессирующих мышечных дистрофий составляет около 200 случаев на 1 млн населения [4], что позволяет относить их к наиболее часто встречающимся формам наследственной патологии.

При большинстве форм прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) отмечается поражение сердца в виде кардиомиопатии [5–7]. Сердце при этом поражается первично вследствие дефицита того же структурного белка, который отсутствует и в скелетных мышцах [8, 9]. По данным Т. Татига [10], в 2001 г. основной причиной смерти больных с миодистрофиями явились нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Фенотипический полиморфизм и генетическая гетерогенность наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий приводят к трудностям ранней диагностики кардиологических нарушений у пациентов. Как правило, кардиомиопатия при прогрессирующих мышечных дистрофиях длительное время протекает скрыто, без каких-либо жалоб со стороны больного и объективных клинических проявлений.

Так, несмотря на то что проблема вовлечения сердца в патологический процесс при миодистрофии Дюшенна активно изучается с 1980-х гг. [11, 12], до сих пор остается очень низкой ранняя выявляемость сердечно-сосудистых нарушений и профилактика тяжелых осложнений у больных с наследственными прогрессирующими мышечными дистрофиями, а причиной летального исхода при большинстве форм заболевания является вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы [13, 14]. Это показывает необходимость дальнейшей разработки вопросов

**Ответственный автор** — Повереннова Ирина Евгеньевна Тел.: +79023728601

E-mail: ipover555@mail.ru

ранней диагностики кардиологических нарушений при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий с целью определения тактики лечения, профилактики развития тяжелых сердечно-сосудистых нарушений, улучшения качества и продолжительности жизни больных.

*Цель*: изучение клинико-инструментальных характеристик кардиомиопатий при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий.

Материал и методы. В исследование было включено 103 пациента с наследственными ПМД, среди которых 35 человек с миодистрофией Дюшенна (первая группа); 28 с атрофической миотонией (вторая группа); 40 с поясно-конечностными ПМД (третья группа). Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

В первую группу вошли 35 мальчиков с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 4 до 10 лет. Возраст появления первых симптомов заболевания в виде двигательных нарушений составил в среднем 2,5±1,1 года, лишь в единичных наблюдениях 3,5±1,2 года. Диагноз «Миодистрофия Дюшенна» впервые поставлен в возрасте 4–5,5 года у большинства больных наблюдения (33 человека, или 94,3%), и только в двух случаях (5,7%) диагноз поставлен в возрасте двух лет на субклинической стадии заболевания с помощью молекулярно-генетического исследования.

Во вторую группу вошли 28 больных с дистрофической миотонией I типа. По данным клинико-генеалогического исследования, у 21 человека (75,0%) это семейные случаи с аутосомно-доминантным типом наследования: имеются больные родственники первой степени родства у 12 пациентов по линии матери, у 9 по линии отца; 7 человек (25,0%) отнесены к спорадическому случаю (не исключена мутация de novo). Также в спорадические случаи отнесены больные, у которых отсутствовала полная информация о ближайших родственниках по причине ранней смерти или невозможности контакта.

В третью группу включены 40 пациентов с поясноконечностной мышечной дистрофией в возрасте от 20 до 27 лет, разделенных на две подгруппы с учетом локализации мышечного процесса (подгруппа I: 21 наблюдение (52,5%) с тазово-плечевой формой; подгруппа II: 19 больных (47,5%) с лицеплечелопаточно-бедренной формой. В качестве группы сравнения выступали 103 здоровых добровольца в возрасте 5–27 лет.

С целью выявления ранних изменений со стороны сердца всем 103 больным с наследственными прогрессирующими мышечными дистрофиями проведено дополнительное исследование, включающее электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), консультацию кардиолога.

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 22.0, SPSS, Chicago IL). Характер распределения данных оценивался графическим методом и методом Шапиро — Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Ме [Q1; Q3], где Ме — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий х², критерий Вилкоксона, критерий знаков. Множественный логистический регрессионный анализ использован для оценки вероятности соответствия клинико-инструментальных изменений определенной форме ПМД. Переменные с одномерной Р, равной 0,05, выбраны в качестве кандидатов в многомерном анализе.

Результаты. В случае создания первой модели ROC-анализа оценивались данные 138 исследуемых, из них 103 человека (группа сравнения, здоровые испытуемые) не имели патологии, а 35 пациентов страдали миодистрофией Дюшена. Выделены основные регрессоры, влияющие на классификацию клинических и инструментальных признаков, соответствующих миодистрофии Дюшенна в общей популяции обследуемых (табл. 1).

В предлагаемой модели наибольшая точность наблюдается у регрессора «длительность интервала

QT (c)». Отмечается возрастание его длительности до значений 420,77 [413,28; 428,26] (c) относительно значений в группе сравнения 386,97 [381,30; 392,65] (c). Увеличение длительности интервала QT отмечено у 5% пациентов с миодистрофией Дюшенна. Более значимыми изменениями являются отрицательные зубцы Т в AVF и III отведениях. Встречаемость данных изменений соответственно в 17 и 52 раза превышает их наличие в группе сравнения. Каких-либо других значимых изменений показателей ЭКГ, например длительности других интервалов, а также показателей ЭхоКГ, имеющих статистическую значимость менее 0,05, необходимую для включения в математическую модель, обнаружено не было.

Формула для данной модели имеет следующий вил:

Вероятности ЭКГ-изменений, соответствующих миодистрофии Дюшенна,= -24,188+2,860\* (отрицательный зубец Т (AVF)) +3,951\* (отрицательный зубец Т (III)).

Проверка данной формулы позволила правильно классифицировать группу здоровых обследуемых в 97,1% случаев, а группу пациентов с миодистрофией Дюшенна в 62,9%. Общая надежность модели составила 88.4%.

Клиническая значимость выявленных изменений свидетельствует о диффузном поражении миокарда (дистрофический процесс). Оценка зубца Т показывает его изолированное изменение, так как длина комплекса QRS и длина интервала ST не были включены в математическую модель, как показавшие низкую значимость.

В основу второй предложенной модели легли клинико-инструментальные изменения, выявленные у пациентов с дистрофической миотонией. Проводилась оценка 130 обследуемых, из них 103 не имели патологии (группа сравнения), а 27 пациентов страдали дистрофической миотонией. В табл. 2 представлен отчет о предикторах при дистрофической миотонии.

В построение математической модели из всего спектра показателей ЭКГ и ЭхоКГ включено только наличие нарушений ритма. В связи с разными вида-

Таблица 1
Отчет о множественной регрессионной модели по ЭКГ-предикторам миодистрофии Дюшенна

Перемен-ная	Коэффи-циент (β)	Стандартная ошибка	Статистика кри- терия Вальда х²	р-значение	Отношение шансов	95% ДИ
Константа	-24,188	5,747	-	-	-	-
QT (c)	0,055	0,014	15,520	0,001	1,056	1,03–1,09
Отрицательный зубец Т (AVF)	2,860	1,447	3,906	0,048	17,453	1,02–297,45
Отрицательный зубец Т (III)	3,951	0,927	18,177	0,001	51,969	8,45–319,52

 Таблица 2

 Отчет о множественной регрессионной модели по предикторам при дистрофической миотонии

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда х²	р-значение	Отношение шансов	95% ДИ
Константа	-8,605	1,929	-	-	-	-
Возраст	0,245	0,078	9,866	0,001	1,278	1,097–1,489
Неправиль- ный ритм	4,471	0,815	30,086	0,001	87,481	17,702–432,330

Таблица 3
Отчет о множественной регрессионной модели по клиническим и инструментальным предикторам поясно-конечностных мышечных дистрофий

**NEUROLOGY** 

Переменная	Коэффи- циент (β)	Стандартная ошибка	Статистика кри- терия Вальда х²	р-значение	Отношение шансов	95% ДИ
Константа	-9,360	2,776	-	-	-	-
Возраст	0,240	0,078	9,402	0,002	1,570	1,09–1,481
Неправильный ритм	4,511	0,815	30,604	0,001	91,019	18,409-450,014
QT (c)	0,002	0,005	0,140	0,078	1,002	0,991–1,013

ми нарушений сердечного ритма и небольшим количеством наблюдений по каждому виду все они объединены в одну группу. Отмечено, что у пациентов с дистрофической миотонией нарушение сердечного ритма встречалось в 87 раз чаще, чем в группе сравнения. Значимым оказался и параметр «возраст». Средний возраст в группе сравнения составил 9,6 [9,2; 10,1] года, а в группе с дистрофической миотонией 20,9 [19,5; 22,2] года. Клинически данное обстоятельство можно расценить как более частое диагностирование заболевания в возрасте 20,9 [19,5; 22,2] года. В целом можно отметить, что для дистрофической миотонии более характерны нарушения в виде аритмий, а не диффузных дистрофических изменений миокарда, как при миодистрофии Дюшенна.

Формула для модели дистрофической миотонии выглядит следующим образом:

Вероятности интерпретации клинических и ЭКГизменений как соответствующих дистрофической миотонии= — 8,605+0,245\*Возраст+4,471\*Неправильный ритм.

Проверка данной формулы позволила правильно классифицировать группу здоровых обследуемых в 92,2% случаев, а группу пациентов с дистрофической миотонией в 77,8%. Общая надежность модели составила 89,2%.

В качестве третьей формы прогрессирующей мышечной дистрофии, для которой предложена математическая модель, учитывающая клинические и инструментальные изменения, рассмотрена поясно-конечностная мышечная дистрофия. Проводилось сравнение 132 обследуемых, из них 103 здоровых испытуемых составили группу сравнения, а 29 пациентов страдали поясно-конечностной формой миодистрофии. В табл. 3 представлен отчет по клинико-инструментальным предикторам при поясно-конечностной мышечной дистрофии.

В данной модели, так же как и при дистрофической миотонии, значимыми предикторами являются возраст пациентов и наличие нарушений ритма сердца. Все виды аритмий, ввиду малочисленности наблюдений по видам, объединены в общую группу «неправильный ритм». Нарушение ритма сердца в группе пациентов с ПКМД отмечено в 91 раз чаще относительно группы сравнения. Средний возраст пациентов исследуемой группы составлял 20,8 [19,4; 22,2] года относительно 9,6 [9,2; 10,1] года обследуемых из группы сравнения, при этом исследуемые группы были сопоставимы по возрасту.

Формула для предложенной модели выглядит следующим образом:

Вероятности интерпретации клинических и ЭКГ-изменений как соответствующих поясно-конечностной миодистрофии= — 9,360+0,240\*Возраст+4,511\*

\*Неправильный ритм+0,002\*QT (c).

Проверка данной формулы позволила правильно классифицировать группу здоровых обследуемых в 92,4% наблюдений, а группу пациентов с ПКМД в 77,8%. Общая надежность модели составила 89,4%.

Обсуждение. Анализируя данные, полученные в результате множественного логистического анализа, можно сделать заключение, что в группе пациентов с миодистрофией Дюшенна имеется диффузное поражение миокарда в виде дистрофических нарушений. Данное утверждение основывается на значимости предикторов, включенных в математическую модель, а именно: наличие отрицательного зубца Т в некоторых отведениях и удлинения интервала QT до 420,77 [413,28; 428,26] (с). Чувствительность предложенной модели для миодистрофии Дюшена составила в 97,1%, специфичность 62,9%. Общая надежность модели 88,4%.

По данным оценки группы пациентов с дистрофической миотонией, нарушение сердечного ритма здесь встречалось в 87 раз чаще, чем в группе сравнения. Значимым оказался и возраст пациентов (группа сравнения: 9,6 [9,2; 10,1] года; группа с дистрофической миотонией: 20,9 [19,5; 22,2] года). Полученные данные свидетельствуют о преимущественном поражении проводниковой системы сердца, проявляющемся различными видами нарушений сердечного ритма. Проверка предложенной регрессионной модели при дистрофической миотонии показала чувствительность, равную 92,2%, специфичность 77,8%. Общая надежность модели составила 89,2%.

Нарушение ритма сердца в группе пациентов с поясно-конечностными мышечными дистрофиями выявлялось в 91 раз чаще относительно группы сравнения. Средний возраст пациентов с ПКМД составлял 20,8 [19,4; 22,2] года относительно 9,6 [9,2; 10,1] года в группе сравнения. Возраст и наличие нарушения сердечного ритма явились основными регрессорами и позволили получить модель с 92,2%-ной чувствительностью и 77,8%-ной специфичностью. Общая надежность модели составила 89,2%.

Заключение. Таким образом, можно сделать заключение, что при миодистрофии Дюшенна в патологическом процессе сердечно-сосудистой системы преимущественно наблюдаются диффузные изменения со стороны миокарда. При дистрофической миотонии и поясно-конечностной мышечной дистрофии нарушения касаются преимущественно возбудимости и проводимости сердца, лежащих в основе возникновения аритмий у этих пациентов.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — В.В. Черникова, И.Е. Повереннова; получение данных и написание статьи — В.В. Черникова; обработка данных — А.В. Захаров; утверждение рукописи для публикации — И.Е. Повереннова.

#### References (Литература)

- 1. Illarionishkin SN. Molecular basis of progressive muscular dystrophies. Journal of Neurology and Psychiatry 1998, (98): 55–62. Russian (Иллариошкин С. Н. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий. Журнал неврологии и психиатрии 1998; (98): 55–62).
- 2. Sharkova IV. Modern classification, genetic heterogeneity and differential diagnosis of progressive muscular dystrophies. Medical Genetics 2015; 14 (4): 41–42. Russian (Шаркова И.В. Современная классификация, генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика прогрессирующих мышечных дистрофий. Медицинская генетика 2015;14 (4): 41–42)
- 3. Polyakov AV. Genetic heterogeneity of Mendelian diseases and DNA diagnostics. Medical Genetics 2016; 15 (2): 65–66. Russian (Поляков А.В. Генетическая гетерогенность менделирующих заболеваний и ДНК-диагностика. Медицинская генетика 2016; 15 (2): 65–66).
- 4. Gorbunova VN. Molecular neurology. Part 1: Diseases of the neuromuscular system. SPb., 2000; 320 р. Russian (Горбунова В.Н. Молекулярная неврология. Ч. 1: Заболевания нервно-мышечной системы. СПб., 2000; 320 с.).
- 5. Politano L. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. Acta Myologica 2012; (31): 24–30.
- 6. Tamura T. Management of myocardial damage in muscular dystrophy. Brain Nerve 2011; 63 (11): 1217–1228.

- 7. Nigro V. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myologica 2014; 33 (1): 1–12.
- 8. Finsterer J. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. J Electrocardiol 2012; 45 (4): 376–384.
- 9. Borodulkina YuV. Clinico-molecular-genetic characteristics of frequent autosomal recessive forms of limb-limb progressive muscular dystrophies in patients from the Russian Federation. Medical Genetics 2015; 14 (2): 28. Russian (Бородулькина Ю.В. Клинико-молекулярно-генетические характеристики частых аутосомно-рецессивных форм поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий у больных из РФ. Медицинская генетика 2015; 14 (2): 28).
- 10. Baranich Tl. Limb-zone progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). The Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2015; 60 (4): 69–74. Russian (Баранич Т.И. Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2A (кальпаинопатия). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60 (4): 69–74).
- 11. Osetrov AS, Malkova AA, Osipova EV, et al. Neuromuscular diseases: a clinic, diagnostics, treatment. Izhevsk, 2014; 76 р. Russian (Осетров А.С., Малкова А.А., Осипова Е.В. и др. Нервно-мышечные заболевания: клиника, диагностика, лечение. Ижевск, 2014; 76 с.).
- 12. Groznova OS, Rudenskaya GE, Adyan TA. Defeat of the heart in hereditary neuromuscular diseases in children. The Russian herald of perinatology and pediatrics 2014; 59 (2): 35—42. Russian (Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59 (2): 35—42.)
- 13. Cotta A. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? Arq. Neuropsiquiatr 2014;72 (9):721–734.
- 14. Ergul Y, EkiciB, Nisli K. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health 2012; (10):1440–1754.

УДК 616.832-004.2-02-07-08:616.88-008.45/46

Оригинальная статья

## РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

И.Е. Повереннова — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; Т.В. Романова — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук; А.В. Захаров — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; Е.В. Хивинцева — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук.

## EARLY DETECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

I.E. Poverennova — Samara State Medical University, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor, Doctor of Medical Sciences; T. V. Romanova — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Doctor of Medical Sciences; A. V. Zakharov — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; E. V. Khivintseva — Samara State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Повереннова И. Е., Романова Т. В., Захаров А. В., Хивинцева Е. В. Раннее выявление когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 164–168.

Цель: изучение когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом с акцентом на нарушения скорости и эффективности обработки информации и выявление закономерностей данных нарушений в зависимости от длительности и тяжести заболевания. Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов с установленным диагнозом «Клинически достоверный рассеянный склероз, рецидивирующе-ремитирующее течение». Проводилась оценка по шкале EDSS. Когнитивные функции оценивались с помощью тестов SDMT и PASAT-3. Всем больным проведено исследование когнитивного вызванного потенциала. Все обследованные пациенты разделены на 2 группы в зависимости от длительности течения заболевания. Результаты. Когнитивные скрининговые тесты PASSAT и SDMT показали корреляции с длительностью и тяжестью течения заболевания и могут выступать в качестве инструмента скрининга ранних признаков когнитивных нарушений у молодых пациентов с рассеянным склерозом. Получено значимое увеличение латенции потенциала Р300 по мере увеличения длительности и тяжести заболевания, что коррелирует с выраженностью когнитивной дисфункции. Заключение. Данное исследование является начальным этапом работы по поиску инструмента скрининга ран-

них проявлений когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. В дальнейшем планируется расширить исследование с модернизацией его дизайна.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, когнитивные нарушения, расширенная шкала инвалидизации, когнитивный вызванный потенциал, когнитивные скрининговые шкалы.

Poverennova IE, Romanova TV, Zakharov AV, Khivintseva EV. Early detection of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 164–168.

The aim of the study was to examine cognitive impairment in patients with multiple sclerosis with an emphasis on the speed and efficiency of information processing. It was supposed to reveal the patterns of these disorders depending on the duration and severity of the disease. *Material and methods*. The study included 50 patients with established diagnosis of clinically significant multiple sclerosis, a relapsing-remitting course. The EDSS score was evaluated. Cognitive functions were assessed using SDMT and PASAT-3 tests. All patients underwent a study of cognitive evoked potential. All examined patients were divided into 2 groups depending on the duration of the disease. *Results*. Cognitive screening tests PASSAT and SDMT showed no correlation with the duration of the disease severity and cannot serve as a tool for screening early signs of cognitive impairment in young patients with multiple sclerosis. A significant increase in latency of the P300 potential was obtained with increasing duration and severity of the disease, which correlates with the severity of cognitive dysfunction. *Conclusion*. This study is the initial step in the search for a tool for screening early manifestations of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. In the future it is planned to expand the research with the modernization of its design.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, Expanded Disability Status Scale, cognitive evoked potential, cognitive screening scales.

Введение. Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется распространенными очагами поражения головного и спинного мозга. РС приводит к развитию двигательных, чувствительных и патопсихологических симптомов, и все они могут появляться независимо друг от друга. Нарушения когнитивных функций выявляются у 43-72% пациентов с рассеянным склерозом [1-3] и регистрируются на разных стадиях и при различных типах течения заболевания. Как и другие проявления РС, когнитивные нарушения отличаются изменчивостью и неоднородностью [4-6]. Тем не менее деменция встречается редко, а более распространенным вариантом является «мягкий» или «латентный» тип проявлений [7].

Широкое использование методов нейровизуализации у пациентов с PC способствует лучшему пониманию структурных и функциональных изменений головного мозга, характерных для данного заболевания, хотя многие аспекты требуют дальнейшего изучения. По данным проведенных морфофункциональных сопоставлений, свой вклад в развитие когнитивной дисфункции вносят повреждения как белого, так и серого вещества [8, 9]. Четких данных о прямой причинно-следственной связи между когнитивными нарушениями (КН) и структурой повреждения ЦНС, длительностью заболевания и типом течения получено не было [10].

Наиболее распространенные когнитивные симптомы при РС включают в себя нарушения внимания, скорости и эффективности обработки информации, кратковременной и долговременной памяти и зрительно-пространственной ориентации [1, 10]. Эти нарушения существенно влияют на социальную адаптацию пациентов, нарушая их способность выполнять домашние дела, участвовать в общественной жизни, активно трудиться. Таким образом, когнитивный дефицит нарушает те аспекты повседневной жизни, которые определяют общее качество жизни больного [11—14].

Анализ научной литературы показывает выраженное разнообразие психологических нарушений, наблюдаемых у больных PC, и наличие различных точек зрения по поводу их происхождения. Можно также отметить недостаточное число работ, посвя-

**Ответственный автор** — Захаров Александр Владимирович Тел.: +79171620301

E-mail: zakharov1977@mail.ru

щенных анализу корреляций данных нарушений с клиническими и параклиническими особенностями заболевания. Тем не менее выявление таких корреляций может стать основой для разработки новых диагностических и прогностических стратегий, а также медико-социальных реабилитационных программ с целью оптимизации ведения данного контингента больных. Перспективной целью является поиск инструментов, позволяющих осуществлять раннее выявление когнитивной дисфункции у пациентов с рассеянным склерозом. Раннее выявление когнитивных нарушений позволит осуществлять более раннее и, возможно, более эффективное лечение.

*Цель:* изучение когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом с акцентом на нарушения скорости и эффективности обработки информации и выявление закономерностей данных нарушений в зависимости от длительности и тяжести заболевания.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с международным стандартом качества научных исследований (Good Clinical Practice). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. В исследовании участвовали 50 пациентов с установленным диагнозом: «Клинически достоверный рассеянный склероз, в соответствии с критериями МакДональда 2010 г.» У всех пациентов наблюдалось рецидивирующее-ремитирующее течение заболевания. Пациенты находились в стабильном состоянии в течение, как минимум, 30 дней до включения в исследование. У всех пациентов на протяжении последнего года наблюдалось, как минимум, одно клиническое обострение или, как минимум, два обострения в течение последних двух лет. Среди обследованных были 34 женщины и 16 мужчин. Возраст пациентов колебался от 14 до 43 лет. Длительность заболевания к моменту исследования составила от 1 года до 25 лет. Пациенты с первично и вторично прогрессирующим типом течения в исследование не включались.

Суммарная оценка неврологического дефицита проводилась по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS). Скорость и эффективность обработки информации изучалась при помощи символьно-цифрового теста (SDMT) и теста PASAT-3. Символьно-цифровой тест включает набор цифр от 1 до 9, каждая из которых ассоциирована с определенным символом. Пациенту дается задание заполнить пустой бланк цифрами, кото-

рым соответствует определенный символ. Балльной оценкой является общее число правильно внесенных цифр в соответствии с символами в течение 90 секунд. Результаты, полученные в исследовании, сравнивались с нормативными показателями, представленными в брошюре по проведению исследования [14]. Тест PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test) — слуховой тест на сложение чисел в заданном темпе (каждые 3 секунды) выполнялся согласно оригинальной инструкции [15].

Всем больным проведено исследование когнитивного вызванного потенциала (КВП) Р300 на аппарате Нейрон-спектр-5 (Нейрософт). В качестве анализируемых параметров выступали латентности основных пиков при регистрации когнитивного вызванного потенциала на основе парадигмы «add —ball». Соотношение значимых и незначимых аудиосигналов было 1:3 с частотой звука 1000 Гц и 2000 Гц соответственно, интенсивностью 60 дБ.

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 22.0, SPSS, Chicago IL). Характер распределения данных оценивался графическим методом и методом Шапиро — Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде M±SD, где М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий х², критерий Вилкоксона, критерий знаков. При оценке факторов, изменяющихся в результате увеличения длительности заболевания РС, использовался множественный логистический регрессионный анализ; регрессионный — для оценки отношения шансов возникновения изменений по данным когнитивных тестов и результатов когнитивных вызванных потенциалов. Переменные с одномерной р, равной 0,05, выбраны в качестве кандидатов в многомерном анализе. В качестве статистического метода оценки влияния исследуемых групп на переменные отклика, по данным результатов психофизиологических тестов и когнитивных вызванных потенциалов, использовался однофакторный ANOVA.

Результаты. Все обследованные пациенты разделены на две группы в зависимости от длительности течения заболевания. В первую группу включены 34 пациента с длительностью заболевания от 1 до 3 лет (группа 1). Возраст больных первой группы колебался от 14 до 43 лет, а степень неврологического дефицита составила от 1 до 4 баллов по шкале EDSS. Вторую группу составили 16 больных со сроком заболевания от 4 до 25 лет (группа 2). Возраст пациентов второй группы также колебался в диапазоне 14—43 года, а неврологический дефицит от 1 до 6 баллов по EDSS.

Каждая группа оценивалась отдельно с целью выявления статистически значимых изменений по данным когнитивных тестов и показателей когнитивных вызванных потенциалов для поиска наиболее чувствительного инструмента выявления ранних признаков когнитивной дисфункции. Клинико-демографическая характеристика каждой группы исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатели	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=16)
Возраст, годы	26,5 [22,5; 32,8]	31,0 [22,3; 39,0]
Возраст начала за- болевания, годы	27,0 [24,3; 34,0]	41,5 [25,3; 47,3]
Длительность заболе- вания, годы	1,5±0,7	9,3±6,8
EDSS, баллы	2,0±1,0	4,0 [1,0; 4,0]
Соотношение М:Ж	1:2,4	1:1,7

Сравнение показателей слухового теста на сложение в заданном темпе (каждые 3 секунды) PAS-AT-3 в группах не показало достоверных отличий. Показатели теста PASAT-3 в группах сравнения представлены в табл. 2.

Таблица 2
Показатели теста PASSAT в группах пациентов

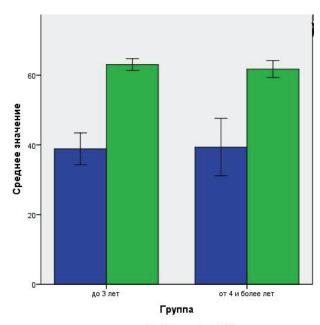
	1	
Показатель	Группа 1	Группа 2
Общее количе- ство правильных ответов, абс.	36 [29; 49]	35 [28; 50]
Общее количе- ство правильных ответов, %	61,3 [47,3; 81,3]	58,3 [46,6; 84,2]
Количество пра- вильных ответов в I части, абс.	20 [16; 27]	19 [12; 26]
Количество пра- вильных ответов во II части, абс.	20 [14; 26]	17 [14; 24]
Количество оши- бок, абс.	5±5	5 [2; 8]
Количество про- пусков, абс.	14 [5; 25]	19±15

Как видно, пациенты обеих групп имеют практически идентичные результаты выполнения теста на сложение чисел. Незначительная тенденция к уменьшению числа правильных ответов во второй части теста не является достоверной. Данный тест, направленный на оценку объема слухоречевой рабочей памяти и внимания, не показал существенных изменений у пациентов с РС и не имеет корреляции с длительностью заболевания.

Результаты выполнения символьно-цифрового теста (SDMT) у большинства пациентов обеих групп находились в пределах возрастной нормы. Только 8,8% больных первой и 12,5% второй группы имели показатели ниже возрастной нормы. Отличия групп по результатам выполнения данного теста выявлено не было. Показателей теста SDMT в группах больных представлены на рисунке.

Проведено исследование корреляции показателей данных тестов и тяжести заболевания. Зависимости результатов обоих тестов и выраженности неврологического дефицита по шкале EDSS также не было выявлено.

Достоверные различия сравниваемых групп пациентов отмечены только при анализе параметров вызванного когнитивного потенциала (табл. 3). Показатели всех пиков КВП имели отчетливые разлиNEUROLOGY 167



Столбцы ошибок: 95% дов. инт.

Показатели теста SDMT в группах больных

чия с тенденцией к уменьшению латенции первого и второго негативного и позитивного пиков в группе 2. Латенция третьего негативного и позитивного пиков во второй группе скачкообразно возрастала и достоверно отличалась от показателей первой группы.

Таблица 3
Параметры когнитивных вызванных потенциалов в группах больных

Латенция основ- ных пиков (мс)	Группа 1	Группа 2
P1	105,0 [83,5; 131,0]	95,0 [72,8; 123,0]
N1	158,0 [125,5; 177,0]	136,0 [114,3; 167,8]
P2	210,5 [181,8; 220,0]	196,0 [185,5; 212,5]
N2	253,5 [209,0; 284,8]	248,0 [222,5; 311,8]
P3	321,0 [287,0; 345,8] *	337,0 [393,5; 365,3] *
N3	384,0 [339,0; 423,0] *	400,0 [376,8; 427,8] *

Примечание: \* — различия в группах достоверны (p<0,05).

Обсуждение. По данным литературы, нарушения когнитивных функций выявляются у 43–72% пациентов с рассеянным склерозом. Наиболее распространенные когнитивные симптомы при РС включают в себя нарушения внимания, памяти, скорости и эффективности обработки информации. Эти нарушения усугубляются по мере прогрессирования заболевания и, безусловно, влияют на общее качество жизни больного. Разработка инструмента скрининга ранних признаков когнитивной дисфункции у пациентов с рассеянным склерозом позволит создать новые диагностические и прогностические стратегии, а также эффективные реабилитационные программы.

Когнитивные скрининговые тесты PASSAT и SDMT, направленные на оценку оперативной памяти, внимания, скорости и эффективности обработки информации, в проведенном исследовании не показали корреляции с длительностью течения заболевания. Не выявлено зависимости показателей данных

тестов и от выраженности неврологического дефицита, который отражает активность процесса при рецидивирующе-ремитирующем РС. Данные тесты позволяют проследить динамику процесса и отклик на терапию у отдельного больного, но не могут выступать в качестве инструмента скрининга ранних признаков когнитивных нарушений у молодых пациентов с рассеянным склерозом.

В научной литературе последних лет есть работы, доказывающие взаимосвязь низкой амплитуды и увеличенной латенции потенциала Р300 и когнитивной дисфункции у пациентов с рассеянным склерозом. Исследователи обосновывают данную взаимосвязь тем, что такие факторы, как уменьшение амплитуды и увеличение скорости сигнала, ограничивают возможности когнитивного отклика [16]. В нашем исследовании также было получено значимое увеличение латенции потенциала Р300 в группе пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом по мере увеличения длительности и тяжести заболевания. Данный фактор послужил основой для создания множественной логистической модели.

В первую модель включено большинство показателей когнитивных скрининговых тестов, длительность и возраст начала заболевания. Сформированная модель не имела достаточной надежности, что свидетельствовало о низкой значимости включенных в анализ регрессоров. Надежность второй модели возросла до приемлемых значений лишь после выключения в нее переменной «латентность Р300». Надежность увеличилась до значений 0,328 по R-квадрат Кокса и Снелла. Данные двух сформированных моделей представлены в табл. 4.

Таблица 4
Параметры моделей логистического регрессионного анализа

Основные показатели модели	Модель1	Модель 2
–2 Log-правдоподобие	47,357	41,146
R-квадрат Кокса и Снелла	0,240	0,328*
R-квадрат Нэйджелкерка	0,333	0,452*
Чувствительность	90,3	86,7
Специфичность	43,8	56,3
Общая надежность	74,5	76,1

В табл. 5 отображены параметры ROC-кривых предложенных моделей. Графическое отображение множественного логистического регрессионного анализа показывает возрастание надежности второй модели при включении в анализ латентности P300.

Таблица 5
Параметры ROC кривых предложенных моделей

Основные показатели ROC кривой	Модель 1	Модель 2
Область	0,773	0,846
Стандартная ошибка	0,075	0,063
Асимптоматическая значимость	0,003	0,001
Нижняя граница 95% ДИ	0,627	0,722
Верхняя граница 95% ДИ	0,919	0,969

По данным анализа ANOVA, значимость P300 соответствовала 0,045, в то время как значимость латентностей более ранних пиков и данных скрининговых когнитивных тестов не превышала 0,2.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволяет подтвердить значимое увеличение латентности Р300 на фоне стабильных показателей когнитивных тестов и ранних пиков когнитивных вызванных потенциалов, что свидетельствует о возможности использовать данную методику для ранней диагностики когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом.

Данное исследование является начальным этапом работы по поиску инструмента скрининга ранних проявлений когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. В дальнейшем планируется расширить исследование с модернизацией его дизайна. Предполагается увеличение когорты обследованных больных за счет пациентов с первично и вторично прогрессирующим течением рассеянного склероза, расширение дизайна исследования с оценкой чувствительности других скрининговых когнитивных шкал (Монреальская шкала оценки когнитивных функций — МоСА), батарея лобных тестов и др.), с включением анкет и опросников, выявляющих аффективные нарушения.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов — Т.В. Романова, А.В. Захаров, И.Е. Повереннова; получение данных и написание статьи — Т.В. Романова, А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева; обработка данных — А.В. Захаров; утверждение рукописи для публикации — И.Е. Повереннова.

## References (Литература)

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 1139–1151.

- 2. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 2011; 24: 244–249.
- 3. Pérez-Martín MY, et al. Cognitive status in patients with multiple sclerosis. Lanzarote Neuropsychiatr Dis Treat 2016; 12: 1553–1559. Published online 2016 Jun 30. Doi:10.2147/NDT.S105805
- Ruet A, et al. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology 2013; 80: 1501–1508.
- 5. Hämäläinen P, Rosti-Otajärvi E. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. Acta Neurol Scand 2016; 134 Suppl 200: 8–13.
- 6. Zaharov AV, et al. Assessment of the risks of transformation of a monofocal clinically isolated syndrome into clinically significant multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova 2013; (113): 28–31. Russian (Захаров АВ. и др. Оценка рисков трансформации монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2013; (113): 28–31).
- 7. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. Acta Neurol Scand 2016;134 Suppl 200: 19–23.
- 8. Louapre C, et al. The association between intra- and juxta-cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis by quantitative T2\* mapping at 7T MRI. Neuroimage Clin 2016; 12: 879–886.
- 9. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. Acta Neurol Scand 2016; 134 Suppl 200: 24–33.
- 10. Banati M, et al. Social cognition and theory of mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol 2010; 17 (3): 426–433.
- 11. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. Acta Neurol Scand 2016; 134 Suppl 200: 19–23.
- 12. Habirov FA, et al The impact of comprehensive rehabilitation on social adaptation and quality of life in patients with multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova 2009; (109): 138–141. Russian (Хабиров ФА. и др. Влияние комплексной реабилитации на социальную адаптированность и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; (109): 138–141).
- 13. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1982.
- 14. Tombaugh TN. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). Archives of Clinical Neuropsychology 2006; 21 (1): 53–76.
- 15. Sundgren M, et al. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Neurophysiol 2015;126 (4): 689–697.

УДК 616.8–008.64 Оригинальная статья

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАССИФИКАЦИОННО-ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**А.С. Самсонов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко», ассистент кафедры психиатрии и неврологии института дополнительного последипломного образования, кандидат медицинских наук; **В.А. Куташов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко», заведующий кафедрой психиатрии и неврологии института дополнительного последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук.

# APPLYING OF CLASSIFICATION AND PREDICTIVE MODELING TO PREDICT INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR DEPRESSIVE DISORDERS

A. S. Samsonov — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology of Institute of Additional Postgraduate Education, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; V.A. Kutashov — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology of Institute of Additional Postgraduate Education, Head of the Department, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Самсонов А.С., Куташов В.А. Использование классификационно-прогностического моделирования для прогнозирования риска развития депрессивных расстройств. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 168–174.

*Цель*: разработка математических моделей и алгоритмов прогнозирования развития депрессивных расстройств у пациентов на основе их индивидуальных медико-социальных характеристик. *Материал и методы*.

Исследование проводилось на базе Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера. Описаны методы и ход исследования. Результаты и выводы. На основе полученных данных сформирован набор наиболее значимых медико-социальных характеристик пациентов; разработан интегральный показатель оценки степени риска развития депрессивных расстройств; создана компьютерная программа, позволяющая прогнозировать вероятность развития аффективной патологии. Сделаны соответствующие выводы.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, статистический анализ, классификационное моделирование, алгоритмы прогнози-

Samsonov AS, Kutashov VA. Applying of classification and predictive modeling to predict individual risk factors for depressive disorders. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 168-174.

Purpose: the formation of mathematical models and algorithms for predicting the development of depressive disorders in patients based on their individual medical and social characteristics. Material and methods. The substantiation of the urgency of the problem is given. The methods and the course of the research are described. Results and conclusions. On the basis of the data obtained, a set of the most significant medical and social characteristics of patients was formed, an integral indicator for assessing the degree of risk of depressive disorders was developed, a computer program was created to predict the probability of development of affective pathology. Appropriate conclusions had been

Key words: depressive disorders, statistical analysis, classification modeling, prediction algorithms, risk factors.

Введение. По утверждению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессия уже вышла на первое место в мире среди всех причин неявки на работу и на второе среди болезней, которые приводят к потере трудоспособности. От 45 до 60% всех самоубийств на планете совершаются больными депрессией. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 г. депрессия станет убийцей номер один [1].

Часто депрессии являются спутником соматических заболеваний, дополнительно осложняя их течение. Так, чрезвычайно высока распространенность депрессии среди пациентов с хроническим болевым синдромом, онкологическими или хроническими вирусными заболеваниями (ВИЧ, гепатиты) [2].

Отмечено влияние депрессий на статистику разводов. При наличии депрессивного расстройства хотя бы у одного из супругов разводы происходят в 10 раз чаще, чем в обычных семьях [3].

Таким образом, раннее выявление аффективных расстройств и их профилактика — общая задача специалистов психоневрологической службы и общесоматической медицинской сети [4].

При использовании математических и информационных методов можно значительно повысить качество оказания медицинской помощи при депрессивных расстройствах. Применение информационных технологий становится одним из определяющих факторов развития психиатрии и всей общесоматической медицины. Однако до настоящего времени отсутствуют математические модели и алгоритмы мониторинга, прогнозирования развития и профилактики аффективных расстройств [5]. В связи с этим возникает необходимость в разработке подходов к интеллектуализации анализа распространенности и прогнозирования депрессивных расстройств, что подтверждает актуальность данной работы.

Цель: разработка моделей и алгоритмов прогнозирования распространенности депрессивных расстройств и состояния здоровья больных для рационализации оказания медицинской помощи данному контингенту населения.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», расположенного в г. Воронеже.

Ответственный автор — Самсонов Антон Сергеевич Тел.: +79081488682

E-mail: anton\_samsonov@bk.ru

В исследование включены лица, проходящие лечение в психоневрологическом диспансере. Таким образом, контрольная группа также состояла из пациентов диспансера, но не имеющих диагноза депрессивного расстройства, и может иметь различия в показателях с общей популяцией.

В исследование не включались пациенты с инвалидностью по психическому заболеванию или с нарушениями психотического спектра.

Протокол исследования одобрен этическим коми-

Программа исследования содержала 64 вопроса, адресованных больным депрессивными расстройствами, и 7 пунктов, заполняемых врачом. В соответствии с программой проведено анкетирование 462 больных депрессивными расстройствами (основная группа) и 476 пациентов без данной патологии (контрольная группа). В результате сформирована компьютерная база данных, включающая 150 индивидуальных медико-социальных характеристик.

При формировании компьютерной информационной базы данных для проведения мониторинга и классификационно-прогностического моделирования реализованы следующие этапы:

- 1) формирование списка исследуемых показателей, разработка структуры базы данных для мониторинга;
- 2) проведение сбора фактического материала и заполнение базы данных;
- 3) преобразование значений качественных характеристик в численные оценки;
- 4) исключение недостоверных данных (фильтрация информации);
  - 5) заполнение пробелов;
- 6) оценка информативности и выбор основных контролируемых показателей, отражающих состояние здоровья данного контингента населения;
  - разработка интегральных показателей.

На первом этапе разрабатывалась структура информационной компьютерной базы. Экспертами определялся перечень показателей: данные анамнеза: результаты клинических и лабораторных исследований; результаты медико-социального иссле-

Для последующей обработки показатели, представленные в виде смысловых (лингвистических) значений, преобразованы к численному виду [6].

Такое преобразование осуществлялось на основе следующего алгоритма.

1. Показатели, представленные двумя возможными значениями (например, «Да / Heт»), преобразуются в 1 / 0.

2. Лингвистические значения показателей упорядочиваются по возрастанию значимости (например: «неудовлетворительно / удовлетворительно / хорошо / отлично»; «легкий / средний / тяжелый», «нет / затрудняюсь ответить / да» и т.д.).

Если имеются затруднения или ситуация неоднозначная (например, такая ситуация может возникнуть при оценке семейного положения: «вдовец / разведен / холост / женат»), использовался метод априорного ранжирования, который позволяет дать объективную оценку субъективному мнению экспертов (специалистов).

При организации сбора априорной информации *т* экспертам (*m*>7) предлагались к заполнению анкеты, в которых требовалось дать оценку п значениям показателя с учетом их значимости (при этом наиболее значимому присваивался ранг «1»). В случае, когда эксперты затруднялись с присвоением всем значениям различных рангов, им давалась возможность присвоить двум или более различным значениям показателя совпадающие ранги. При наличии совпавших рангов матрицу ранжирования приводили к стандартизованному (нормальному) виду, при котором сумма рангов по каждому столбцу матрицы ранжирования, в котором записаны оценки *j-*го эксперта

(j=1,m), была равна n (n+1)/2. Для решения данной задачи всем значениям показателя, которые имели совпавшие ранги, присваивался ранг, определяемый как среднее значение мест, которые поделили показатели с совпавшими рангами между собой.

Для получения численных оценок качественных характеристик использован алгоритм, основанный на экспертных оценках и позволяющий получить нормированные значения в интервале [0,1].

Для фильтрации информации с целью исключения недостоверных данных использовался алгоритм, основанный на вычислении оценок достоверности информационных сообщений. Для определения степени достоверности использован геометрический подход, при котором информационные сообщения рассматривались как «созвездия» в многомерном пространстве признаков. В случае, когда исходная выборка была «засорена» мало, вычислялись значе-

ния вектора расстояний  $S = \{S_1, S_2, ..., S_n, ..., S_N\}$ от каждого сообщения  $p_n$  ( $n=\overline{1,N}$ ) до обобщенного (с усредненными характеристиками) сообщения  $p_0$  с использованием евклидовой метрики. Если выборка была «засорена» существенно, вычислялись значения вектора суммарных расстояний от каждого информационного сообщения р, до прочих. Достоверность сообщения  $p_{n}$  определялась по формуле

$$w_{n}$$
= $\mathbb{S}_{\min}/\mathbb{S}_{n}$ , где  $S_{\min}=\min_{orall n}S_{n}$  .

 $w_{\it n} = {\rm S}_{\rm min}/{\rm S}_{\it n}, \, {\rm гдe} \, \, S_{\rm min} = \min_{\forall n} S_n \, .$  Для устранения пробелов использован модифицированный алгоритм ZET, основанный на предсказании пропущенных значений с учетом компетентных строк и столбцов исходной базы данных и построении для них регрессионных моделей с учетом коэффициента, регулирующего влияние компетентности на результат предсказания и позволяющего минимизировать ошибку предсказания [7].

Прогнозное значение b (j), полученное с учетом компетентных столбцов вычислялось по формуле

$$b(j) = \sum_{k=1}^{q} \left( b(k) \cdot \overset{\alpha}{L}(jk) \right) / \sum_{k=1}^{q} \overset{\alpha}{L}(jk),$$

где q — число компетентных столбцов; b(k) — «подсказки», описывающие зависимости между *j*-м столбцом и всеми остальными (к-ми) столбцами с помощью уравнений линейной регрессии b(k) = F(X(k)); L(jk) — «компетентность» k-го столбца по отношению к j-му столбцу, пропорциональная расстоянию между этими столбцами; α — коэффициент, который регулирует влияние компетентности на результат предсказания.

Аналогичным образом вычислялось прогнозное значение b (i), полученное с учетом компетентных строк. Общий прогноз  $y'_{ii}$  значения пропущенного элемента  $y_{ii}$  получался усреднением b(i) и b(j).

Информативность характеристики определялась как число значимых связей для данной характеристики в системе и число связей в дендрите, построенном для данной системы характеристик [8].

В случае, когда отсутствовал отдельный показатель, адекватно описывающий состояние ситуации, а на основе нескольких показателей оценка затруднена, строился интегральный показатель, являющийся сверткой нескольких невзаимосвязанных локальных составляющих с учетом их значимости:

$$\Pi = \sum_{i=1}^{N} w_i X_{i,i}^{i}$$

где N — число отдельных показателей, вошедших в интегральный;  $w_i$  — значимость (вес) і-го показателя;  $X_{i}^{H}$  — нормированная (балльная) оценка і-го показа-

Значения весов w, рассчитывались на основе экспертной оценки значимости показателей с использованием метода априорного ранжирования по форму-

$$w_{i} = \frac{m \cdot (n+1) - \sum_{j=1}^{m} r_{ij}}{\sum_{i=1}^{n} \left( m \cdot (n+1) - \sum_{j=1}^{m} r_{ij} \right)}, i = \overline{1, n}, \sum_{i=1}^{n} w_{i} = 1,$$

где  $r_{ij}$  (  $j=1,\overline{m}$  ) — ранг, поставленный j-м экспертом.

Для выделения лиц с высоким риском развития депрессивных расстройств использованы классификационные модели, позволяющие по набору медикосоциальных характеристик отнести вновь поступившего пациента к одной из формализованных групп, соответствующих различным прогнозам развития заболевания.

Процесс построения классификационных моделей заключался в разбиении множества объектов (больных) на однородные группы. Модель для каж-

дой отдельной группы  $M_i$   $j=\overline{1,2}$  описывалась следующим образом:

$$M_{j} = \{Z_{j}^{i}, L_{j}\}, i = \overline{1, I}, j = \overline{1, 2},$$

где  $Z_{j}^{i}$  — значения параметров модели (эталон параметров);  $L_{j}$  — лингвистическое описание модели (название группы).

Полученные классификационные модели использованы для оценки риска развития депрессивных расстройств. Для решения данной задачи на первом этапе регистрировался набор выделенных факторов риска у пациента:

$$X = \left\{ f_{x}^{1}, f_{x}^{2}, ..., f_{x}^{i}, ..., f_{x}^{i} \right\}$$

Оценка риска развития депрессивного расстройства определялась на основе следующего выражения:

$$P_{AB} = 1 - \frac{d_{Exz1}}{d_{Exz1} + d_{Exz2}},$$

где  $d_{{\scriptscriptstyle Eyr}}$  — близость, рассчитанная как евклидово расстояние между объектом X и эталоном параметров модели «наличие депрессивных расстройств»;  $d_{{\scriptscriptstyle Ex2}}$ близость между объектом X и эталоном параметров модели «отсутствие депрессивных расстройств».

Для прогнозирования состояния больных с депрессивными расстройствами использовались регрессионные модели, описывающие взаимосвязь показателей, характеризующих состояние здоровья больных с выделенными индивидуальными медикосоциальными характеристиками (факторами риска).

В общем виде регрессионная модель имеет сле-

$$y = b_0 + \sum_{i=1}^{n} b_i x_i + \sum_{i,j=1}^{n} b_j x_i x_j + \sum_{i=1}^{n} b_i x_i^2$$

где y — прогнозируемая величина;  $x_{r}$   $x_{j}$  — индивидуальные характеристики больного;  $b_{o}$ ,  $b_{r}$ ,  $b_{ij}$  — коэффициенты уравнения регрессии; n — количество характеристик больного, включенных в модель и отобранных на основе метода «дискретных корреляционных плеяд».

Построение модели осуществлялось на основе пошагового регрессионного анализа, в результате которого в модели остаются только статистически значимые члены уравнения [7].

На основе полученных данных и алгоритмов разрабатывалась компьютерная программа прогнозирования риска развития депрессивных расстройств, которая должна была пройти апробацию в клинической практике на контрольной выборке пациентов ВОКПНД с диагнозом депрессивного расстройства и без него и показать эффективность прогноза заболевания не менее 80%.

Для расчета объема выборки используется следующее выражение [9]:

$$n = \frac{t^2 \sigma^2}{\Delta^2},$$

где n — необходимый объем выборки; t — значение *t*-критерия Стьюдента, зависящее от требуемой достоверности (при уровне значимости  $\alpha$ =0,05, t=1,96);  $\sigma$  — среднеквадратическое отклонение анализируемой характеристики; Д — допустимая ошибка (определяет точность результатов исследования).

В нашем случае, для получения достоверных данных при уровне значимости α=0,05 и допустимой ошибке в 5%, требуется не менее 400 человек в кажлой группе.

При анализе количественных данных используются t-критерий Стьюдента,  $c^2$ -критерий Пирсона. Критерий Пирсона используется на начальном этапе для определения признаков, характерных для больных депрессивными расстройствами. Критерий Стьюдента используется при выборе наиболее значимых индивидуальных факторов риска.

Для обработки статистических данных применялась программа Statistica 6.0 (разработчик StatSoft, США) [10].

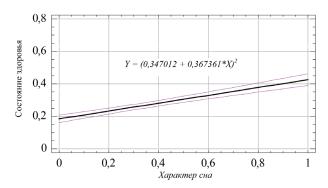
Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез исследования принимался равным 0,05.

Результаты. На первом этапе выполнено сравнение значений анализируемых показателей, представленных в виде таблиц сопряженности, с использованием *с*<sup>2</sup>-критерия Пирсона.

С учетом того что данные, полученные при проведении исследования, были представлены как в количественном, так и в качественном виде, выполнено преобразование показателей, содержащих качественные значения, к численному виду с использованием предложенной методики.

При анализе значимости индивидуальных медикосоциальных факторов риска развития депрессивных расстройств использованы результаты сравнения основной и контрольной групп по t-критерию Стьюдента. Учитывая, что значение t-критерия пропорционально значимости различия показателей в группах сравнения, данная характеристика использована в качестве оценки степени значимости соответствующих факторов.

Для оценки силы влияния индивидуальных медико-социальных характеристик на состояние здоровья больных с депрессивными расстройствами выполнялось вычисление коэффициентов парной корреляции, а также построены регрессионные модели, описывающие анализируемые взаимосвязи (рисунок).



Взаимосвязь состояния здоровья больных депрессивными расстройствами с характером сна

На основе полученных данных производилось ранжирование индивидуальных медико-социальных характеристик по степени их влияния на ведущие показатели (табл. 1).

С использованием метода «дискретных корреляционных плеяд» сформировано оптимальное признаковое пространство для моделирования, включающее наиболее значимые и не связанные друг с другом характеристики.

Для решения задачи прогнозирования состояния здоровья больных с депрессивными расстройствами построена модель, основанная на регрессионном анализе и позволившая учесть взаимосвязь анализируемых показателей, отобранных на основе метода «дискретных корреляционных плеяд».

Модель для прогнозирования состояния здоровья больного с депрессивными расстройствами (Y1):

Y<sub>1</sub>=0,248083-0,0028379\*X<sub>1,1</sub>+0,0928899\*X<sub>1,2</sub>— 0,113297\*X<sub>1,3</sub>+0,180517\*X<sub>1,4</sub>+0,0234835 \*X<sub>1,5</sub>+0,107497\*X<sub>1,6</sub>+0,0555232\*X<sub>1,7</sub> — 0,00601834\*X<sub>1,8</sub>+0,201942\*X<sub>1,9</sub>, где 
$$X_{1,1}$$
 — возраст;  $X_{1,2}$  — условия труда;  $X_{1,3}$  — характер внутрисемейных отношений;  $X_{1,4}$  — жилищ-

Таблица 1 Взаимосвязь индивидуальных медико-социальных характеристик больных депрессивными расстройствами с состоянием их здоровья (фрагмент)

Hausanaa vaa vaa vaa vaa vaa vaa vaa vaa vaa	Состояние	е здоровья	Число случаев ВУТ Длительность		ость ВУТ	
Наименование медико-социальной характеристики	r	Ранг	r	Ранг	r	Ранг
Возраст	-0,2118	40	0,1859	10	0,0444	86
Физическая нагрузка	-0,2653	30	0,2160	5	0,2047	4
Количество браков	0,0125	142	0,2441	3	0,1942	5
Характер внутрисемейных отношений	0,3252	16	-0,1244	24	-0,1887	7
Жилищно-бытовые условия	0,4639	3	-0,0614	79	-0,0809	52
Оценка питания	0,4635	4	-0,0219	122	-0,0522	74
Аппетит	0,4881	1	-0,1341	18	-0,1354	21
Характер сна	0,4252	7	-0,1203	28	-0,0968	37
Курение	-0,0679	100	0,1546	14	0,1939	6
Прием алкоголя	-0,1709	54	0,1744	13	0,2064	3

 Таблица 2

 Эталоны параметров классификационной модели оценки риска развития депрессивных расстройств

	Гру	уппа
Название показателя	«Наличие депрессивного расстройства»	«Отсутствие депрессивного расстройства»
Место проживания	0,6644	0,7260
Уровень образования	0,6128	0,7345
Условия труда	0,1992	0,4037
Характер внутрисемейных отношений	0,2313	0,5728
Материальное обеспечение	0,2196	0,4655
Оценка питания	0,3743	0,7139
Длительность сна	0,6646	0,7345
Длительность пребывания на свежем воздухе	0,3484	0,5458
Занятия спортом	0,0312	0,0961
Употребление алкоголя	0,4778	0,2337
Адекватность модели (А), %	8	3,9

но-бытовые условия;  $X_{1_{\_5}}$  — оценка питания;  $X_{1_{\_6}}$  — характер сна;  $X_{1_{\_7}}$  — длительность пребывания на свежем воздухе;  $X_{1_{\_8}}$  — употребление алкоголя;  $X_{1_{\_9}}$  — оценка работоспособности.

Шкала для оценки: 0–0,20 — неудовлетворительное состояние здоровья; 0,21–0,50 — удовлетворительное состояние здоровья; 0,51–1,00 — хорошее состояние здоровья.

Для оценки риска развития депрессивных расстройств по индивидуальным медико-социальным характеристикам в соответствии с разработанным алгоритмом построена классификационная модель. Полученные эталоны параметров модели и оценка ее адекватности приведены в табл. 2.

Согласно предложенной методике значение прогнозируемой величины  $P_{\rm дp}$  находится в диапазоне от 0 до 1. Для ее оценки предлагается следующая шкала: до 0,40 — развитие депрессивных расстройств маловероятно; 0,40–0,59 — имеется риск развития депрессивных расстройств; 0,60–0,79 — высокий риск развития депрессивных расстройств; 0,8 и бо-

лее — очень высокий риск развития депрессивных расстройств.

На основе разработанных моделей создана компьютерная программа «Информационная подсистема прогнозирования развития депрессивных расстройств по медико-социальным факторам риска», которая прошла апробацию в клинической практике (табл. 3).

Исходя из представленных данных видно, что прогноз был правильным в 83 случаях из ста (83,0%), причем больные с депрессивными расстройствами не попали в группу риска в 9 случаях из 60 (15,0%), что достаточно для применения в практике.

Обсуждение. С использованием разработанного алгоритма мониторинга проведен интеллектуальный анализ индивидуальных медико-социальных характеристик больных депрессивными расстройствами, позволивший выявить особенности данного контингента населения.

На основе предложенных статистических критериев проведено исследование информативной значимости индивидуальных медико-социальных характеристик больных депрессивными расстройствами,

Таблица 3

### Результаты апробации разработанной компьютерной программы

- Covers of or or or over the	Оценка риска развития депрессивных расстройств (ДР)			
Группа обследованных	ДР маловероятны ( <i>P<sub>ДР</sub></i> <0,4)	Имеется риск развития ДР ( $P_{ДР}$ ≥0,4)		
С депрессивными расстройствами (n=60)	9 чел. (15,0%)	51 чел. (85,0%)		
Без депрессивных расстройств (n=40)	32 чел. (80,0%)	8 чел. (20,0%)		

позволившее сформировать оптимальное признаковое пространство для моделирования.

С применением построенных моделей индивидуального прогнозирования разработана компьютерная программа «Информационная подсистема прогнозирования развития депрессивных расстройств по медико-социальным факторам риска», которая прошла апробацию и рекомендуется к использованию в практическом здравоохранении.

Выявлено также, что для больных депрессивными расстройствами характерны: проживание в небольших населенных пунктах, низкий уровень образования, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, нарушения режима труда и отдыха, хронические стрессы, вредные привычки, отсутствие работы, а в случае ее наличия тяжелая физическая нагрузка, отсутствие семьи и детей, неудовлетворительные внутрисемейные отношения. Уровень жизни по данным показателям у больных депрессивными расстройствами статистически достоверно ниже, чем у пациентов без данной патологии.

При этом наличие каждого из перечисленных параметров у пациента без депрессивного расстройства является дополнительным фактором риска развития у него депрессии.

Сегодня для решения управленческих задач в медицине все чаще используются методы математического моделирования, помогающие получить возможные варианты решения и прогнозировать последствия принятых решений [3, 5].

Одним из определяющих условий рационального планирования и управления является применение систем мониторинга, с помощью которых могут быть решены следующие задачи: оценка состояния здоровья населения; определение причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и влиянием наиболее значимых факторов; выявление причин и определение условий возникновения заболеваний; подготовка возможных предложений для руководителей здравоохранения на различных уровнях.

Система мониторинга должна представлять собой базу данных о состоянии здоровья населения, которая формируется в интерактивном режиме при непрерывных системных наблюдениях, а также осуществляет выдачу информации о проведенном анализе и прогнозе заболеваемости в режиме реального времени.

Сформированная в результате проведенного исследования информационная база данных о больных с депрессивными расстройствами позволяет провести анализ индивидуальных медико-социальных характеристик, оценить их значимость, выделить ведущие факторы риска, оказывающие влияние на развитие депрессивных расстройств, и построить индивидуальные прогностические модели.

Данный анализ в дальнейшем должен стать информационной базой для оценки риска развития депрессивного расстройства, спрогнозировать тяжесть течения заболевания.

Заключение. Несмотря на перспективность использования информационных методов в борьбе с депрессивными расстройствами у населения, на данный момент отсутствуют эффективные модели прогнозирования развития и профилактики данной патологии. В связи с этим настоящее исследование посвящено разработке подходов к интеллектуализации прогнозирования депрессивных расстройств на основе методов математической статистики и моделирования.

К основным результатам исследования можно отнести следующие:

- 1. На основе предложенных статистических критериев проведено исследование информативной значимости индивидуальных медико-социальных характеристик больных депрессивными расстройствами, включенных в программу мониторинга, позволившее сформировать оптимальное признаковое пространство для классификационно-прогностического моделирования.
- 2. На основе построенных моделей индивидуального прогнозирования разработана компьютерная программа «Информационная подсистема прогнозирования развития депрессивных расстройств по медико-социальным факторам риска», которая прошла апробацию и рекомендуется к использованию в практическом здравоохранении при формировании диспансерных групп.
- 3. Сформированное признаковое пространство с использованием методов кластерного и регрессионного анализа легло в основу разработки комплекса классификационных и прогностических моделей, позволяющих на индивидуальном уровне оценить риск развития депрессивного расстройства, спрогнозировать тяжесть течения заболевания.

**Конфликт интересов** отсутствует. Исследование проводилось за счет средств авторов.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — В.А. Куташов; получение данных, анализ данных — А.С. Самсонов; интерпретация результатов, написание статьи — А.С. Самсонов, В.А. Куташов.

## References (Литература)

- 1. Obukhov SG. Psychiatry / Alexandrovsky YA, ed. M.: GEOTAR-Media, 2007; 352 р. Russian (Обухов С. Г. Психиатрия / под ред. Ю. А. Александровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 352 с.).
- 2. Antropov YuA, Antropov AYu, Neznanov NG. Principles of Diagnosis of Mental Disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 384 р. Russian (Антропов Ю.А., Антропов А.Ю., Незнанов Н.Г. Основы диагностики психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 384 с.).

- 3. Bolgov SV, Kutashova LA, Kudinova NN, Choporov ON. Methods of prognostic modeling in the study of medico-social systems. In: Management in biomedical, social and economic systems: interuniversity collection of scientific papers. Voronezh, 2012; р. 126–128. Russian (Болгов С. В., Куташова Л.А., Кудинова Н.Н., Чопоров О.Н. Методы прогностического моделирования при исследовании медико-социальных систем. В сб.: Управление в биомедицинских, социальных и экономических системах: межвуз. сб. науч. трудов. Воронеж, 2012; с. 126–128).
- 4. Duplyakin E.B. Monitoring of depressive disorders in patients with primary care: PhD abstract. Almaty, 2010; 25 р. Russian (Дуплякин Е.Б. Мониторинг депрессивных расстройств у пациентов первичной медико-санитарной помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы, 2010; 25 с.).
- 5. Kutashova LA. Medico-social aspects of depressive disorders and ways of their prevention in modern conditions: PhD abstract. Moscow, 2014; р. 15–21. Russian (Куташова Л. А. Медико-социальные аспекты депрессивных расстройств и пути их профилактики в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014; с. 15–21).
- 6. Choporov ON, Agarkov AI, Kutashova LA, Konovalova E.Yu. A technique for converting qualitative characteristics into numerical estimates when processing the results of medical and social research. Bulletin of the Voronezh Institute of High Technologies 2012; (9): 96–98. Russian (Чопоров О. Н., Агарков А. И., Куташова Л. А., Коновалова Е. Ю. Методика преобразования качественных характеристик в

численные оценки при обработке результатов медико-социального исследования. Вестник Воронежского института высоких технологий 2012; (9): 96–98).

- 7. Choporov ON, Naumov NV, Kutashova LA, Agarkov AI. Methods of preliminary information processing for system analysis and modeling of medical systems. Vrach-aspirant 2012; 55 (6.2): 382–390. Russian (Чопоров О.Н., Наумов Н.В., Куташова Л.А., Агарков А.И. Методы предварительной обработки информации при системном анализе и моделировании медицинских систем. Врач-аспирант 2012; 55 (6.2): 382–390).
- 8. Choporov ON, Chupeev AN, Bregeda ŚYu. Methods for analyzing the significance of indicators for classification and predictive modeling. Bulletin of the Voronezh State Technical University 2008; 4 (9): 92–94. Russian (Чопоров О.Н., Чупеев А.Н., Брегеда С.Ю. Методы анализа значимости показателей при классификационном и прогностическом моделировании. Вестник Воронежского государственного технического университета 2008; 4 (9): 92–94).
- 9. Medic VA, Tokmachev MS. Mathematical statistics in medicine. Moscow: Finance and Statistics, 2007; 800 р. Russian (Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине: Учеб. пособие. М.: Финансы и статистика, 2007; 800 с.).
- 10. Khalafyan AA. Statistica 6. Statistical analysis of the data: Textbook. 3rd ed. Moscow: OOO "Binom-Press", 2008; 512 р. Russian (Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных: Учебник. 3-е изд. М.: ООО «Бином-Пресс», 2008; 512 с.)

УДК 616.833-006.6-008.6-036.2-092 (048.8)

Обзор

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АКЦЕНТ НА ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

И.В. Ситкали — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минэдрава России, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К. Н. Третьякова; О.В. Колоколов — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минэдрава России, заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

# PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME: FOCUS ON THE INVOLVEMENT OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

I.V. Sitkali — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Assistant Professor; O.V. Kolokolov — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Associate Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 20.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Ситкали И.В., Колоколов О.В. Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 174–180.

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы обобщены сведения об эпидемиологии, патогенезе и клинической гетерогенности паранеопластического неврологического синдрома. Особое внимание уделено поражению периферической нервной системы при онкологических заболеваниях. Обобщены данные об антинейрональных антителах, ассоциированных с паранеопластическим синдромом. Представлены критерии диагностики паранеопластического неврологического синдрома.

**Ключевые слова:** паранеопластический неврологический синдром, антинейрональные антитела, энцефалит, полинейропатия, нейротоксичность.

Sitkali IV, Kolokolov OV. Paraneoplastic neurological syndrome: focus on the involvement of the peripheral nervous system (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 174–180.

The information about epidemiology, pathogenesis and clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome is summarized and based on Russian and foreign literature. The main attention is devoted to the affection of peripheral nervous systems in patients with oncological diseases. We report the information about anti-neuronal anti-bodies associated with paraneoplastic syndrome. The diagnostic criteria of paraneoplastic neurological syndromes are presented.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, anti-neuronal antibodies, encephalitis polyneuropathy, neurotoxicity.

**Введение.** В практике невролога наиболее сложны для диагностики и определения тактики ведения

**Ответственный автор** — Ситкали Инна Вадимовна Тел.: 89053806230 E-mail: kolokolov@inbox.ru

пациентов такие случаи, когда поражение нервной системы происходит вторично (при болезнях внутренних органов, онкологических заболеваниях, инфекциях и др.), но вместе с тем симптомы и признаки вовлечения в патологический процесс нервной систе-

мы долгое время доминируют в общей клинической картине болезни. Нередко жалобы и объективные признаки, обусловленные вторичным поражением нервной системы, развиваются в дебюте заболевания и долгое время остаются единственными клиническими проявлениями болезни, в то время как типичные признаки основного (фонового) заболевания развиваются позже и не столь ярко, а в ряде случаев не проявляются вовсе.

Одной из самых актуальных для современной неврологии проблем является поражение нервной системы у больных с онкологическими заболеваниями. Злокачественные новообразования остаются в ряду ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Прогнозируют, что к 2020 г. число новых случаев рака возрастет до 15х10-6 с увеличением летальных исходов до 12х10-6 [1].

По данным Р. D. Clouston и соавт., у 15–20% онкологических больных возникают неврологические осложнения, которые наиболее часто проявляются жалобами на головную боль и боль в спине, боль и слабость в конечностях, преимущественно в ногах, а также тревогу и депрессивные состояния [2].

По мнению М.А. Капікаппап и соавт., при онкологических заболеваниях наиболее часто вовлекается периферическая нервная система (64,4% случаев). Признаки поражения ЦНС были выявлены у 35,6% пациентов [3]. Иммунологические маркеры обнаружены лишь у 58,8% больных. Классический паранеопластический неврологический синдром (ПННС) диагностирован в 48,9%. Наиболее часто встречающимися онкологическими процессами оказались злокачественные опухоли легких и молочной железы.

Еще в конце XX столетия проблему поражения нервной системы при онкологических заболеваниях неврологи рассматривали в контексте соматоневрологии, возникновение неврологической симптоматики объясняли воздействием метастазов и метаболическими нарушениями, обусловленными воздействием самой опухоли, химиотерапии и радиотерапии.

Практикующий невролог, сталкиваясь с симптомами и признаками ПННС, как правило, затрачивал значительное время на проведение дифференциально-диагностического поиска с целью исключения метаболического поражения нервной системы при злоупотреблении алкоголем и сахарном диабете; при инфекциях, таких как бруцеллез, сифилис, ВИЧ-инфекция; при системных заболеваниях соединительной ткани. Онкологический «поиск» по схеме,

принятой в здравоохранении РФ, нацеленный на обнаружение рака легкого, предстательной железы, кишечника, яичника и другой локализации, не всегда завершался обнаружением новообразования на ранней стадии его развития. Нередко первичная опухоль визуализировалась уже тогда, когда эффективное лечение было невозможно.

Согласно современным представлениям, к ПННС относят случаи поражения нервной системы не только при установленном диагнозе онкологического заболевания, но и когда локализация первичной опухоли не определена, однако имеются кинические симптомы и признаки, указывающие на ПННС. Современная медицина допускает не только одновременное существование онкологического и неонкологического заболеваний, но и их параллельное развитие. Важными подтверждениями версии о ПННС являются: 1) наличие онконевральных антител в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ); 2) исчезновение неврологического дефицита после хирургического, химиотерапевтического и (или) радиологического лечения; 3) возобновление или появление ПННС при рецидиве основного заболевания или метастазировании.

ПННС представляет собой разнородную группу заболеваний, при которых в патологических процесс может быть вовлечен любой отдел нервной системы. ПННС развивается при различных типах злокачественных опухолей, но наиболее часто ассоциируется с мелкоклеточным раком легкого, яичника, молочной железы, нейроэндокринными опухолями, тимомой и лимфомой [4]. Симптомы и признаки ПННС обычно проявляются еще до диагностики онкологического заболевания, что может привести к диагностическим затруднениям. Вместе с тем именно раннее выявление ПННС позволяет рассчитывать на лучшие результаты лечения — стабилизацию или улучшение состояния пациента, в зависимости от типа ПННС.

Принято считать, что в основе патогенеза многих ПННС лежит иммуноопосредованное воздействие на нейроны различных белков, которые секретируют опухоли. Антинейрональные антитела, являющиеся продуктами таких иммунных реакций, могут быть обнаружены в сыворотке крови и ЦСЖ. В одних случаях антитела служат маркерами определенных паранеопластических неврологических синдромов при определенных типах опухолей. В других случаях идентифицировать конкретные антитела не представляется возможным (таблица).

Антитела, ассоциированные с паранеопластическим неврологическим синдромом (ПННС) [4]

Антитела	Паранеопластический неврологи- ческий синдром	Ассоциированные с ПННС опухоли	Комментарии						
Онконевральные антитела*									
Anti-Hu (ANNA-1)	Энцефаломиелит, паранеопла- стическая сенсорная нейропа- тия	Мелкоклеточный рак легкого	Плохой эффект от лечения						
Anti-CV2/CRMP5	Энцефаломиелит, паранеопластическая сенсорная нейропатия, могут встречаться двигательные нарушения, хорея, увеит	Мелкоклеточный рак легкого, тимома	Плохой эффект от лечения						
Anti-Yo (PCA-1)	Паранеопластическая мозжеч- ковая дегенерация	Рак яичника, рак молочной железы	Плохой эффект от лечения						
Anti-Ri (ANNA-2)	Паранеопластическая мозжеч- ковая дегенерация, синдром опсоклонус-миоклонус	Рак молочной железы, онкогинекологические заболевания	Плохой эффект от лечения						

			•		
Антитела	Паранеопластический неврологи- ческий синдром	Ассоциированные с ПННС опухоли	Комментарии		
Anti-Tr/DNER	Паранеопластическая мозжеч- ковая дегенерация	Ходжкинская лимфома	80% пациентов — мужчины в возрасте до 45 лет		
Anti-Ma proteins	Лимбический, гипоталамиче- ский и стволовой энцефалит	Ma² у мужчин в возрасте до 45 лет: герминогенный рак яич-ка; другие Ма: другие солидные опухоли у мужчин и женщин	У 1/3 пациентов молодого возраста отмечено улучшение на фоне терапии, у пожилых пациентов эффект от лечения обычно отсутствует		
Anti-amphiphysin	Синдром «ригидного челове- ка», энцефаломиелит, пара- неопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы	Хорошо поддаются лечению		
Anti-GAD	Лимбический энцефалит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, синдром «ригидного человека»	Нейроэндокринные опухоли	Риск развития рака увеличивается с возрастом, ассоциирован с мужским полом и наличием одновременно антинейрональных антител и лимбического энцефалита		
Anti-recoverin	Ретинопатия	Мелкоклеточный рак легкого	Плохой эффект от лечения		
Anti-bipolar cells	Ретинопатия	Меланома	Плохой эффект от лечения		
	Неврал	тьные антитела <sup>**</sup>			
Anti-NMDAR	Anti-NMDA-энцефалит	У женщин в возрасте 12—45 лет: тератома яичников; у мужчин и женщин старше 45 лет: другие солидные опухоли	Характерно прогрессирование клинических симптомов, хоро- ший эффект от лечения		
Anti-AMPAR	Лимбический энцефалит с выраженными психическими нарушениями	~70% случаев: мелкоклеточный рак легкого, тимома, рак молочной железы	Хороший эффект от лечения		
Anti-GABA (B) R	Лимбический энцефалит с судорожным синдромом	~50% случаев: мелкоклеточный рак легкого	Хороший эффект от лечения		
LGI1	Лимбический энцефалит	<10% случаев: тимома	Хороший эффект от лечения		
Caspr <sup>2</sup>	Нейромиотония, поражение ЦНС	Тимома	Хороший эффект от лечения		
Anti-GluR1	Паранеопластическая мозжеч- ковая дегенерация	Ходжкинская лимфома	Описано несколько случаев		
Anti-GluR5	Лимбический энцефалит	Ходжкинская лимфома	Описано несколько случаев		
Anti-AChR	Миастения	Тимома	Хороший эффект от лечения		
Anti-VGCC	Синдром Ламберта — Итона, паранеопластическая мозжеч- ковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Хороший эффект от лечения		
Anti-α-GlyR	Прогрессирующий энцефаломи- елит с миоклонусом	Редко: тимома, лимфома	Хороший эффект от лечения		

Примечания: \*— онконевральные антитела (наличие этих тел практически всегда доказывает паранеопластический характер процесса); \*\*— невральные антитела (являются маркером неврологических синдромов, но не всегда подтверждают паранеопластический характер поражения; могут быть обнаружены при отсутствии онкологических заболеваний). [Перевод на русский язык, оригинал: Curr Opin Oncol 2015 November; 27 (6): 489–495. doi:10.1097/CCO.0000000000000222].

Идентификация различных антигенов-мишеней, специфичных для антинейрональных антител, ассоциированных с ПННС, привело к внедрению в медицинскую практику соответствующих диагностических тестов. Однако не более 60% случаев ПННС с поражением центральной нервной системы и менее 20% случаев паранеопластического поражения периферической нервной системы действительно ассоциированы с антинейрональными (или анти-нервномышечными) антителами [4]. До сих пор не решены проблемы трактовки результатов исследований при низких титрах антител у пациентов с онкологической патологией без признаков ПННС. Остается значительной доля ложноотрицательных или положительных результатов.

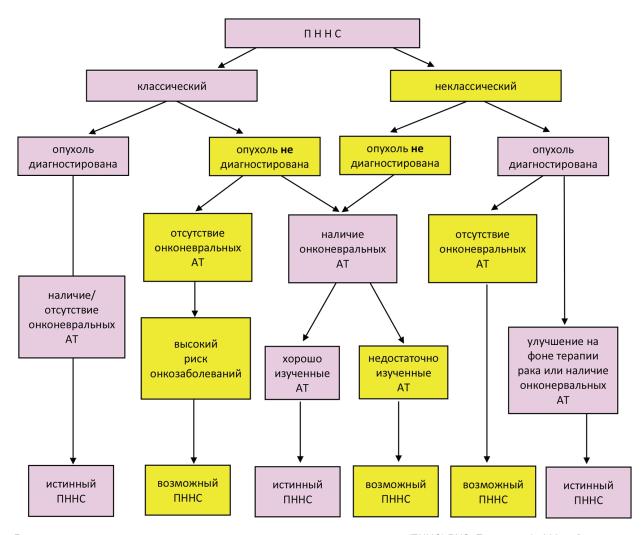
Поэтому крайне важно, чтобы диагноз ПННС был основан на клинических критериях, а результаты тестов на антитела необходимо использовать в каче-

стве подтверждающих, но не исключающих паранеопластический процесс. Такие критерии предложены в 2004 г. группой экспертов, занимающихся изучением ПННС (PNS Euronetwork) [5] (рисунок). Согласно данным критериям различают ПННС истинный и возможный, каждый из которых включает классический и неклассический варианты.

К классическим ПННС относятся синдромы, связанные с поражением ЦНС (энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация, опсоклонус-миоклонус), нарушением нервно-мышечной передачи (синдром Ламберта — Итона, дерматомиозит), поражением периферической нервной системы (ПНС) (подострая сенсорная нейропатия, хроническая вегетативная нейропатия).

В соответствии с критериями к истинным ПННС относят: 1) классический ПННС, который развивается в течение пяти лет от появления неврологических

NEUROLOGY 177



Диагностические критерии паранеопластического неврологического синдрома (ПННС) PNS. Euronetwork, 2004 г. [перевод на русский язык, оригинал: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447]

расстройств; 2) неклассический ПННС, при котором наблюдается улучшение или полное исчезновение неврологических проявлений на фоне терапии рака без сопутствующей иммунотерапии; 3) неврологический синдром (классический и неклассический), ассоциированный с наличием онконевральных антител и с верифицированным диагнозом рака; 4) ПННС, ассоциированный с наличием онконевральных антител и отсутствием подтвержденного диагноза рака.

Возможные ПННС диагностируются при наличии: 1) классического ПННС в отсутствие онконевральных антител и диагностированных новообразований, при наличии высокого риска онкозаболеваний; 2) неврологического синдрома с наличием недостаточно изученных онконевральных антител и отсутствием верифицированного диагноза рака; 3) неклассического неврологического синдрома при отсутствии онконевральных антител и новообразований в течение двух лет после постановки диагноза.

Антинейрональные антитела, ассоциированные с ПННС, условно можно разделить на две основные группы. Обнаружение некоторых антител почти всегда указывает на паранеопластический процесс. Мишенями антител этой группы являются внутриклеточные нейрональные антигены. Эти так называемые онконевральные антитела не являются непосредственно патогенными. Дисфункция нейро-

нов опосредована цитотоксическим воздействием Т-клеток и часто завершается необратимым повреждением нейронов, что объясняет плохую реакцию этих больных на лечение. Мишенями другой группы антител являются белки или рецепторы, которые находятся на поверхности нейронов или в синапсе. Эти антитела приводят к дисфункции нейронов путем прямого взаимодействия с антигенами-мишенями. Общим для этих синдромов является то, что типичные клинические проявления и антитела могут быть обнаружены у пациентов независимо от наличия или отсутствия признаков онкологического заболевания, при этом терапия, направленная на подавление выработки антител и устранение опухоли, приводит к тому, что у пациентов наблюдается полное восстановление или заметное улучшение состояния.

Среди наиболее частых и клинически значимых ПННС в настоящее время выделяют паранеопластическую дегенерацию мозжечка, лимбический энцефалит, паранеопластическую сенсорную нейропатию и анти-NMDA-энцефалит [4].

Актуальность изучения влияния злокачественных новообразований на ПНС напрямую связана с диагностикой злокачественных новообразований. Доказано, что клиническая симптоматика поражения ПНС предшествует обнаружению первичной опухоли более чем у 50% онкологических больных [6, 7]. Кроме

этого, поражение ПНС нередко является причиной стойкой нетрудоспособности больных, приводит к снижению качества их жизни и инвалидизации.

Поражение черепно-мозговых нервов наиболее часто обусловлено наличием лептоменингеальных метастазов, а также опухолей основания черепа [8]. Наиболее часто в кости черепа метастазирует рак молочной железы, легких и предстательной железы [9]. Ретроградная инфильтрация нервов встречается при опухолях кожи, а также новообразованиях полости носа и глотки [8]. Так, при злокачественных новообразованиях носоглотки у 15—30% пациентов развивается поражение краниальных нервов [10].

Помимо нейропатии, возникающей в результате сдавления, краниальные нейропатии могут развиваться как осложнение после хирургического лечения и лучевой терапии. Наиболее часто при проведении лучевой терапии развивается нейропатия зрительного нерва. Доказано, что суммарная доза 50—55 Гр является критической для зрительного нерва [11, 12].

Спинной мозг при онкологических заболеваниях наиболее часто повреждается в результате компрессии и метастазирования. Паранеопластические миелопатии и болезни мотонейронов встречаются крайне редко. А. Verschueren и соавт. в 2015 г. описали три случая развития паранеопластической миелопатии среди пациентов с аденокарциномой молочной железы и тимой [13].

У пациентов с онкологическими заболеваниями достаточно часто встречаются радикулопатии. Они обусловлены локальными опухолями и карциноматозом мозговых оболочек. Метастазы в позвоночник и локальная инфильтрация тканей обусловливают развитие нейропатической боли, которая нередко является предвестником метастазирования [14].

Поражение сплетений обусловлено их сдавлением опухолями, а также осложнениями хирургического лечения и лучевой терапии [15].

Поражение шейного сплетения встречается крайне редко и развивается при опухолях ЛОР-органов, а также как осложнение хирургических вмешательств, в частности шейной диссекции [14]. Локальное повреждение шейного сплетения вызывает проекционную боль в области головы, затрудняя диагностику патологического процесса [16].

Поражение плечевого сплетения наиболее часто встречается у пациентов с раком молочной железы, лимфомой. При распространении опухоли от латеральной группы лимфатических узлов возникает поражение нижней ветви плечевого сплетения. Проксимальное распространение опухоли приводит к спинальной компрессии. Внутренние опухоли сплетения встречаются редко и представлены опухолями оболочек нервов [14]. Лучевая терапия также может вызывать повреждение плечевого сплетения [15]. Поражение плечевого сплетения после лучевой терапии встречается при раке молочной железы, ЛОРорганов, подмышечной области. Выделяют острые, ранние и поздние осложнения лучевой терапии.

Пояснично-крестцовая плексопатия возникает при ректальных опухолях, рецидивах гинекологических новообразований, а также раке простаты [14, 17]. Лучевые поражения развиваются через несколько месяцев после проведенного лечения и проявляются выраженными вегетативными нарушениями.

Полинейропатия (ПНП) может оказаться первым проявлением злокачественного новообразования, поэтому при ее выявлении необходимо проявлять онкологическую настороженность. В ходе ряда зару-

бежных и отечественных исследований установлено, что ПНП в 50% случаев манифестирует в среднем за 6 месяцев до диагностики злокачественных новообразований [6, 7, 18].

Наиболее часто ПНП развиваются вследствие токсического повреждения нервов (ПНП, индуцированные химиотерапией, — CIPN); реже встречаются паранеопластические, иммуноопосредованные ПНП [14, 15].

Периферическая нейротоксичность является одним из специфических системных осложнений химиотерапии (ХТ), в том числе и новых цитостатиков различных классов: паклитаксела, доцетаксела, винорельбина, оксалиплатина и др. Она не только снижает качество жизни пациентов, но и ограничивает дозу цитостатиков.

По результатам метаанализа, М. Seretny и соавт. установлено, что ПНП развивается у 61% пациентов через 1 месяц после окончания ХТ, у 60% и 30% больных — через 3 и 6 месяцев после ХТ соответственно [19]. Помимо острой нейротоксичности, ПНП обусловлены кумулятивными эффектами цитостатиков.

Патогенез ПНП, вызванных ХТ, до конца не изучен. Однако считается, что в основе лежит повреждение внутриклеточного белка тубулина. Аксональная дегенерация периферических нервов обусловлена прямым токсическим действием метаболитов цитостатиков, вызывающих повреждение не только тубулина, но и белков кинезина и актина, обеспечивающих процессы аксонального транспорта [20, 21].

Острая нейротоксичность наиболее часто развивается при лечении оксалиплатином и таксанами. Клинически проявляется развитием холодовой ПНП [22].

Наиболее часто ПНП обусловлены кумулятивной нейротоксичностью ХТ [23, 24]. В типичных случаях развивается дозозависимая сенсорная ПНП. Так, по данным ряда исследований, ПНП возникает у 25–40% пациентов после достижения кумулятивной дозы цисплатина 300–600 мг/м², паклитаксела — 350 мг/м² [20, 25].

Паранеопластические ПНП возникают приблизительно у 5% больных с онкологическими заболеваниями [26]. Наиболее часто ПНП встречаются у больных раком легких (2,5–5,5% случаев), при миеломной болезни (5%) [26, 27]. По данным L. Gandhi и В. Е. Johnson, при проведении ЭНМГ электрофизиологические признаки ПНП обнаруживаются у 35–50% больных [28].

Патогенез паранеопластических ПНП не связан со сдавлением нервов опухолью, метастатическим поражением нервной ткани или побочными эффектами химиотерапии и лучевой терапии, метаболическими, сосудистыми, гормональными изменениями. В основе поражения периферических нервов лежат иммунологические процессы, обусловленные наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов (онконевральных аутоантител) [29-32]. В ходе исследований доказана связь ПНП с определенным типом онконевральных антител: anti-Hu- (ANNA-1), anti-CV2- (CRMP5), ANNA-3-, anti-MAG- и anti-amphiphysin-антител [28, 31, 33, 34]. Так, у 80% пациентов с клиническими признаками ПНП и наличием в сыворотке крови anti-Hu-антител был диагностирован мелкоклеточный рак легкого [35]. А у пациентов с раком молочной железы в 58% случаев выявлены anti-CV2-антитела [36].

В клинической картине различают несколько форм паранеопластических ПНП.

Наиболее часто встречается симметричная дистальная сенсомоторная ПНП, диагностируемая у 50% больных онкологическими заболеваниями. Она обусловлена сегментарной демиелинизацией периферических нервов. Наиболее часто выявляется у пациентов со злокачественными новообразованиями легких, молочной железы, желудка, вилочковой железы [37, 38].

Распространенность подострой сенсорной ПНП составляет 7х10-3 [39]. При этой форме возникает инфильтрация дорсальных спинномозговых ганглиев с последующей вторичной аксональной дегенерацией задних столбов спинного мозга. Моторные волокна периферических нервов и мотонейроны обычно не повреждаются [40, 41]. Для подострой сенсорной ПНП характерно прогрессирующее течение, в дебюте заболевания отмечается онемение, затем выпадение болевой чувствительности на уровне дистальных отделов конечностей. Иногда в патологический процесс вовлекаются сенсорные черепные нервы. При исследовании в сыворотки крови выявляются как anti-Hu-, так и anti-CV2-антитела. Данная форма ПНП наиболее часто встречается у пациентов с мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы [42-46].

Подострая моторная ПНП обусловлена дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга и проявляется клинически прогрессирующим тетрапарезом [47].

Паранеопластическая вегетативная ПНП может быть изолированной или сочетаться с другими видами паранеопластических ПНП. Наиболее часто встречается при раке легкого. Клинически вегетативная ПНП проявляется разнообразными вегетативными нарушениями: нарушением моторики желудка и кишечника, мочевого пузыря, зрачковой иннервации, ортостатической гипотонией [47].

Мононейропатии наиболее часто возникают вследствие компрессии в результате разрастания опухоли и инфильтрации ей окружающих тканей, реже обусловлены наличием метастазов в периферических нервах, а также фокальными и интраневральными кровоизлияниями [14, 48].

Нарушения нервно-мышечной передачи подразделяются на пресинаптические и постсинаптические.

Миастения наблюдается при тимоме и, как правило, не сочетается с другими опухолями [14]. Миастения может возникать в процессе лечения цитостастиками и в ответ на реакцию отторжения трансплантата.

Такое пресинаптическое нарушение, как синдром Ламберта — Итона, обусловлено наличием анти-VGCC-антител. Наиболее часто встречается при раке легкого [14, 49].

Третий тип нарушений — нейромиотония, вызванная антителами к калиевым каналам пресинаптической области [50].

У онкологических больных часто поражаются мышцы. Лечение стероидами часто приводит к миопатии, однако токсические и метаболические миопатии встречаются редко [14]. Среди миопатий преобладают воспалительные и паранеопластические.

Среди воспалительных миопатий при онкологических заболеваниях чаще встречается дерматомиозит. Возникновение полимиозита и его связь с онкологическими заболеваниями в настоящее время изучены недостаточно. В последнее время активно изучаются вопросы некротизирующих миопатий [51]. Кроме того, фармакотерапия стероидами, таксанами

и гемцитабином может тоже приводить к развитию миопатических синдромов.

Неопластические процессы, вовлекающие мышцы, встречаются редко. Имеются единичные описания возникновения метастазов и локальной непрерывной инфильтрации мышц [14]. Описаны случаи диффузного поражения мышц при лейкемии.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящее время отсутствует единый подход к диагностике ПННС. Поражение нервной системы характеризуется клиническим полиморфизмом и нередко развивается за несколько лет до установления клинического диагноза. Поэтому все пациенты с клиническими проявлениями ПННС вне зависимости от результата тестов на наличие онконевральных антител должны быть включены в группу высокого риска по онкологическим заболеваниям с дальнейшим проведением тщательного регулярного диагностического скрининга на предмет наличия злокачественных новообразований.

**Авторский вклад:** написание статьи — И.В. Ситкали, О.В. Колоколов; утверждение рукописи для публикации — О.В. Колоколов.

#### References (Литература)

- 1. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. Ann Oncol 2006; 17 (8): 15–23.
- 2. Clouston PD, De Angelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol 1992; 31: 268–273.
- 3. Kanikannan MA, Sirisha Y, Uppin MS, et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. J Neurooncol 2015; 125 (1): 197–206.
- 4. Huftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. Current opinion in oncology 2015; 27 (6): 489–495.
- 5. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2004; 75: 1135–1140.
- 6. Dalmau J, Graus F. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. Cancer of the nervous system / ed. J. S. Loeffler. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997; p. 674–700.
- 7. Kawasoe T, Yamamoto Y, Okumura Y, et al. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer. Breast Cancer 2006; 13 (2): 202–204.
- 8. Grisold W, Grisold A. Cancer around the brain. Neuro-Oncology Practice 2014; 1 (1): 13–21.
- 9. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, Chu FC, Posner JB. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. Neurology 1981; 31: 530–537.
- 10. Stillwagon GB, Lee DJ, Moses H, et al. Response of cranial nerve abnormalities in nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. Cancer 1986; 57: 2272–2274.
- 11. Moritá K, Kawabe Y. Late effect on the eye of conformation radiotherapy for carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity. Radiology 1979; 130 (1): 227–232.
- 12. Peterson IA, Kriss JP, McDougall IR, et al. Prognostic factors in the radiotherapy of graeves ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 259–264.
- 13. Verschueren A, Gallard J, Boucraut J, et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer. Journal of the Neurological Sciences 2015; 358 (1-2): 413–416.
- 14. Grisold W, Grisold A, Loscher WN. Neuromuscular complications in cancer. Journal of the Neurological Sciences 2015; 367: 184–202.
- 15. Chad DA, Recht LD. Neuromuscular complications of systemic cancer. Neurol Clin 1991; 9: 901–918.
- 16. Kim HH, Kim YC, Park YH, et al. Cervicogenic headache arising from hidden metastasis to cervical lymph node adjacent to the superficial cervical plexus: A case report. Korean Journal of Anesthesiology 2001; 60 (2): 134–137.
- 17. Babu MA, Spinner RJ, Dyck PJ, et al. Recurrent prostatic adenocarcinoma with perineural spread to the lumbosacral plexus and sciatic nerve: comparing high resolution

MRI with torso and endorectal coils and F-18 FDG and C-11 choline PET/CT. Abdom Imaging 2013; 38 (5): 1155–60.

- 18. Koroleva ES, Alifirova VM, Goldberg VE. Clinical, neurophysiological and immunological examination of cancer patients with peripheral nerve damage. Bulletin of Siberian Medicine 2012; 11 (3): 43–47. Russian (Королёва Е.С., Алифирова В.М., Гольдберг В.Е. и др. Клиническое, нейрофизиологическое и иммунологическое обследование онкологических пациентов с поражением периферических нервов. Бюллетень сибирской медицины 2012; 11 (3): 43–47).
- 19. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain 2014; 155: 2461–2470.
- 20. Semenova Al. Cardio- and neurotoxicity of antitumor drugs (pathogenesis, clinic, prophylaxis, treatment). Practical Oncology 2009; 10 (3): 168–176. Russian (Семёнова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). Практическая онкология 2009; 10 (3): 168–176).
- 21. Hausbeer FH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (Chapter 24). In: Perry MC, ed. The chemotherapy source book. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008; p. 234–245.
- 22. Green E, Sargent DJ, Goldberg LM, et al. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741. GI Cancer Symposium, Hollywood, FL, 2005; p. 27–29.
- 23. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2008; 13 (1): 27–46.
- 24. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. Neuro-Oncology 2012; 14 (4): 54.
- 25. Gregg RV, Molepo JM, Monpetit VJ. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. J Clin Oncol 1992; 10: 795–803.
- 26. Schneider NA, Kantimirova EA. Paraneoplastic polyneuropathy: definition, etiology and pathogenesis, diagnosis. Siberian Health Review 2010; 1: 12–16. Russian (Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. Сибирское медицинское обозрение 2010; 1: 12–16).
- 27. Grisold W, Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy. Curr Opin Neurol 1999; 12 (5): 617–625.
- 28. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Cane Netw 2006; 4 (6): 631–638.
- 29. Belousov PV, Shebzukhov YuV., Nedospasov SA, et al. Onconeural antibodies as a tool in the diagnosis of malignant tumors and paraneoplastic neurologic syndromes. Molecular genetics, microbiology and virology 2007; 2: 6–13. Russian (Белоусов П.В., Шебзухов Ю.В., Недоспасов С. А. и др. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике элокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2007; 2: 6–13).
- 30. Belyakov KM, Alyasova AV, Gustov AV. Features of the course of paraneoplastic polyneuropathies in patients with breast cancer. In: Neuroimmunology: Matherials of the X conference 2001; 2: 49. Russian (Беляков К.М., Алясова А.В., Густов А.В. Особенности течения паранеопластических полиневропатий у больных раком молочной железы. В сб.: Нейроиммунология: Материалы X конференции 2001; 2: 49).
- 31. Filippov PP. Paraneoplastic antigens and early diagnosis of cancer. Soros Educational Journal 2000; 6 (9): 25–30. Russian (Филиппов П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. Соросовский образовательный журнал 2000; 6 (9): 25–30).
- 32. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. Current opinion in neurology 2012; 25 (6): 795–801.

- 33. Darnell JC, Albert ML, Darnell RB. Cdr² a target antigen of naturally occurring tumor immunity, is widely expressed in gynecologic tumors. Cancer Res 2000; 60 (21): 36–39.
- 34. Graus F, Rowe G, Fueyo J, et al. The neuronal nuclear antigen recognized by the human anti-Ri autoantibody is expressed in central but not peripheral nervous system neurons. Neurosci Lett 1993; 150 (2): 12–14.
- 35. Ansari J, Nagabhushan N, Syed R. Small cell lung cancer assotiated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review. Clin Oncol 2004; 16 (1): 71–76.
- 36. Koroleva ES, Goldberg VE, Simolina EI, et al. The defeat of the peripheral nervous system of autoimmune and toxic genesis in patients with breast cancer after chemotherapy with cytostatics. In: Materials of the VII Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS countries. Astana, 2012; р. 437–438. Russian (Королёва Е.С., Гольдберг В.Е., Симолина Е.И. и др. Поражение периферической нервной системы аутоиммунного и токсического генеза у пациентов с раком молочной железы после химиотерапии цитостатиками. В сб.: Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Астана, 2012; с. 437–438).
- 37. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. Ann Neurol 2001; 49: 214–221.
- 38. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 349: 1543–1554.
- 39. Fong Ch.-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome. Acta Neurol Taiwan 2005; 14 (1): 29–35.
- 40. Ansari J, Nagabhushan N, Syed R, et al. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review. Clin Oncol 2004; 16 (1): 71–76.
- 41. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. Oncologist 2010; 15 (6): 603–617.
- 42. Koyama Y, Miyashita K, Anzai M, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome and small-cell lung cancer in a patient positive for anti-Hu antigen. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2003; 41 (1): 35–38.
- 43. Kuronuma K, Nishiyama K, Murakami S, et al. Small cell lung cancer associated with anti-Hu antibody-positive paraneoplastic neurologic syndrome. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; 38 (2): 148–152.
- 44. Noto Y, Shiga K, Fujinami J, et al. Subacute sensory neuronopathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report. Rinsho Shinkeigaku 2009; 49 (8): 497–500.
- 45. Oh SJ, Gurtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. Clin Neurophysiol 2005: 116 (1): 28–34.
- 46. Ritzenthaler T, Verret JM, Honnorat J. Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in a patient with anti-CV2/CRMP5 antibodies and two different tumors. Rev Neurol (Paris). 2009; 166 (1): 90–95.
- 47. Levin OS. Polyneuropathies. M.: Med Inform Agentstvo, 2006; 496 р. Russian (Левин О.С. Полиневропатии. М.: Мед. информ. агентство, 2006; 496 с.).
- 48. Grisold W, Piza-Katzer H, Jahn R, et al. Intraneural nerve metastasis with multiple mononeuropathies. J Peripher Nerv Syst 2000; 5 (3): 163–167.
- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. The Lancet Neurology 2011; 10 (12): 1098–1107.
   Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan
- 50. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. Ann Neurol 2012; 72: 241–255.
- 51. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Muscle and Nerve 2015; 51 (5): 638–656.

УДК 616.8-009.836.12-07-02

Клинический случай

# К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА КЛЕЙНЕ—ЛЕВИНА

О.В. Ульянова — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, кандидат медицинских наук; В.А. Куташов — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, профессор, доктор медицинских наук.

# REVISITING OF ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSIS OF THE KLEINE-LEVIN SYNDROME

O.V. Ulyanova — Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology Institute of Additional Professional Education, Assistant Professor of Psychiatry and Neurology, Candidate of Medical Sciences; V.A. Kutashov — Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology Institute of Additional Professional Education, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Ульянова О.В., Куташов В.А. К вопросу об этиологии, клинической картине и диагностике синдрома Клейне — Левина. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 181–187.

Цель: обратить внимание специалистов на синдром Клейне — Левина (СКЛ), редкое, малоизученное заболевание не только в России, но и во всем мире. Проанализировано наблюдение пациентки М. 23 лет с синдромом Клейне — Левина. СКЛ относится к группе рекуррентных гиперсомний и характеризуется долгими приступами сна, продолжающимися в среднем 10–14 суток, с императивным началом и трудностью пробуждения. Во время приступов сна наблюдается необычное поведение пациентов: гиперфагия; гиперсексуальность у лиц мужского пола; раздражительность, двигательное беспокойство, нарушение психической деятельности; агрессия; ощущение нереальности всего происходящего; спутанность сознания, галлюцинаторные эпизоды и депрессии лиц женского пола. Во время бодрствования отмечается дисфория, эмоциональное отупление, снижение памяти. Синдром развивается в 4 раза чаще у мужчин, чем у женщин, в возрасте 12–25 лет. Этиологические факторы: опухоли головного мозга, ЧМТ, нарушения обмена веществ, острые инфекционные заболевания с лихорадкой. Часто развитию синдрома предшествует гипертермия и гипоталамо-гипофизарная дисфункция. В статье обсуждены вопросы этиологии, диагностики и возможные сочетания клинических проявлений при СКЛ.

**Ключевые слова**: гиперфагия, гиперсексуальное поведение, диагностика, повторяющиеся гиперсомнии, синдром Клейне – Левина, этиопогия

Ulyanova O. V., Kutashov V. A. Revisiting of etiology, clinical picture and diagnosis of the Kleine–Levin syndrome. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 181–187.

Objective: to draw the attention to the Kleine – Levin syndrome (SKL), a rare, poorly understood disease, not only in Russia but throughout the world. We analyzed the case of the 23-year old patient M, with the Kleine — Levin syndrome. SKL belongs to the group of recurrent hypersomnia and is characterized by long bouts of sleep lasting an average of 10–14 days, beginning with the imperative and difficulty awakening. During bouts of sleep observed unusual behavior of patients: hyperphagia; hypersexuality in males; irritability, restlessness, impaired mental activity; aggression; feeling of unreality of it all; confusion, hallucinatory episodes and depression in females. During wakefulness, marked dysphoria, emotional stupefaction, loss of memory. The syndrome develops in 4 times more often in men than in women, aged 12–25 years. Etiological factors: brain tumor, head trauma, metabolic disorders, acute infectious diseases with fever. Often the development of the syndrome is preceded by hyperemia and hypothalamic-pituitary dysfunction. The article discussed the etiology, diagnosis, and possible combinations of clinical manifestations in SKL.

Key words: hyperphagia, hypersexual behavior, diagnosis, recurrent hypersomnia, syndrome of Klein — Levin, etiology.

Способность поддерживать адекватный уровень бодрствования — важная функция, необходимая для нормальной жизнедеятельности человека, самореализации его личности и достижения успеха в социальном обществе [1, 2]. По данным разных авторов, у наших предков был несколько другой режим снабодрствования, значительно отличающийся от режима, который мы устроили себе в XXI веке [1]. Природа заложила в нас совершенно иные биологические ритмы, контролируемые геномом человека: ложиться с заходом солнца и вставать с первыми лучами солнца [1]. Во времена, когда электричество еще не было изобретено, а на большое количество свечей не v всех хватало материальных средств. темнота не давала заниматься привычными «светлыми делами». К сожалению, с внедрением в жизнь научно-технического прогресса человек сам решил распоряжаться своим временем и не всегда соблюдает основные принципы охраны собственного здоровья и гигиены сна. Нарушение данной функции и возникновение патологической сонливости значительно снижает качество жизни и работоспособность, а следовательно, приводит к дезадаптации человеческого организма [1-8]. Патологическая сонливость, или гиперсомния, — состояние, которое характеризуется неспособностью поддерживать достаточный уровень бодрствования в течение дня, сопровождается возникновением эпизодов неудержимой потребности во сне, приводящих к непреднамеренным (императивным) засыпаниям [1, 2, 6-8]. Расстройства сна являются одной из важных проблем клинической психологии и медицины. Гиперсомния влияет на психическое состояние человека, его интеллект, мышление, эмоционально-волевую сферу, а через психику воздействует на соматическое состояние, вызывая снижение работоспособности и адаптатационных резервов, тяжелые заболевания.

В основе классификации нарушений сна и бодрствования, основанной на клинической симптоматологии, лежат четыре основные группы синдромов: 1) нарушение засыпания и продолжительности сна (диссомнии или инсомнии); 2) чрезмерная длительность сна (гиперсомнии); 3) нарушения нормального цикла «сон-бодрствование»; 4) различные наруше-

**Ответственный автор** — Ульянова Ольга Владимировна Тел.: 89103463226

E-mail: alatau08@mail.ru

ния, связанные как с засыпанием, так и с пробуждением (Международная ассоциация центров по изучению сна, 1979) [2, 6, 8].

В настоящее время в классификации нарушений сна (ICSD-2, 2005) выделяют большую группу гиперсомний центрального генеза: несколько вариантов нарколепсии (с каталепсией, без каталепсии, обусловленную заболеванием и неопределенную); идиопатическую гиперсомнию (с продолжительным сном и без продолжительного сна); рекуррентная (периодическая) гиперсомния подразделяется на синдром Клейне — Левина и ассоциированную с менструацией гиперсомнию [2, 6, 9].

Синдром Клейне — Левина (СКЛ; синдром Критчли; другие названия: синдром периодической спячки, синдром периодической гиперсомнии, синдром гиперсонмии-булемии, синдром спящей красавицы) характеризуется приступами сна, продолжающимися часами или сутками, с императивным началом и трудностью пробуждения; характеризуется рецидивирующими эпизодами тяжелой сонливости, ассоциированной с когнитивными, психиатрическими и поведенческими расстройствами [2-10]. Хотя синдром Клейне — Левина часто называют еще синдромом спящей красавицы [2, 4-10], на самом деле данным заболеванием страдают в 4 раза чаще мужчины, нежели женщины: длительный сон и невероятный аппетит, раздражительность, повышенная агрессивность и гиперсексуальность делают из мужчины уж точно не элегантного «сказочного спящего принца» [7]. Синдром относится к редким и малоизученным заболеваниям не только в РФ, но и во всем мире [2-10].

Впервые СКЛ описан французским врачом Эдме Пьером Шаво де Бошеном (Brierre de Boismont) в 1786 г., наблюдавшим мальчика с рецидивирующими эпизодами сна на десять дней, после которых он снова возвращался к нормальной жизни, громко пел, играл, а также «с жадностью ел» [6-10]. Примечательно, что этот случай произошел за несколько десятилетий до эпидемии 1916-1927 гг. летаргического энцефалита [8, 9, 10]. Немецкий психиатр Вилли Клейне (1879-1961) в 1925 г. проанализировал и сообщил во Франкфурте-на-Майне 9 случаев приступов периодической спячки (рекуррентной гиперсомнии) в сочетании с эндокринными и психопатологическими расстройствами [4] под названием «периодическая инсомния». В 1936 г. американский психиатр и невролог российского происхождения Макс Левин (1901-1974) наблюдал 10 больных, у которых «периодические спячки» (гиперсомнии) сочетались с нарушением пищевого поведения (булемией), и предложил выделить этот синдром как самостоятельную нозологическую форму [5]. Лишь в 1942 г. данный синдром был подробно описан в работах британского невролога Макдональда Критчли. М. Critchley и Н. Hoffman предложили эпоним данного состояния: «синдром Клейне — Левина» [6-8]. М. Critchley pacсмотрел 19 ранее опубликованных случаев, добавил 11 собственных наблюдений (в частности, молодых морских пехотинцев Британского Королевского флота, где M. Critchley служил во время Второй мировой войны) и дал название данного заболевания как «синдром Кляйне — Левина».

Примечательно, что заболевание возникает в среднем в возрасте 12–25 лет, но может регистрироваться как у детей младшего возраста, так и у взрослых более старшего возраста [2, 6–10]. СКЛ чаще

возникает у мальчиков. Облигатным симптомом этого довольно редкого синдрома являются приступы сонливости продолжительностью от 2 дней до 4–6 недель [6, 8, 10] и более (до 80 дней) [2], с частотой каждые 3–6 месяцев, но не реже оного приступа в год [2, 4–10]. Данные состояния часто сопровождаются нарушением пищевого поведения (гиперфагия), нарушением влечений (гиперсексуальность у мужского пола и депрессия у женщин), нарушениями в поведении (агрессивность, когнитивные нарушения (КН), амнезия на события во время приступа), патологией восприятия (явления деперсонализации, зрительные и слуховые галлюцинации), параноидным или паранойяльным бредом [2, 7, 8].

Индийский исследователь Ramdurg Santos (2010) констатирует, что больные при СКЛ употребляют объем пищи в 3-7 раз больше обычного. При этом половина пациентов имеют подавленное или депрессивное настроение, особенно во время приступов спячки [8]. Около 15% пациентов сообщали о суицидальных мыслях, а два пациента реально пыталась покончить с собой [8]. Некоторые пациенты незамедлительно паникуют, когда их оставляют в одиночестве. Раздражительность присутствует почти у всех больных, особенно «когда они находятся в спячке, а их будят» [8]. В очень редких случаях у пациентов наблюдается крайне агрессивное поведение. Все перечисленные нарушения являются преходящими и совершенно отсутствуют в периоды между приступами. Некоторые пациенты во время эпизодов спячки навязчиво и неуместно поют, раскачиваются всем телом, причмокивают и шевелят губами, гримасничают. Некоторые же больные могут испытывать визуальные или слуховые галлюцинации [2, 7, 8].

В острой фазе заболевания больные не способны ухаживать за собой, ходить в школу, учебные заведения, на работу. В момент пробуждения отмечается некоторое замешательство, дезориентация, вялость, апатия, фото- и фонофобия, затруднения при фокусировке взгляда на лица и предметы окружающего мира [2, 6–10].

А. Шмидт в 1990 г. выделил совершенно определенные и четкие диагностические критерии СКЛ: преобладание заболевания среди лиц мужского пола; начало в подростковом возрасте; периодическая гиперсомния; гипер/мега/полифагия; сопутствующие поведенческие и психологические изменения, доброкачественное клиническое течение со спонтанным, произвольным исчезновением клинических симптомов («как будто и не было болезни»); отсутствие других неврологических или психиатрических заболеваний [2, 6-10]. В 1990 г. диагностические критерии СКЛ были изменены и в Международной классификации расстройств сна, где он был определен как синдром, состоящий из повторяющихся эпизодов излишней сонливости продолжительностью в несколько дней, которые могут или не могут быть связаны с гиперфагией и ненормальным сексуальным поведением (MKPC, 1990) [2, 6-10].

Заболеваемость СКЛ в России и мире. Проявления СКЛ регистрируются в 0,4% случаев. Распространенность синдрома, по имеющимся отечественным и зарубежным публикациям, расценивается как 1 случай (большая часть литературных источников) или 5 случаев (гораздо меньшая часть ссылок) на 1 млн населения [2, 6–10]. Однако можно предположить более высокую частоту СКЛ за счет не диагностированных или трудно выявляемых случаев, а именно 2–5 случаев на 1 млн населения [2]. Учи-

NEUROLOGY 183

тывая, что в настоящее время население Земли составляет 7,3 млрд человек, число страдающих данным недугом должно составлять 7300 пациентов (из расчета 1 человек на 1 млн жителей нашей планеты), а в России 147 человек на 147 млн населения. По данным других авторов, всего в мире этим редким заболеванием страдают около 1000 человек. В зарубежной литературе Arnulf I, et al. (2008) описали 108 пациентов с СКЛ [10], а Billiard, et al. (2011) 293 из 339 пациентов с рекуррентной гиперсомнией [9]. В отечественной литературе подробно описаны лишь единичные наблюдения СКЛ [6, 7].

Пол и возраст. Описана более высокая распространенность заболевания в Израиле, а также среди американских и европейских евреев. Чаще встречается среди мальчиков и мужчин (68-87%), в среднем у 78% мужского населения в возрасте дебюта 15,7±7,0 года [6, 8, 10]. По данным различных авторов, соотношение развития СКЛ у лиц различного пола следующее: мужчины/женщины — 4,08 (реже, по данным литературы, 2:1), т.е. априори мужчины страдают данным заболеванием чаще женщин в 4 раза. Наиболее характерно дебютирование в подростковом возрасте (81%), в 15 лет, однако описаны случаи с дебютом как в 4, так и в 82 года [2, 6-10]. Определенное значение в развитии данного синдрома имеет наследственная предрасположенность. Так, в мировой практике встречаются семейные случаи данного заболевания [8-10].

Этиологические факторы, вызывающие развитие СКЛ, неизвестны и малоизучены. Поиски провоцирующих факторов с проведением многоцентрового исследования генетического типирования больных с СКЛ оказались безуспешными [6-10]. Известно, что синдром может встречаться в сочетании с опухолями головного мозга, перенесенной черепно-мозговой травмой (ЧМТ), нарушениями основного обмена веществ, при различных нейроэндокринных нарушениях или повышении температуры неизвестного генеза. Часто развитию синдрома предшествует остро возникающее воспаление (энцефалит или другое инфекционное заболевание). Так, вполне вероятными причинами СКЛ может являться наличие у пациентов в анамнезе вирусного или постинфекционного аутоиммунного энцефалита с преимущественным поражением гипоталамуса. Описана положительная корреляция 30 случаев развития СКЛ с предшествующей перенесенной респираторной и вирусной инфекцией. Провоцирующими факторами могут являться стрессы и лихорадка, гипертермия [2, 6-10]. Возможна определенная роль гипоталамической дисфункции [2, 6-8]. По-видимому, главным образом гипертермия вызывает функциональные изменения в ретикулярной формации и лимбической системе мозга. Большинство ученых вообще считают основной причиной заболевания нарушение функции гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса. Так, проведенные исследования SPECT последних лет продемонстрировали снижение перфузии таламуса во время активного эпизода гиперсомнии при данном синдроме, которое регрессировало при нормализации состояния [3].

Среди 108 пациентов с СКЛ обнаружены осложненные роды в 25% случаев (длительные роды, гипоксия, преждевременные или замедленные роды), задержка развития плода в 15% случаев [2, 6, 8, 10].

Среди 108/100% обследованных пациентов в анамнезе заболевания авторы выделили следующие патологические состояния и синдромы: у 89% паци-

ентов менингеальные и вегетативные симптомы: головная боль у 48%; повышение температуры тела у 68%; приливы у 24%; тошнота у 18%; депрессия у 53%; фонофобия у 59%; бред у 35%; раздражительность и тревожность у 47% больных; расторможенность, гиперсексуальность у 53%; галлюцинации у 27%; ассоциация с гиперфагией описана в 66%. Важно отметить, что у 6% пациентов отмечалось снижение сексуальности, а снижение либидо у 46% лиц [6, 8, 10]. В другом крупном исследовании с участием 339 больных выделены следующие 4 основные клинические формы рекуррентной гиперсомнии: СКЛ (239 случаев), СКЛ без переедания (54), ассоциированная с менструацией гиперсомния (18), рекуррентная гиперсомния с коморбидом (28) [2, 6, 9]. Имеются публикации о наличии других атипичных симптомов при СКЛ: в трех случаях бессоница, в 11 анорексия, а все остальные симптомы были типичны для классического течения СКЛ [6]. Ассоциированная с менструацией рекуррентная гиперсомния возникает только во время менструаций [2, 6, 8-10]. Во всем мире описано лишь 18 таких случаев [2, 6, 9]. Данный вид гиперсомнии часто наблюдается с развитием менархе, может провоцироваться приемом алкоголя или респираторной инфекцией [6, 9], до трети случаев сочетается с депрессией [6, 9]. Переедание отмечается в 65% случаев, сексуальная расторможенность в 29% [6, 9]. Эпизоды гиперсомнии обычно длятся 3-15 дней (в среднем 1 неделю) с частотой до 3 раз в год. В некоторых случаях описано уменьшение эпизодов гиперсомний при приеме эстрогенсодержащих контрацептивных таблеток [6, 9].

Первый эпизод СКЛ чаще происходит осенью (31,1%) или зимой (31,1%), достигая своего максимума в декабре (14,8%) [8]. Около 90% пациентов связывают заболевание со специфическими инфекциями (72%), а 25% с простудой и лихорадкой, злоупотреблением алкоголя (23%), депривацией сна (22%), повышенными стрессовыми факторами (20%), чрезмерной физической нагрузкой (19%), дальними и долгими путешествиями (10%), травмой головы (9%) и даже приемом марихуаны (6%) [8].

Таким образом, четкого единого и комплексного представления об этиологических факторах развития СКЛ до настоящего времени нет.

Патогенез СКЛ. Большое значение также уделяется изучению роли нейропептидов (орексина, нейропептида Ү, лептинов) в патогенезе настоящего заболевания. Исследования последних лет отечественных и зарубежных авторов подтверждают связь развития СКЛ с апоптозом орексиновых (гипокретиновых) нейронов, что, в свою очередь, снижает способность к пробуждению пациентов с СКЛ и сокращает фазу REM-сна [2]. Орексины (гипокретины) — это группа нейропептидов, синтезируемых нейронами латерального гипоталамуса, аксоны которых достигают практически всех участков мозга. Основной их функцией является поддержание состояния бодрствования человека. Эндогенный недостаток орексина приводит к нарколепсии. Орексинпродуцирующие нейроны регулируют активность нейронов, продуцирующих моноамины по типу реципрокной связи. Моноамины в свою очередь способствуют возбуждению таламуса и коры больших полушарий, поддерживая тем самым состояние бодрствования. В состоянии же сна происходит постоянное ингибирование орексиновых нейронов вентролатеральным ядром преоптической области (ventrolateral preoptic nucleus) [2].

Дополнительные инструментальные ме*тоды обследования*. Большинство пациентов с СКЛ имеют незначительные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде неспецифического диффузного замедления фоновой активности до 7-8 Гц, реже регистрируются низкочастотные высокоамплитудные волны (дельта или тета) билатерально в височных или височно-теменных участках. Иногда отмечаются изолированные разряды спайков, произвольные фотопароксизмальные реакции и острые волны [7]. При помощи полиграфической записи обнаруживаются нарушения организации и последовательности цикла «сон — преждевременное включение фазы быстрого сна» [7]. У ряда больных регистрируются нормальные циклы проявления сна [7]. Выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время приступа дает возможность определить значительную гипоперфузию в гипоталамусе, таламусе и области базальных ганглиев [7].

Особенности клинического течения. СКЛ имеет доброкачественное клиническое течение со спонтанным исчезновением симптомов. Так, у большинства пациентов в зрелом возрасте возникает спонтанная ремиссия. С возрастом приступы исчезают, однако имеются наблюдения болезни длительностью 18 лет [7].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) не включает СКЛ в разряд поведенческих синдромов, связанных с физиологическими расстройствами и физическими факторами (F50-59). Этот синдром рассматривается как заболевание органического происхождения и классифицируется в главе VI «Болезни нервной системы» (G47.8) [7].

Примечателен тот факт, что заболевание встречается на всех континентах и имеет преимущественно спорадический характер. В последние годы количество описаний случаев СКЛ увеличилось, что, скорее всего, связано с улучшением диагностики данной неврологической патологии в настоящее время [2, 6–10].

Графологически алгоритмическую структуру постановки диагноза СКЛ следует проводить следующим образом.

Выявление основных жалоб и данных анамнеза. Прежде всего пациент жалуется на чрезмерную сонливость. При этом эпизоды сонливости продолжаются не менее 16—18 часов в день; эпизоды гиперсомнии повторяются 1, 2 или 3 раза в год, продолжительностью от 3 дней до 3 недель. Заболевание встречается преимущественно у мужчин, с началом, как правило, в подростковом возрасте.

Полисомнографический мониторинг во время эпизода демонстрирует следующие нарушения: высокую эффективность сна; снижение продолжительности 3-й и 4-й фаз сна; снижение задержки фазы сна (основной период сна запаздывает по отношению к желаемому времени, что приводит к сложностям с засыпанием или пробуждением в желаемое время) и периода REM-латентности: множественный тест латенции ко сну (multiple sleep latency test, MSLT) со средним временем ожидания сна менее чем 10 минут (MSLT оценивает биологическую потребность во сне, т.е. то количество сна, которое необходимо организму на данный момент. Это серия из 4-5 коротких попыток уснуть в дневное время, разделенных между собой 2-часовым интервалом с началом через 2 часа после утреннего пробуждения) [2, 7, 8].

Определяется средняя латенция ко сну (усредненное время каждой попытки уснуть от начала до наступления сна), а также отсутствие или наличие периода начала REM-сна (от начала любой стадии сна до начала REM-сна). Средняя латенция ко сну менее 10 минут является патологической и соответствует гиперсомнии средней тяжести (латенция ко сну 5–10 минут) и тяжелой гиперсомнии (латенция ко сну менее 5 минут)) [2, 7, 9, 10].

Гиперсомния не связана с другими медицинскими или психическими расстройствами (эпилепсия или депрессия). Симптом не связан с другими расстройствами сна (нарколепсия, апноэ во сне или ночные миоклонии) [2, 6, 7].

Расстройства во время приступов СКЛ включают по меньшей мере один из следующих критериев: повторяющиеся гиперсомнии; гиперфагия; гиперсексуальность; расторможенность поведения, раздражительность, агрессивность, дезориентация, спутанность сознания, галлюцинации; отсутствие недержания мочи и наличие вербальных ответов на сильный раздражитель [2, 3–10].

Если расстройство представляет собой исключительно повторяющиеся эпизоды гиперсомнии, то оно рассматривается как рецидивирующая моносимптоматическая сонливость. Если же расстройство связано с гиперфагией или гиперсексуальностью, состояние расценивается как рецидивирующая гиперсомния типа СКЛ [2, 6, 7, 9, 10].

Дифференциальная диагностика СКЛ проводится с такими часто встречающимися неврологическими заболеваниями, как мигрень, эпилепсия, депрессия, идиопатический рецидивирующий ступор, а также рядом психических расстройств (биполярное расстройство, психоз, психиатрическая гиперсомния, нарколепсия, пиквикский синдром, шизофрения), а также: злоупотребление или случайный прием ряда веществ (лекарственные средства: бензодиазепины, спирт, алкоголь; психоактивные вещества (ПАВ) или наркотические средства) [4—6, 8—10].

Описание клинического случая. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. До включения в исследование у пациентки получено письменное информированное согласие.

Пациентка М. (23 года) обратилась к неврологу с жалобами на приступы непрекращающейся сонливости в течение 10–14 суток. Считает себя больной в течение 7 лет (с 16 лет), когда впервые появились пароксизмы повышенной сонливости. Дебют настоящего заболевания больная связывает с началом половой жизни.

Наследственный анамнез отягощен: у тети по линии матери наблюдались подобные пароксизмы сонливости с 14 лет, а в 21 год наступила спонтанная ремиссия.

В 16 лет на уроке в школе после резкого поворота головы возникло нарушение восприятия своего «я» и окружающей действительности по типу деперсонализации и дереализации. Появилось угнетенное, подавленное настроение, безразличие к окружающим, ощущение, что «что-то не так». Дома у девочки развился приступ непреодолимой сонливости. Больная описывала свое состояние при подобных приступах сна следующим образом: «Немеют руки, теряется ощущение реальности; все вижу

как в тумане, нечетко, только лишь силуэты окружающих людей и крупные предметы, слышу разговор как в отдалении, сильнейшая усталость и безразличие ко всему окружающему (хочется только лежать) ...»; «Хочется есть, преимущественно только сладкое (конфеты, варенье, мед, торты, мороженое, сгущенное молоко, шоколад, халва, вафли, сладкое мучное)»; «Хочется спать, ни к чему нет интереса, все раздражает, даже негромкий разговор, шум, музыка». Наблюдалась фонофобия. Характерно, что приступы всегда начинались утром или в дневные часы (до 17 часов вечера).

Исключительно все периоды повышенной сонливости протекали однообразно и одинаково. За дватри дня до засыпания пациентка чувствовала общую слабость, упадок сил, головокружение, тяжесть в голове, становилась малообщительной и крайне замкнутой. При попытке разбудить пациентка вела себя агрессивно (двигательное беспокойство, быстро раздражалась, дралась, кусалась, иногда кричала, плакала).

На протяжении всего периода заболевания и наблюдения за пациенткой количество приступов в год прогрессивно уменьшалось. Так, в первый год заболевания приступы наблюдались с частотой 1 раз в 3 недели; на втором году заболевания 1 раз в 3 месяца; на третий и четвертый год 1 раз в 6 месяцев; в последующие три года заболевания 1 раз в 12 месяцев. При этом продолжительность приступов сна сохранялась до 10–14 дней периода полной спячки.

Именно в эти периоды заболевания пациентка М. находилась в домашних условиях, в собственной теплой постели, ее невозможно было разбудить, да, собственно говоря, ухаживающие за пациенткой близкие родственники и не пытались это предпринять в течение всех семи лет болезни. Во время сна родственниками отмечалась естественная окраска кожных покровов, спокойное дыхание, нормальный пульс.

Больная периодически просыпалась только для отправления физиологических надобностей (недержание мочи и кала не наблюдалось) или для приема пищи (ухаживающие за пациенткой родственники отмечали чрезмерное повышение аппетита). Со слов родственников, пациентка «ела все, что видела и находила по дороге на кухню, без разбора», без учета вкусовой совместимости продуктов (например, варенье, конфеты и мед могла употребить с целой кастрюлей холодного борща). Удовлетворив чувство голода, снова отправлялась спать с блаженной улыбкой и со странными словами: «Животное съело всё». Никаких других видов активной деятельности не совершала, активной социальной и половой жизнью не интересовалась. В моменты просыпаний для приема пищи отвечала на вопросы односложно и не всегда впопад.

После завершения эпизода гиперсомнии отмечала, что периодически «слышала и видела все происходящее вокруг», но расспрашивала родных и близких о том, были ли эти события реальными. В большинстве же случаев воспоминания больной были ложными: не помнила о реальных фактах жизни или сильно путала их.

Таким образом, часть событий в период приступов, как правило, пациентка амнезирует; уточняет у окружающих, что она делала во время сна. Никаких иных поведенческих или эмоциональных нарушений не выявлялось. Из приступа «выходила» в течение нескольких дней и полностью восстанавливалась, «как будто ничего и не было». В межприступном периоде пациентка чувствовала себя абсолютно здоровой.

Сама пациентка боится возникновения данных состояний, потому что во время приступов развивается «неуемное чувство тоски».

Самостоятельное использование в лечении транквилизаторов (атаракс) и антидепрессантов (флуоксетин, паксил) в межприступный период не сопровождалось положительной динамикой и какого-либо значимого эффекта не давало.

Пациентка обратилась к неврологу на четвертом году заболевания, когда частота приступов «впадения в спячку» составляла 1 раз в 6 месяцев. В последующие три года заболевания и по настоящее время неоднократно проводились лабораторные и инструментальные исследования пациентки. Иммунологические показатели (С-РБ, АСЛО, РФ, ЦИК) были в норме.

Объективное исследование. Больная нормостенического телосложения, отмечается гармоничное соотношение частей тела. В соматическом статусе патологии не выявлено.

В неврологическом статусе: в сознании, речь сохранена. ЧМН: обоняние не нарушено. Зрачки D=S, фотореакции D=S, живые. Движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Двигательная сфера: активные движения сохранены во всех конечностях, мышечная сила 5 баллов во всех конечностях, мышечный тонус умеренный во всех конечностях, патологические стопные знаки не вызываются. Глубокие рефлексы D=S, живые. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Оценка психического статуса (осмотрена психиатром в межприступный период): психической патологии не выявлено.

При обследовании на *MPT головного мозга* патологических изменений не выявлено. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга дневного сна в иктальный и интериктальный периоды отмечается сглаженность зональных различий, снижение реакции активации при открывании глаз. Фазы и циклы дневного сна сохранены. Регистрируется появление заостренных волн альфа—диапазона в височных отведениях. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

По данным полисомнографии (проводилось также в межприступном периоде) обнаружены легкие нарушения структурности и цикличности процесса сна.

Как указывалось, в данном клиническом наблюдении классической триады СКЛ не отмечалось, у пациентки диагностированы повторяющиеся эпизоды гиперсомнии в сочетании с повышением аппетита (гиперфагией), но исключительно без признаков гиперсексуальности; с легкой оглушенностью, с элементами дереализации, синдромом антероградной амнезии.

Гиперсомния в клинической картине «пароксизмальных состояний, связанных с другими заболеваниями», в данном клиническом случае отвергнута ввиду отсутствия у пациентки мигрени, эпилепсии и других симптомов и патологий.

Данный клинический случай редкого СКЛ имеет свои особенности, а именно: несмотря на эпизоды сонливости, пациентка смогла адаптироваться к со-

циальной среде, что дало ей возможность устроиться на работу, т.е. не потерять собственную социальную значимость. Немаловажным фактором при этом оказалось бережное человеческое отношение родных и близких к состоянию больной.

Наличие клинических особенностей течения данного синдрома позволяет предположить неоднородность данного редкого заболевания, что требует активного поиска и выявления пациентов, дальнейшего исследования и проведения четкой дифференциальной диагностики.

Согласно современной рубрификации СКЛ в новой классификации ICSD-2 (2005), он введен в группу рекуррентной гиперсомнии, к которой относят, кроме СКЛ, и ассоциированную с менструацией рекуррентную гиперсомнию. Термин «рекуррентная гиперсомния» (ICSD-2, 2005) включает следующие признаки: пациент испытывает периодические эпизоды повышенной сонливости продолжительностью от 2 дней до 4 недель; эпизоды повторяются, как минимум, один раз в год; пациент имеет нормальную активность, когнитивные функции и поведение между атаками; гиперсомния не объясняется другими причинами нарушения сна [6, 8—10].

Для диагностики СКЛ в дополнение к критериям рекуррентной гиперсомнии пациент должен иметь, как минимум, одно из следующих состояний в период гиперсомнии: когнитивные нарушения, нарушения поведения, гиперфагию или гиперсексуальность [1, 6, 8, 9].

Когнитивные нарушения могут проявляться в виде дереализации, спутанности сознания, галлюцинацией. Дереализация в данном случае характеризуется неправильным восприятием окружающего, с ощущением, что все происходит во сне. Больные могут травмировать себя в этот период и не почувствовать этого, также могут спрашивать у окружающих, живые они или мертвые [6].

Для нарушений поведения во время эпизода гиперсомнии наиболее характерны раздражительность, агрессия или необычное поведение [6].

Сексуальная расторможенность чаще встречается среди мужчин и проявляется в виде мастурбации, прикосновения к половым органам в присутствии родителей, медицинского персонала. А вот у женщин чаще констатируется склонность к депрессии. Распространенность дополнительных к гиперсомнии симптомов различна [6, 7].

**Лечение СКЛ** представляет проблему и в XXI веке. К сожалению, специфического, этиологически и патогенетически направленного эффективного лечения пациентов с СКЛ до настоящего времени не разработано [2, 6–10]. По данным литературы, различные авторы применяют разные препараты, порой даже диаметрально противоположно направленные по своему фармакологическому действию. Стимуляторы, в том числе метилфенидат, модафинил, D-амфетамин, эфедрин, метамфетамин, амфетамин, используются для лечения сонливости, однако в целом они не улучшают когнитивный и эмоциональный статус пациентов [2, 7–10].

Ограниченное число больных демонстрируют позитивный ответ при приеме вальпроевой кислоты, амантадина, ламотриджина, препаратов лития [6]. Модафинил обладает хорошим эффектом в отношении уменьшения продолжительности гиперсомнии, но не влияет на ее повторяемость [6–8, 10].

В нормализации поведения пациентов с СКЛ и предупреждении возникновения последующих эпизо-

дов заболевания хорошо проявили себя препараты лития. В некоторых случаях эффективным являлось применение карбамазепина. Примечательно, что малоперспективными оказались попытки использовать антидепрессанты, нейролептики и транквилизаторы в ходе медикаментозного лечения (описаны случаи применения флумазенила, хлорпромазина, галоперидола, тиоридазина, клозапина и др.) [2, 7–10].

В настоящее время лечение гиперсомний центрального генеза (нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, синдром Клейне — Левина) сосредоточено на уменьшении выраженности симптомов и повышении качества жизни больных. Терапия же нарколепсии включает три основных направления: уменьшение выраженности дневной сонливости, предупреждение катаплексии и улучшение ночного сна [2, 8].

Таким образом, гиперсомнии — это группа заболеваний, которые объединяет основной симптом — чрезмерная дневная сонливость, обусловленная не нарушением ночного сна или циркадианных ритмов, а гормональным дисбалансом.

Продолжительность периода гиперсомнии при СКЛ составляет в среднем 10-14 дней. До недавнего времени считалось, что СКЛ обязательно должен включать триаду симптомов: гиперсомния, гиперсексуальность и гиперфагия [2, 6-10]. Во встреченном же нами клиническом случае подобной классической триады не отмечалось, а были диагностированы повторяющиеся эпизоды гиперсомнии в сочетании с гиперфагией. Буквально в последние годы показано, что, хотя сонливость, неутолимый голод и гиперсексуальность первоначально и были предложены в качестве основных симптомов СКЛ, в настоящее время они сочетаются все вместе только лишь в 45% случаев [6, 8, 10]. Отечественными и зарубежными неврологами разработаны современные модифицированные диагностические критерии СКЛ, которые и позволили нам интерпретировать состояние пациентки М. 23 лет как проявление синдрома Клейне — Левина. Приступы длительного сна с перерывом на «поедание всего съедобного на своем пути» (сумасшедший, неудержимый аппетит) в комбинации с определенными психологическими особенностями составляют основную группу признаков данного клинического заболевания у лиц женского пола.

Радикальное излечение СКЛ является задачей необозримого будущего при точной установке этиологического начала на генетическом уровне. В будущем необходимо проводить двойные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания лекарств, как во время эпизода сонливости, так и в межприступный период. Требуется исследовать влияние иммунодепрессантов (так как СКЛ может быть обусловлен аутоиммунным механизмом развития заболевания), а также противовирусных препаратов (часто СКЛ дебютирует после перенесенной вирусной инфекции) в едином комплексе [8]. Пока же периоды «эпизодов со спячкой» необходимо просто пережить, поскольку заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением и социальной адаптацией пациентов.

**Авторский вклад**: написание статьи — О.В. Ульянова, В.А. Куташов, утверждение рукописи для публикации — В.А. Куташов.

### References (Литература)

1. Wayne AM, Hecht K. The Human Sleep: Physiology and Pathology. Moscow: Medicine, 1989; 270 p. Russian (Вейн А. М.,

Хехт К. Сон человека: физиология и патология. М.: Медицина, 1989; 270 с.).

- 2. Strygin KN. Modern rubrificate hypersomnia, their diagnosis and treatment. Effective pharmacotherapy 2015; (53): 64–70. Russian (Стрыгин К.Н. Современная рубрификация гиперсомний, их диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия 2015; (53): 64–70).
- 3. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine Levin syndrome. Sleep 2005; 28: 955–960.
- 4. Kleine W. Periodische Schlafsucht. Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie 1925; 57: 285–320.
- 5. Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. Brain 1936; 59: 494–504.
- 6. Mendelevich EG, Fazliahmetova AG, Bogdanov EI The syndrome of Klein Levine: clinical observation and modern diagnostic criteria. Neurological Bulletin 2013; XLV (4): 62–66. Russian (Менделевич Е.Г., Фазлиахметова А.Г., Богда-

- нов Э.И. Синдром Клейне Левина: клиническое наблюдение и современные критерии диагностики. Неврологический вестник 2013; XLV (4): 62–66).
- 7. Semenova EI, et al. Syndrome Kleine Levin while taking recreational drugs. Russian journal of pediatric neurology 2015; 10 (3): 43–47. Russian (Семёнова Е.И. и др. Синдром Кляйне Левина на фоне приема рекреационных препаратов. Русский журнал детской неврологии 2015; 10 (3): 43–47).
- 8. Ramdurg Santosh Kleine Levin Syndrome: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Annals of Indian Academy of Neurology 2010; 13 (4): 241–246.
- 9. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: A review of 339 cases. Sleep Medicine Reviews 2011; 15: 247–257.
- 10. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. Ann Neurol 2008; 63 (4): 482–493.

УДК 616.12-005.7+616.831-005.1-08-039.71-037):613.6.027

Оригинальная статья

## КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОЗ, ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

О.Н. Хаханова — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, кафедра неврологии и психиатрии, аспирант; БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», врач-невролог; А.П. Скороходов — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, профессор кафедры психиатрии и неврологии, доктор медицинских наук; В.А. Куташов — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии, профессор, доктор медицинских наук; О.В. Ульянова — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, доцент кафедры психиатрии и неврологии, кандидат медицинских наук.

## CARDIOEMBOLIC STROKE: RISK FACTORS, FORECAST, SECONDARY PREVENTION

O.N. Khakhanova — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Postgraduate student, Voronezh Emergency City Hospital №1, Neurologist; A.P. Skorokhodov — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Doctor of Medical Sciences; V.A. Kutashov — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Doctor of Medical Sciences, O. V. Ulyanova — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

Хаханова О.Н., Скороходов А.П., Куташов В.А., Ульянова О.В. Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 187–192.

Цель: оценить эффективность варфарина и новых прямых антикоагулянтов (ксарелто и прадаксы) во вторичной профилактике возникновения повторного кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Материал и методы. Критерии включения больных в исследование: перенесенный КЭИ, подтвержденный наличием патологии сердца; прием непрямого антикоагулянта (варфарина) или прямых ингибиторов фактора Ха (ксарелто, прадаксы) с целью профилактики повторного КЭИ. Критерии исключения из исследования: пациенты с другими подтипами ишемического инсульта, геморрагическим инсультом; больные, принимающие аспирин; умершие больные с КЭИ. Выраженность неврологического дефицита оценивалась по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин и Бартел. Результаты. К концу второго года наблюдения после перенесенного КЭИ количество больных с полным восстановлением самообслуживания увеличилось на 3% и на столько же уменьшилось количество больных с умеренной и выраженной зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни. Эффективнее и быстрее неврологические функции восстанавливались в группе пациентов, принимающих варфарин, хуже — в группе больных, принимающих прадаксу. Однако повторные ОНМК в течение первого года после перенесенных КЭИ несколько чаще возникали в группе больных, принимающих прадаксу, и, как правило, заканчивались летальным исходом. Заключение. Смена препарата в группе больных, принимающих ксарелто и варфарин, на другие антикоагулянты не приводила к возникновению повторного инсульта.

Ключевые слова: варфарин, кардиоэмболический инсульт, ксарелто, прямые и непрямые антикоагулянты, прадакса.

Khakhanova ON, Skorokhodov AP, Kutashov VA, Ulyanova OV. Cardioembolic stroke: risk factors, forecast, secondary prevention. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 187–192.

The goal of the study is to evaluate the effectiveness of warfarin and the new direct anticoagulants (xarelto and pradaxa) in the secondary prevention of re-occurrence of cardioembolic stroke (CES). Material and methods. Inclusion criteria of patients in the study: migrated CES, confirmed the presence of a pathology of heart; reception of indirect anticoagulant (warfarin) or direct inhibitors of factor Xa (xarelto, pradaxa) to prevent re-CES. Exclusion criteria from the study: patients with other subtypes of ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS), patients receiving aspirin, diseased patients with CES. The severity of neurological deficit was assessed according to the NIHSS, Rivermead,

Rankine and Barthel scales. *Results*. By the end of the second year of monitoring after suffering CES number of patients with full recovery a self-service increased by 3% and decreased by the same number of patients with moderate and severe dependence on assistance in everyday life. More efficient and faster neurological function was restored in patients taking warfarin is worse in the group of patients receiving pradaxa. However, a second stroke in the first year after suffering several CES were more frequent in the group of patients receiving pradaxa, and usually fatal. *Conclusion*. Change of medications in the group of patients receiving xarelto and warfarin, other anticoagulants have not led to the emergence of recurrent stroke.

**Key words:** warfarin, cardioembolic stroke, xarelto, direct and indirect anticoagulants, pradaxa.

Введение. В настоящее время проблема профилактики инсульта (ОНМК) остается крайне актуальной, что определяется высокой частотой развития, инвалидизации и смертности больных при данной патологии [1-10]. В последнее десятилетие заболеваемость ОНМК достигла 25-30 случаев на 10 тыс. населения [1, 3, 9]. Ежегодный риск инсульта в возрастной группе 45-54 года составляет 0,1%; 65-74 года — 1%; старше 80 лет — 5% [1, 4, 5]. По данным Фрамингемского исследования, вероятность инсульта удваивается каждое десятилетие жизни после достижения 55 лет [1, 9]. По другим данным, вероятность смерти от инсульта увеличивается на 11% в год, начиная с 69 лет, то есть удваивается каждые 7 лет [3, 4, 7, 10]. Наиболее существенными факторами риска возникновения как транзиторных ишемических приступов, так и ИИ являются: гипертоническая болезнь (ГБ), заболевания сердца, атеросклероз аорты или сонных артерий, гиперлипидемия, диабет, избыточная полнота и факторы питания, курение табака, прием больших доз алкоголя, оральные контрацептивы, наследственность, отягощенная инсультами [1, 3-5, 7-9]. Наиболее распространенными факторами в механизмах развития ИИ являются: атеросклероз артерий головного мозга (ГМ); заболевания, приводящие к окклюзии сосудов ГМ; заболевания сердца, сопровождающиеся тромбозом и эмболиями [3-5, 7].

Кардиоцеребральная эмболия является причиной развития 30-40% всех случаев ИИ [9, 10]. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) нередко ассоциируется с выраженными неврологическими нарушениями и существенно ухудшает качество жизни пациентов [3, 5, 7, 9, 10]. Риск рецидива также довольно высок. Поэтому актуальны своевременная диагностика кардиологической причины инсульта и выработка оптимальной стратегии первичной и вторичной профилактики [1-10]. Потенциальными предпосылками кардиогенной эмболии (КЭ) являются: постоянная и пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) неревматической этиологии; постинфарктные изменения (гипо/акинетичный сегмент, аневризма и тромбоз левого желудочка); ревматические и кальцифицирующие пороки сердца; пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок; эндокардит (инфекционный, асептический); протезированные клапаны; аневризма межпредсердной перегородки; кальциноз митрального кольца; опухоли сердца (миксома левого предсердия); дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия; открытое овальное окно (ООО); инфаркт миокарда (ИМ); миокардит; нитеобразные волокна митрального клапана [8-10]. ФП является причиной 30-40% всех случаев КЭИ [8-10]. Риск ИИ у больных с ФП составляет 4,5% в год, однако применение антикоагулянтов снижает этот риск в 3 раза, до 1,5% [2, 5, 10].

**Ответственный автор** — Хаханова Олеся Николаевна Тел.: 89202193509, E-mail: В — Olesya — N@mail.ru

При пароксизмальной и постоянной ФП эмбологенный риск сопоставим, что обусловлено сходной частотой тромбообразования, но обстоятельства, приводящие к эмболизации, различны [8–10]. Так, при пароксизмальной ФП условия, предрасполагающие к эмболическому событию, создаются, как правило, после восстановления синусового ритма, когда возобновившееся сокращение ушка левого предсердия способствует отрыву находящихся в нем тромботических масс и, как следствие, поступлению их в кровоток [3, 8, 9]. Постоянная форма ФП характеризуется устойчивой акинезией ушка левого предсердия, дополнительное механическое воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск эмболических событий может быть ощутимо меньше, но, учитывая распространенность этой аритмии, значение ее в патогенезе КЭИ чрезвычайно велико [3, 8-10]. Этиологически ФП может быть изолированной либо связанной с различными заболеваниями сердечнососудистой системы (ССС), чаще с атеросклерозом, ревматизмом, а также с артериальной гипертонией, распространенность которой достигает 40% среди взрослого населения [8-10]. По последним данным, частота ФП в популяции увеличивается и к 2050 г. может удвоиться [9]. При этом бессимптомное течение пароксизмальной ФП дополнительно увеличивает риск связанных с ней церебральных осложнений при отсутствии профилактики [2, 3, 8, 9]. Инсульт, ассоциированный с ФП, характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом, а также высоким риском рецидива без проведения соответствующей профилактики [2, 3, 5, 8-10].

ИИ, возникающий после перенесенного ИМ, не очень частая, но важная клиническая проблема [8-10]. Исследование Mooc T, et al. (1997), основанное на большом материале, показало, что риск развития ИИ наиболее высок в первые 5 дней после ИМ [8–10]. Постинфарктные изменения левого желудочка являются второй по частоте причиной КЭ [2, 3, 6, 8-10]. Гипокинетичный сегмент способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей эмболией [9]. Наиболее важными предшественниками инсульта, связанного с ИМ, являются: фибрилляции предсердий (хронические или вновь возникшие), подъем АД, наличие предшествующих инсультов, особенности лечения [2, 3, 7-9]. Аналогичные проблемы отмечаются при лечении пациентов данной нозологической группы в бывших соседних союзных республиках [6].

*Цель:* оценить эффективность варфарина и новых прямых антикоагулянтов во вторичной профилактике возникновения повторного КЭИ.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование

NEUROLOGY 189

от всех участников получено письменное информированное согласие [2, 5, 7].

Обследовано 53 пациента, перенесших КЭИ: 33 мужчины (средний возраст 66,16±0,52 года, p<0,05) и 20 женщин (средний возраст 74,21±0,69 года, р<0.05), находившихся на стационарном лечении в первичном неврологическом отделении для лечения больных с ОНМК БУЗ ВО «ВГК БСМП №1» г. Воронежа с 2013 по 2016 г. Критериями включения больных в исследование служили: КЭИ, подтвержденный наличием патологии со стороны сердца; прием непрямого антикоагулянта (варфарина) или прямых ингибиторов фактора Ха (ксарелто, прадаксы) для профилактики возникновения повторных ОНМК. Критериями же исключения из исследования явились пациенты с другими подтипами ИИ, геморрагическим инсультом, больные принимающие аспирин; случаи КЭИ с летальным исходом. Выписанные пациенты были разделены на три клинические группы. 1-я группа: пациенты с КЭИ, принимающие непрямые антикоагулянты (варфарин) с целью профилактики повторных ОНМК; 2-я (ксарелто) и 3-я (прадаксу) группы: пациенты с КЭИ, принимающие указанные прямые антикоагулянты. Обследование включало оценку анамнеза, соматического и неврологического статуса больных при поступлении и на момент выписки пациента из стационара (или летального исхода), а также в отдаленный период (спустя 1 и 2 года после перенесенного ОНМК). Степень выраженности неврологического дефицита оценивали по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин и Бартел. Ишемический характер инсульта (ИИ) подтверждался результатами КТ ГМ на томографе Tomoxan — cx/g фирмы Filips или MPT ГМ на томографе фирмы Siemens.

Обработка полученных данных и статистический анализ проводились с использованием программы Excel и Statistica 10.0 в операционной среде Windows 10.

Для определения статистической значимости различий средних величин использовался t-критерий Стьюдента.

**Результаты.** Факторы риска КЭИ по частоте встречаемости распределились следующим образом (табл. 1).

С целью вторичной профилактики повторных ОНМК варфарин принимали 20/37% человек (1-я клиническая группа): 13/65% мужчин и 7/35% женщин; ксарелто — 16/47% выписанных больных (2-я клиническая группа): 9/56% мужчин и 7/44% женщин; прадаксу — 17/53% человек (3-я клиническая группа): 11/65% мужчин и 6/35% женщин. Средний балл у всех пациентов, перенесших КЭИ, при поступлении в стационар составил по шкалам: тяжести инсульта NIHSS — 8,68±0,77 (p<0,05), Ривермид — 2,88±0,36 (p<0,05), Рэнкин — 3,1±0,18 (p<0,05), Бартел – 44,05±3,13 (p<0,05). Динамика выраженности изменений неврологического статуса в остром (при поступлении и выписке) и отдаленном (через 1 и 2 года) периодах после перенесенного ОНМК представлена в табл. 2.

В группах больных, принимавших ксарелто и прадаксу, первоначальный неврологический дефицит был более выражен, чем в группе больных, принимавших варфарин (см. табл. 2). По-видимому, это обусловлено случайно сложившимися исходными условиями формирования клинических групп пациентов (1-3) в исследовании.

Отваленные периоды КЭИ. Через 1 год после перенесенного КЭИ полное восстановление самообслуживания в повседневной жизни (100 баллов по шкале Бартел) отмечено у 25 больных из 45 выписанных пациентов (56%), у 5 из 45 больных (11%) отмечалась легкая зависимость (91–99 баллов по шкале Бартел), частичное восстановление самообслуживания (умеренная и выраженная зависимость от посторонней помощи, что соответствует 21–90 баллам по шкале Бартел) — у 15 из 45 больных (33%). Нуждаю-

Таблица 1 Кардиогенные, сосудистые и другие факторы риска у больных, перенесших КЭИ

Факторы риска	Частота встречаемости (абс/%)
Неклапанная перманентная ФП	39/73,6
Клапанная перманентная ФП	2/3,7
Неклапанная персистирующая ФП	7/13,2
Неклапанная пароксизмальная ФП	3/5,6
Трепетание предсердий	1/1,9
ОИМ в анамнезе	11/20,7
AV-блокада III степени	1/1,9
Миокардиодистрофия	3/5,6
Ревматизм	2/3,7
Онкология в анамнезе	2/3,7
Псориаз	2/3,7
Варикозная болезнь нижних конечностей	6/11,3
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	3/5,6
Гипертоническая болезнь (ГБ)	49/92,4
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА)	53/100
Сахарный диабет	11/20,7
ОНМК в анамнезе	20/37,7

Неврологический дефицит у пациентов по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин и Бартел в остром и отдаленном периодах КЭИ

Препа- рат	1-я группа (n=20) варфарин			2-я группа (n=16) ксарелто			3-я группа (n=17) прадакса					
Перио- ды	Острый: при			ленный: орез Острый: при		Отдаленный: через		Острый: при		Отдаленный: через		
Шкалы	поступле- нии	выписке	1 год	2 года	поступле- нии	выписке	1 год	2 года	поступле- нии	выписке	1 год	2 года
NIHSS	7,76± 1,36	4,12±0,48	1,33± 0,62	1,33±0,62	8,81±1,18	4,0±0,43	1,625± 0,89	1,43± 1,0	9,65 ±1,58	5,0±0,51	3±1,2	3±1,0
Рэн- кин	2,76 ±0,69	2,18±0,29	1,33± 0,37	1,14±0,33	3,56±0,91	2,35±0,34	1,25± 0,33	1,0± 0,34	3,53 ±0,88	2,23±0,28	1,38±0,45	1,42± 0,47
Ривер- мид	3,07± 0,72	8,0± 0,85	10,85± 0,59	12,23±0,7	2,3±0,69	7,35±1,15	8,58± 1,15	10,0± 1,42	3,35± 0,54	8,3± 0,87	10,61± 0,64	10,1± 0,7
Бар- тел	50,29± 5,8	78,82± 5,49	92,33± 4,99	94± 4,85	41,87±6,1	71,56±7,0	87,5± 4,66	88,57± 5,06	42,65± 5,8	70,29± 6,48	82,91± 7,4	82,92± 7,43

щихся в постоянном постороннем уходе (≤20 баллов по шкале Бартел) не было. Уровень инвалидизации по шкале Бартел через 1 год после КЭИ в трех сравниваемых клинических группах составил: полное восстановление самообслуживания в повседневной жизни в 1-й группе больных (принимающих варфарин) — у 13 из 18 (72,2%), во 2-й группе (ксарел**то)** — у **8 из 16** (50%), в 3-й группе (прадакса) — у 5 из 11 (45,5%); легкая зависимость в повседневной жизни в 1-й группе отмечено лишь у 1 пациента из 18, что составило 5,6%, во 2-й группе — у 3 из 16 (18,75%), в 3-й группе — у 1 из 11 (9,0%); умеренная и выраженная зависимость от посторонней помощи: в 1-й группе — у 4 из 18 (22,2%), во 2-й группе — у 5 из 16 (31,25%), в 3-й группе — у 5 из 11 (45,5%). Таким образом, уровень функциональной активности в течение первого года после КЭИ оставался более высоким в 1-й группе больных, принимающих варфарин. При этом во всех трех клинических группах преобладали пациенты практически с полным восстановлением способности к самообслуживанию.

Через 2 года после перенесенного КЭИ полное восстановление самообслуживания в повседневной жизни (100 баллов по шкале Бартел) отмечено у 26 из 44 выживших больных (59%), у 5 из 44 больных (11%) отмечалась легкая зависимость (91-99 баллов по шкале Бартел), частичное восстановление самообслуживания (умеренная и выраженная зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, что соответствует 21-90 баллам по шкале Бартел) — у 13 из 44 больных (30%). При этом нуждающихся в постоянном постороннем уходе (≤20 баллов по шкале Бартел) не было. Восстановление самообслуживания было хуже у пациентов более старших возрастных групп, с тяжелым или повторным инсультом, кардиальной патологией или одновременным сочетанием нескольких факторов риска.

Через 2 года уровень инвалидизации по шкале Бартел после КЭИ в трех сравниваемых клинических группах составил: полное восстановление самообслуживания в 1-й группе больных (варфарин) — у 12 из 18 (83,2%), во 2-й группе (ксарелто) — у 8 из 15 (53,3%) (1 из 16 больных умер от хронической ССН в течение второго года после КЭИ), в 3-й группе (прадакса) — у 5 из 11 (45,5%); легкая зависимость в повседневной жизни в 1-й группе больных — у 1 из 18 (5,6%), во 2-й группе — у 3 из 15 (20%), в 3-й группе — у 1 из 11 (9,0%). Умеренная и выраженная

зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни отмечалась в 1-й группе у 2 больных из 18 (11,2%), во 2-й группе — у 4 из 15 (26,7%), в 3-й группе — у 5 из 11 (45,5%). К концу второго года после КЭИ на 3% увеличилось количество больных с полным восстановлением самообслуживания и на столько же снизилось количество пациентов с умеренной и выраженной зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни.

Повторные ОНМК в течение первого года, завершившиеся летальным исходом, развились лишь у 4 из 53 пациентов (7,5%): у трех пациентов в 3-й группе (принимающих прадаксу), и у одного больного в 1-й группе (принимающих варфарин). При этом стоит отметить, что все больные, принимающие прадаксу (3-я группа) с целью вторичной профилактики ОНМК, сохраняли преемственность данному препарату в последующие 2 года после КЭИ.

Показатели летальности в трех изучаемых аруппах пациентов. В течение двух лет после перенесенного КЭИ умерло 9 из 53 больных (16,9%). В течение первого года после выписки из стационара умерло 8 из 53 больных (15%): 4 из 8 (50%) от повторного ОНМК, 3 из 8 (37,5%) от острой сердечнососудистой недостаточности (ССН), 1 из 8 (12,5%) от онкологических заболеваний. В течение второго года умер 1 из 45 пациентов (2%) — от хронической ССН.

В 1-й группе больных, принимающих варфарин, в течение первого года после КЭИ умерло 2 из 20 (10%), из них: 1 из 20 (5%) от повторного ОНМК (внутримозгового кровоизлияния) и 1 из 20 (5%) от рака предстательной железы.

Летальных случаев на первом году наблюдения после КЭИ во 2-й группе больных, принимающих ксарелто, не было, а в течение второго года после КЭИ умер 1 из 16 пациентов (6,25%) — от хронической ССН.

В 3-й группе больных, принимающих прадаксу, в течение первого года после КЭИ умерло 6 из 17/35,29%, из них: 3/17,6% от повторного ОНМК, 1/5,8% от острого ИМ, 2/11,7% — от хронической ССН.

Летальных случаев на втором году наблюдения у больных 1-й и 3-й групп наблюдения не было.

4 из 16 больных (25%) 2-й группы, принимающих ксарелто, сменили препарат в течение первого года после КЭИ, из них: 3 из 16 (18,75%) на аспирин (в связи с высокой стоимостью исходного препарата),

с последующим развитием повторного ОНМК у 1 из 16 (6,25%) больных; и 1 из 16 больных (6,25%) на прадаксу (в связи с обострением язвенной болезни желудка на фоне приема препарата и возникновением носового кровотечения).

В 1-й группе пациентов, принимающих с целью вторичной профилактики ОНМК варфарин, 2 из 20 (10%) больных сменили препарат в первый год после КЭИ на прадаксу, а затем на аспирин, и 1 из 20 (5%) пациентов на прадаксу, что не привело к развитию повторного ОНМК.

Таким образом, по данным настоящего исследования, повторные ИИ в течение первого года после КЭИ чаще возникали в группе больных, принимавших прадакса (3 из 17/17,6%). Кроме того, 5% летальность пациентов в течение первого года после КЭИ от повторного ОНМК (по типу внутримозгового кровоизлияния) отмечена на фоне приема варфарина с целью вторичной профилактики ИИ. Учитывая данный факт, прием варфарина по сравнению с ксарелто и прадаксой требует более тщательного сбора анамнеза о сопутствующей соматической патологии ЖКТ и органов дыхания, а также динамического контроля показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови (в связи с более высоким риском развития кровотечений различных локализаций, но в первую очередь из органов ЖКТ и носовых кровотечений).

Обсуждение. К концу позднего восстановительного периода КЭИ (через 1 год) и в отдаленном периоде (через 2 года) различия в динамике восстановления нарушенных функций между группами с большим и меньшим изначальным неврологическим дефицитом сглаживались. Но все же следует отметить, что к концу второго года наблюдения после КЭИ количество больных с полным восстановлением самообслуживания увеличилось на 3% и на столько же уменьшилось количество больных с умеренной и выраженной зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни. Восстановление самообслуживания было хуже у пациентов из более старших возрастных групп, с тяжелым или повторным инсультом, кардиологической патологией или сочетанием сразу нескольких факторов риска. Быстрее неврологические функции восстанавливались в 1-й группе больных, принимающих варфарин (с более легким исходным первоначальным неврологическим дефицитом), труднее в 3-й группе больных, принимающих прадаксу (с более грубой первоначальной неврологической симптоматикой). Измерение инвалидизации или уровня функциональной независимости больных в динамике после КЭИ с помощью индекса мобильности Ривермид показало, что если при поступлении большинство больных могли только перейти из положения лежа в положение сидя и удерживать при этом равновесие, то при выписке из стационара становилась возможна ходьба по комнате с помощью вспомогательных средств и подъем по лестнице на один пролет, а через 1-2 года после КЭИ больные уже могли передвигаться по квартире и за ее пределами без вспомогательных средств. Повторные ОНМК в течение первого года после перенесенного КЭИ несколько чаще возникали в 3-й группе больных, принимающих прадаксу, и, как правило, заканчивались летальным исходом. Полученные данные о 5%-ной летальности больных от повторного ОНМК по типу внутримозгового кровоизлияния в течение первого года после КЭИ на фоне приема варфарина с целью вторичной профилактики ИИ, свидетельствуют о необходимости более тщательного сбора анамнеза о сопутствующей соматической патологии и контроля показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови при приеме варфарина, в связи более высоким риском кровотечений, по сравнению с приемом ксарелто и прадаксой. Часть больных, принимающих ксарелто и варфарин с целью профилактики возникновения повторных ОНМК, в течение первого года после КЭИ меняли препарат на прадаксу и аспирин, что не провоцировало возникновение повторного инсульта.

**Выводы.** 1. В настоящее время проблема вторичной профилактики КЭИ остается актуальной и нерешенной. В отдаленном периоде КЭИ неврологический дефицит регрессирует тем быстрее, чем он менее выражен изначально. У пациентов более старших возрастных групп с тяжелым или повторным инсультом, наличием кардиальной патологии и сочетанием нескольких факторов риска восстановление самообслуживания происходит труднее.

- 2. У больных, принимающих прадаксу, повторные ОНМК в течение первого года после перенесенного КЭИ возникают чаще и, как правило, заканчиваются летальным исходом. Смена препарата в группе больных, принимающих ксарелто и варфарин, не приводит к возникновению повторного инсульта.
- 3. Полученные данные о 5%-ной летальности больных от повторного ОНМК по типу внутримозгового кровоизлияния в течение первого года после КЭИ на фоне приема варфарина с целью вторичной профилактики ИИ указывают на более высокий риск возникновения кровотечений на фоне приема варфарина, по сравнению с ксарелто и прадаксой. Следовательно, назначение пациентам с КЭИ варфарина требует тщательнейшего сбора анамнеза о сопутствующей соматической патологии (язвенная болезнь ЖКТ и носовые кровотечения), а также постоянного динамического контроля показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Все изложенное подчеркивает большую важность и необходимость дальнейшего изучения проблемы вторичной профилактики КЭИ.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов — О.Н. Хаханова; написание статьи — А.П. Скороходов, О.Н. Хаханова; утверждение рукописи для публикации — В.А. Кутаниов

## References (Литература)

- 1. Suslina ZA, Piradov MA, eds. Stroke: Diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MEDpress; 2008; 288 р. Russian (Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. 3. А. Суслиной, М. А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ; 2008; 288 с.).
- 2. Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Rybalko NV. Modern approaches to antithrombotic therapy in patients with cardioembolic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2013; Special issue 2: 28—39. Russian (Кузнецов А. Н., Виноградов О. И., Рыбалко Н. В. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2013; Спецвып. 2: 28—39).
- 3. Kutashov VA, Ulyanova OV. The most important predictors of cardioembolic stroke, which determine the clinical picture and outcome of the disease. Journal of neurology, psychiatry and neurosurgery 2016; 6: 51–55. Russian (Куташов В. А., Ульянова О.В. Наиболее значимые предикторы кардиоэмболического инсульта, определяющие клиническую картину и исход заболевания. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2016; 6: 51–55).

- 4. Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslin ZA. Stratification causes of cardioembolic stroke. Neurological journal 2002; (2): 8–11. (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. Неврологический журнал 2002; (2): 8–11).
- 5. Kutashov VA, Sazonov ÉI, Ulyanova OV. Modern therapy of cerebrovascular diseases in the Voronezh region. Young scientist 2016; 3: 113–118. Russian (Куташов В.А., Сазонов И.Э., Ульянова О.В. Современная терапия цереброваскулярных заболеваний в Воронежском регионе. Молодой ученый 2016; 3: 113–118).
- 6. Kabdrahmanova GB, Ermagambetova AP, Suleymanov SY, Sinalova AG, Sarkulova Zh. Rehabilitation of patients in the recovery period of cerebral stroke in Kazakhstan. Zurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova 2015; 115 (9-2): 64–67. Russian (Кабдрахманова Г.Б., Ермагамбетова А.П., Сулейманова С. Ю., Зинелова А.Г., Саркулова Ж.Н. Реабилитация пациентов в восстановительном периоде церебрального инсульта в Казахстане. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115 (9-2): 64–67).
- 7. Ulyanova OV, Kutashov VA. To the question of cardiogenic risk factors for ischemic stroke in young adults. Cardiovascular therapy and prevention 2015; 1 (15): 62–63. Russian (Ульяно-

- ва О.В., Куташов В.А. К вопросу о кардиогенных факторах риска возникновения ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 1 (15): 62–63).
- 8. Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslin ZA. Comparative evaluation of ongoing and paroxysmal atrial fibrillation in the pathogenesis cardiocerebral embolism. Cardiology 2002; (7): 4–6. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. Кардиология 2002; (7): 4–6).
- 9. Geraskina LA. Cardioembolic stroke: the diversity of the causes and current approaches to prevention. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013; (4): 60–65. Russian (Гераскина ЛА. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2013; (4): 60–65).
- 10. Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslin ZA. Ćardiac pathology in various pathogenic subtypes of ischemic stroke. Clinical Medicine 2002; (1): 25–28. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Клиническая медицина 2002; (1): 25–28).

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

Внимание! При подаче статей в редакцию авторы должны в обязательном порядке сообщать подробную информацию (ФИО, место работы, должность, контактный адрес, телефоны, E-mail) о трех внешних рецензентах, которые потенциально могут быть рецензентами представляемой статьи. Важным условием является согласие указываемых кандидатур внешних рецензентов на долгосрочное сотрудничество с редакцией «Саратовского научно-медицинского журнала» (порядок и условия рецензирования подробно освещены в разделе «Рецензентам» на сайте журнала). Представление списка потенциальных рецензентов авторами не является гарантией того, что их статья будет отправлена на рецензирование рекомендованным ими кандидатурам. Информацию о рецензентах необходимо размещать в конце раздела «Заключение» текста статьи.

#### 1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи разделу медицины (например, кардиология, хирургия, травматология и др.). Рукописи обычно оцениваются тремя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным (!). При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т.п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем оригинальной статьи и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать 40 тысяч знаков. Общий объем писем в редакцию, кратких сообщений, авторских мнений не должен превышать 10 тысяч знаков.

В зависимости от типа рукописи ограничивается объем иллюстративного материала. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру (несоответствие требованиям наименования; иное количество разделов, иллюстративного материала), могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Не-

получение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редколлегию и следует повторить его отправку. Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится, изъятие же его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

## 2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительными документами представляется в печатном виде (по почте или лично). Для рассмотрения возможности публикации, рукопись со сканированными копиями всей сопро-

водительной документации может быть **предварительно представлена** в редакцию **по электронной почте** ssmj@list.ru.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

- 1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;
  - 2) направление учреждения в редакцию журнала;
- 3) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами:
- 4) авторский договор, подписанный всеми авторами. Фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов <u>обязательно</u> должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы указанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Документы».

## **Сопроводительное письмо** к статье должно содержать:

- 1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;
- 4) конфликт интересов: указываются источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);
- 5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью;
- 6) если в авторском списке представлены более шести авторов для оригинальных статей и кратких сообщений и более трех авторов для обзоров, лекций и авторских мнений, следует уточнить вклад в данную работу каждого автора.

### 3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию

## 3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного

цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 рt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «—» (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

## 3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

## 3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

## 3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

#### 3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

#### 3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения. методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном

Пример описания: Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также требуется указать в резюме.

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Ма-

териал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05)». В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат = 12.3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, М – выборочное среднее, т - ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указывать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

## 3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

## 3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

#### 3.2.7. Заключение / Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

### 3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

#### 3.2.9. Авторский вклад

- С 1 января 2016 года перед разделом References (Литература) следует указывать вклад каждого автора в написание статьи, в соответствии с положениями Единых требований к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE). Необходимо распределить всех авторов по следующим критериям авторства (один автор может соответствовать как одному, так и нескольким критериям одновременно):
  - (1) концепция и дизайн исследования;
- (2) получение данных (непосредственное выполнение экспериментов, исследований);
  - (3) обработка данных;
  - (4) анализ и интерпретация результатов;
  - (5) написание статьи;
  - (6) утверждение рукописи для публикации.
- В тексте статьи необходимо представлять авторский вклад следующим образом: наименование вклада инициалы и фамилии авторов.

Пример:

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — И.И. Иванов, П.П. Петров; получение данных — П.П. Петров, С.С. Сидоров; обработка данных — С.С. Сидоров; анализ и интерпретация результатов — И.И. Иванов, С.С. Сидоров; написание статьи — И.И. Иванов, К.К. Кукушкина; утверждение рукописи — И.И. Иванов.

Если одни и те же авторы соответствуют сразу нескольким критериям, допускается объединять пункты. Пример:

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и ин-

терпретация результатов – И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров; написание статьи, утверждение рукописи – И.И. Иванов, К.К. Кукушкина.

Для оригинальных статей и кратких сообщений необходимо обязательно указывать все категории авторства; для обзоров и лекций – пункты (5) и (6); для авторских мнений и клинических случаев – в зависимости от особенностей структуры статьи.

#### 3.2.10. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы десятью источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и пятьюдесятью источниками для обзоров и лекций. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для названия статьи в этом случае приводится его перевод на английский язык. В большинстве случаев в статье-первоисточнике содержится официальный перевод ее названия – используйте его!

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

#### Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (обратите внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227-229.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; (4): 45-47. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; (4): 45-47).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5-10).

#### Книга:

Ivanov VS. Periodontal disease. M.: Meditsina, 1989; 272 р. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.)

#### Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398-420.

## Глава в русскоязычной книге:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4<sup>th</sup> ed. M.: Silicea-Polygraf, 2011; р. 203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203-296).

### Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm (28 May 2004)

#### Автореферат диссертации:

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 р. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массоростовым коэффициентом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.)

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract.

### Диссертация:

Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and massheight ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 р. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-

ростовым коэффициентом: дис. ... канд. мед. наук. Душанбе. 2009: 204 с.)

Для докторской диссертации указывается: DSc diss.

#### 3.2.11. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов\_рис1. GIF».

### 3.2.12. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов\_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для отражения вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

### 3.2.13. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

**4.** Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: (8452) 66-97-65, 66-97-26.

Факс (8452) 51-15-34. **E-mail:** ssmj@list.ru

**Киселев Антон Робертович** — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

**Фомкина Ольга Александровна** — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук.