

2022. ТОМ 11. № 2  
(ПРИЛОЖЕНИЕ)

НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года,  
1 раз в 3 месяца

**Учредитель:**

федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ставропольский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Территория  
распространения:**

Российская Федерация

Зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору  
в сфере связи,  
информационных  
технологий  
и массовых  
коммуникаций  
ПИ № ФС77-49267  
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен  
в Реферативный журнал  
и Базы данных ВИНИТИ РАН  
и зарегистрирован в НЭБ  
(научной электронной библиотеке)  
в базе данных РИНЦ (Российского  
индекса научного цитирования)  
на основании сублицензионного  
договора № 596-12/2012  
от 21 декабря 2012 г.

**E-mail:**  
smu@stgmu.ru

**Технический редактор**  
Рубцова Л. А.

**Перевод**  
Владимирова О.В.

**Журналист**  
Недосекова М.В.

**Тираж:** 550 экз.

**Адрес редакции:**  
355017, Ставрополь,  
ул. Мира, 310

**Телефоны:**  
(8652) 35-25-24; 35-32-29

**Факс:** (8652) 35-25-24

# Вестник Молодого учёного

## Journal of Young Scientist

**Главный редактор**

ХРИПУНОВА А. А., к.м.н., доцент (Ставрополь)

**Заместители главного редактора**

Минаев С. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

Долгалев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь)

**Научный редактор**

Щетинин Е. В., д.м.н., профессор (Ставрополь)

**Ответственный секретарь**

Максименко Е.В., к.ф.-м.н. (Ставрополь)

**Редакционная коллегия**

Айрапетов Г.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Амлаев К.Р., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Батурич В.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Владимирова О.В., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Гаража С.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Голубева М.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Гришилова Е.Н., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Ефременко А.А., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Корой П.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Трубушкина Е.М., к.м.н., доцент (Ставрополь);  
Фаткулина Н., д.м.н., профессор (Литва);  
Цатурян Л.Д., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Юсупов Р.Д., д.м.н., профессор (Пятигорск)

**Редакционный совет**

Jingbo Hou, д.м.н., профессор (Китай);  
Аксельров М.А., д.м.н., профессор (Тюмень);  
Алиева Е.В., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Барычева Л.Ю., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Воротников А.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Гладких Н.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Губарева Л.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Дайхес Н.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);  
Жакиев Б.С., д.м.н., профессор (Казахстан);  
Иванов С.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва);  
Иванова Н.Е., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);  
Исмагулова Э.К., д.м.н., профессор (Казахстан);  
Карпов С.М., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Киргизов И.В., д.м.н., профессор (Москва);  
Климов Л.Я., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Койчурев А.А., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Кошель И.В., д.м.н., доцент (Ставрополь);  
Манвелян Э.А., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Обедин А.Н., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Суворов А.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург);  
Суховская О.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);  
Ходжаева Д.Т., д.м.н., профессор (Узбекистан);  
Чумаков П.И., д.м.н., профессор (Ставрополь);  
Юнусов А.С., д.м.н., профессор (Москва)

**МАТЕРИАЛЫ II МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ  
СРЕДИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «MEDNEUROSCIENCE»**

<b>НЕВРОЛОГИЯ</b>	<b>NEUROLOGY</b>
А. Р. АБАКАРОВА, А. И. РАЕВСКАЯ, И. А. ВЫШЛОВА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА	АВАКАРОВА А. Р., РАЕВСКАЯ А. И., ВЫШЛОВА И. А. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES, MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF FRIEDREICH'S ATAXIA
1	1
А. М. МАРЧЕНКО, М. А. БЛАГОРОДОВА, А. А. МОМОТОВА, О. А. МИНАЕВА, Е. В. КОЛЕСНИКОВА СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ	МАРЧЕНКО А. М., БЛАГОРОДОВА М. А., МОМОТОВА А. А., МИНАЕВА О. А., КОЛЕСНИКОВА Е. В. THE ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER AND ITS INFLUENCE IN MATURITY
5	5
М. М. БАТЧАЕВА, А. И. РАЕВСКАЯ, И. А. ВЫШЛОВА ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: МЕХАНИЗМ НЕЙРОИНВАЗИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	БАТЧАЕВА М. М., РАЕВСКАЯ А. И., ВЫШЛОВА И. А. THE EFFECT OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE NERVOUS SYSTEM: THE MECHANISM OF NEUROINVASION AND CLINICAL MANIFESTATIONS
9	9
В. А. ДОЛГОВА, О. А. ЛИСИНА ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	ДОЛГОВА В. А., ЛИСИНА О. А. FEATURES OF HEADACHE IN COVID-19
14	14
Е. Е. ТЯГУНОВА, В. З. ДОБРОХОТОВА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ	ТЯГУНОВА Е. Е., ДОБРОХОТОВА В. З. PATHOGENETIC MECHANISMS OF EPILEPTIFORM ACTIVITY IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS
18	18
С. А. АБИБУЛАЕВ, С. И. Р. ЮНСИ, А. Р. СУЮНОВА СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ГРЫЖ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ	АБИБУЛАЕВ С. А., YOUNSI S. I. R., SUYUNOVA A. R. MODERN METHODS IN TREATMENT OF LUMBAR INTERVERTEBRATE HERNIAS IN EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE THERAPY
22	22
Д. А. СЕРДЮКОВА, Ю. И. КОЦЕНКО СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ	SERDYUKOVA D. A., KOTSENKO YU. I. MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY
26	26
А. А. МОМОТОВА, А. М. МАРЧЕНКО, О. А. МИНАЕВА, Е. В. КОЛЕСНИКОВА РЕДКОЕ НЕТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ С СИНДРОМОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС	МОМОТОВА А. А., МАРЧЕНКО А. М., МИНАЕВА О. А., КОЛЕСНИКОВА Е. В. RARE NON-TYPICAL COURSE OF NEUROBLASTOMA WITH OPSOKLONUS-MYOCLONUS SYNDROME
31	31
Е. А. ТКАЧЕНКО, А. И. РАЕВСКАЯ, И. А. ВЫШЛОВА, Р. А. ЗЪЛКАНОВ ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19	ТКАЧЕНКО Е. А., РАЕВСКАЯ А. И., ВЫШЛОВА И. А., ELKANOV R. A. ASSESSMENT OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS UNDER THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC
35	35
Д. М. АВЕРЧЕНКОВ, А. В. ВОЛИК ЛЕВАМИЗОЛ КАК ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА (ОРЭМ) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	АВЕРЧЕНКОВ Д. М., VOLIK A. V. LEVAMIZOLE IS A COMMON CAUSE OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS (ADEM) IN RUSSIAN POPULATION
38	38
Е. А. АЛЕНЧЕНКО, А. В. ЧУМАКОВА, В. В. ТОЛМАЧЕВА ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ	АЛЕНЧЕНКО Е. А., CHUMAKOVA A. V., TOLMACHEVA V. V. OPTIMIZATION OF PRIMARY PREVENTION OF CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE
43	43
Д. К. РАСУЛОВА, М. Р. ЮНУСОВА, Х. Р. ЮНУСОВА НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СТРЕСС-ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ	РАСУЛОВА Д. К., YUNUSOVA M. R., YUNUSOVA H. R. NEUROENDOCRINE STRESS HYPERGLYCEMIA IN STROKE PATIENTS
46	46
Ю. И. КОЦЕНКО, Е. А. СТАТИНОВА, А. М. БУБЛИКОВА КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА С РАЗНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ	КОТСЕНКО YU. I., STATINOVA E. A., BUBLIKOVA A. M. CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT GENETIC PROFILE OF THE DISEASE
50	50
О. АКИНБАМИ ПИТЕР-ДОЛТОН, АДЕОТИ КОВЕНАНТ, АБАСИАКАН ДЭВИД, Е. В. КОЛЕСНИКОВА, О. А. МИНАЕВА ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	АКИНБАМИ PETER-DALTON O., ADEOTI COVENANT, ABASIAKAN DAVID, E. V. KOLESNIKOVA, O. A. MINAEVA PHYSICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY (CLINICAL CASE)
55	55



**MedNeuroScience**  
Medicine. Neurology. Science.

**МАТЕРИАЛЫ II МЕЖДУНАРОДНОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ СРЕДИ  
СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
«MEDNEUROSCIENCE», ПОСВЯЩЕННОЙ  
80-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ НЕВРОЛОГИИ,  
НЕЙРОХИРУРГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ  
ГЕНЕТИКИ СГМУ**

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.8-056.7

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ТЕРАПИИ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА**

**А. Р. Абакарова, А. И. Раевская, И. А. Вышлова**

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES,  
MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS  
AND THERAPY OF FRIEDREICH'S ATAXIA**

**Abakarova A. R., Raevskaya A. I., Vyshlova I. A.**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Атаксия Фридрейха является одним из наиболее распространенных вариантов наследственных атаксий. Это заболевание характеризуется сложным фенотипом, включающим не только неврологические, но и кардиологические нарушения, а также патологию углеводного обмена и скелетные деформации, что приводят к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов. Стоит отметить, что эффективного лечения, которое смогло бы устранить причину атаксии Фридрейха, в настоящее время не разработано, для улучшения качества и продолжительности жизни может применяться только индивидуальная симптоматическая терапия. В статье особое внимание уделено патогенезу, клинической картине, лечению и диагностике заболевания. Указаны мутантный ген и сопутствующие симптомы, так как большое значение в диагностике имеет генетическое обследование, с помощью которого можно выявить мутацию в гене FXN и достоверно подтвердить наличие заболевания. Знание характера наследования, возраста дебюта и сопутствующих проявлений поможет врачу предположить диагноз заболевания, оценить прогноз и назначить специфическое лечение.

*Ключевые слова: атаксия Фридрейха, фратаксин, ген FXN, симпатическое лечение, диагностика.*

Friedreich's ataxia is one of the most common variants of hereditary ataxia. This disease is characterized by a complex phenotype, including not only neurological, but also cardiac disorders, as well as pathology of carbohydrate metabolism and skeletal deformities, which lead to a significant deterioration in the quality of life and disability of patients. It should be noted that an effective treatment that could eliminate the cause of Friedreich's ataxia has not yet been developed; only individual symptomatic therapy can be used to improve the quality and life expectancy. The article pays special attention to the pathogenesis, clinical picture, treatment and diagnosis of the disease. The mutant gene and associated symptoms are indicated, since genetic testing is of great importance in diagnosis, with the help of which it is possible to detect a mutation in the FXN gene and reliably confirm the presence of the disease. Knowing the nature of inheritance, the age of onset and associated manifestations will help the doctor to suggest a diagnosis of the disease, evaluate the prognosis and prescribe specific treatment.

*Keywords: friedreich's ataxia, frataxin, FXN gene, sympathetic treatment, diagnostics.*

**Для цитирования:** Абакарова А. Р., Раевская А. И., Вышлова И. А. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):01-04.

**А**таксия Фридрейха – наследственное заболевание нервной системы, аутосомно-рецессивного типа наследования, описанное немецким неврологом Николаусом Фридрейхом еще в 1861 году. На съезде Общества немецких естествоиспытателей и врачей он сделал заявление о «хронической дегенеративной атрофии задних столбов спинного мозга», а уже в 1862 году на основании исследования 6 случаев из двух семей Фридрейх описал болезнь, впоследствии получившая его имя.

«Ataxia» в дословном переводе с греческого языка обозначает «беспорядок». Однако наше современное понимание этого термина заключается в плохо координированных движениях, связанных, главным образом, с повреждением мозжечка или мозжечковых связей.

Атаксия Фридрейха – самая частая форма наследственных атаксий. В среднем в мире распространенность составляет 2-7 случаев заболевания на 100000 человек, носителем патологического гена является 1 человек из 120, а популяционная распространенность в среднем составляет 1:50000 [3].

Болезнь встречается исключительно у людей белой расы и не наблюдается у коренных африканцев или представителей азиатских народов, возникает одинаково часто как у мужчин, так и у женщин [7]. Несмотря на то, что Атаксия Фридрейха наиболее распространенная из всех видов наследственных атаксий, это заболевание считается орфанным.

Будучи первой описанной формой наследственных атаксий, болезнь Фридрейха до наших дней остается наиболее четко очерченным синдромом в гетерогенном ряду наследственных атаксий. Это и иные статистические данные определили актуальность данного исследования.

Атаксия Фридрейха является генетическим заболеванием, больные дети рождаются у родителей, оба из которых клинически здоровы, но являются носителями патологического гена. Патогенез связан с мутацией 9-ой хромосомы, а именно мутацией гена FXN, ответственного за внутриклеточный метаболизм железа, регулируемый белком фратаксином [18, 21, 22]. Отмечается недостаточность или неполноценность белка, отвечающего за транспорт железа из митохондрий [5, 8], все это приводит к накоплению большого количества железа внутри митохондрий и увеличению свободных радикалов в клетке. Последнее оказывают повреждающее воздействие на нее. В первую очередь затрагиваются наиболее энергозависимые ткани – структуры нервной системы, миокарда, поджелудочной железы, их поражение приводит к прогрессирующей атаксии, дизартрии, дисфагии, глазодвигательными нарушениями, потере глубоких сухожильных рефлексов, пирамидным знакам, сколиозу, кардиомиопатии, сахарному диабету, нарушению зрения [4, 6, 10].

Заболевание характеризуется синдромом поражения задних и боковых канатиков спинного мозга, чаще в люмбосакральных сегментах, гибелью клеток столбов Кларка и дорсальных спинocerebellарных трактов. На поздних стадиях характерна дегенерация ядер черепных нервов, зубчатого ядра, ножек мозжечка (чаще верхней ножки), несколько реже страдают клетки больших полушарий мозга.

Болезнь чаще всего начинается в возрасте 5-16 лет, редко – в возрасте 2-5 лет. Основным проявлением является прогрессирующая атаксия нижних конечностей с нарушением походки, один из ранних симптомов – конская стопа. При осмотре в 95 % случаев выявляется отсутствие глубоких рефлексов. Течение заболевания медленное, но прогрессирующее. В среднем пациенты утрачивают способность ходить к 25 годам, со средней продолжительностью заболевания 15,5 лет [9, 13].

В неврологическом статусе при атаксии Фридрейха отмечается мозжечковый и сенситивный характер атаксии. Пациент неустойчив в позе Ромберга, не может выполнить пяточную – коленную пробу, пальце – носовую пробу выполняет с мимопопаданием [11, 15]. Также ранним признаком атаксии Фридрейха является исчезновение ахилловых и коленных рефлексов. Характерно наличие симптома Бабинского, что свидетельствует о поражении пирамидного проводящего пути, отвечающего за двигательную активность.

В связи с вышесказанным очень важно своевременно диагностировать данное заболевание. Зачастую этот процесс сложен из-за дифференцировки заболевания с рядом других, практически идентичных заболеваний.

Атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать с «синдромом AVED» – от английского Ataxia with Vitamin E Deficiency, который нередко называют как «атаксия Фридрейха с дефицитом витамина Е» или «фридрейхоподобная витамин-Е-дефицитная атаксия». Для диагностики достаточно определить содержание витамина Е в крови, исследовать липидный профиль и мазок крови на наличие акантоцитов. Помимо этого, может быть проведен лабораторный тест на выявление толерантности к глюкозе, исследование гормонального фона. Также следует исключать заболевания обмена веществ, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу. Немаловажно дифференцировать болезнь Фридрейха от рассеянного склероза, для которого не характерны сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, кардиомиопатии и другие экстра-неврологические проявления [14, 27].

Окончательное заключение о наличии атаксии Фридрейха может быть сделано только на основании прямой ДНК-диагностики и выявления мутации в гене FXN [19, 26]. Для этого сравниваются образцы крови пациента с образцами обоих родителей и ближайших кровных родственников. ДНК-диагностика проводится на ворсинах хориона, иногда может быть взята амниотическая жидкость.

Первичную диагностику проводит невролог на основании особенностей походки и нарушения координации в руках у пациента. Большое диагностическое значение имеют данные нейрофизиологического обследования. Важным диагностическим методом считается компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга [2, 24]. Уже на достаточно ранней стадии болезни может быть выявлено уменьшение поперечного размера спинного мозга, атрофические изменения задних канатиков. На поздней стадии в мозжечке визуализируются умеренные атрофические изменения червя и полушарий, особенно в верхних мозжечковых ножках. Кроме того, выявляется снижение интенсивности МР сигнала в режиме T2 от зубчатого ядра.

С помощью электрофизиологического исследования устанавливается степень поражения чувствительности нервов конечностей, она значительно снижена или вовсе отсутствует [23].

Если заболевание начинается с экстракраневральных проявлений, то диагностика становится более затруднительной, так как симптомы поражения сердечно-сосудистой или иных системы могут появиться значительно раньше неврологических и пациенты в течении нескольких лет наблюдаются у других специалистов, даже не подозревая о болезни.

Одним из необходимых методов диагностики заболевания Фридрейха также считается ЭКГ. Выявленные аритмия сердца, патологии межжелудочковой перегородки могут свидетельствовать в пользу наличия данной патологии.

К сожалению, на сегодняшний день лечение атаксии Фридрейха не приводит к полному выздоровлению, но своевременная профилактика дает возможность избежать развития многих осложнений.

Лечение симптоматическое, направлено на такие проявления, как сахарный диабет, поражение сердечно-сосудистой системы.

Для замедления прогрессирования заболевания назначаются препараты митохондриального ряда, антиоксиданты. Общий принцип – назначение лекарственных средств, синергично влияющих на разные уровни энергетического метаболизма [12]. Назначаются такие антиоксиданты как витамины А и Е, а также синтетический заменитель коэнзима Q 10 – идебенон, который предотвращает развитие гипертрофической кардиомиопатии.

Перспективными представляется тестирование гамма-интерферона, который увеличивает экспрессию фратаксина в нейронах у мышей с экспериментальной болезнью Фридрейха [17, 20, 28].

#### Литература

1. Аединов В.С., Локшина Е.Г. Шарнирное устройство при лечении болезни Фридрейха аппаратом Илизарова. *Изобретательство и рационализаторство в травматологии и ортопедии, сборник трудов ЦИТО*. 1983:40-42.

Особо важную роль играют препараты янтарной кислоты и, напротив, применение аскорбиновой кислоты при атаксии не рекомендуется, поскольку в экспериментах *in vitro* было установлено, что она может приводить к образованию токсичных форм иона железа.

Также назначаются рибоксин, кокарбоксилазу, предуктал и 5-гидроксипрофан [25]. Проводится общеукрепляющее лечение витаминами, а также препаратами, влияющими на тканевый обмен, лечение которыми следует повторять курсами.

Возможно и оперативное лечение – хирургическая коррекция стоп, а также введение ботулотоксина в спастичные мышцы. Физиотерапия и лечебная физкультура – процедуры, без которых невозможно обойтись при лечении данного заболевания. Лечебная физкультура с координаторно-вестибулярным комплексом упражнений, массаж, парафин, специальная ортопедическая обувь – важные составляющие немедикаментозных методов лечения. При парезах проводится электростимуляция мышц, при спастичности – электрофорез с миорелаксантами. Одним из современных методов лечения является компьютерная стабилография с использованием методов зрительной обратной связи [1].

**Заключение.** Наследственные заболевания нервной системы являются одной из наиболее многочисленных групп моногенных болезней человека. Для данных заболеваний все чаще становится характерным поражение лиц молодого возраста, неуклонное прогрессирующее течение, тяжелая инвалидизация, отсутствие эффективных методов лечения, нередко приводящее к летальному исходу. Эта группа болезней представляет собой важную диагностическую проблему. В частности, несмотря на то, что с момента описания атаксии Фридрейха прошло уже более 150 лет, остается много нерешенных вопросов в отношении диагностики и лечения данной патологии. Отсутствие адекватной терапии способствует прогрессированию заболевания и приводит к инвалидизации. Пациент погибает от сердечной или дыхательной недостаточности, инфекционных осложнений. Около 50 % пациентов не доживают до 35-летнего возраста. В связи с этим особый интерес представляет дальнейшее изучение данной патологии и проведение дополнительных исследований с целью поиска ранних маркеров начала заболевания, которые могли бы позволить проводить своевременное и наиболее эффективное лечение.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.**

2. Вышлова И.А., Карпов С.М., Чигрина Н.В., Вышлова И.А. Клинический случай острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, вариант Миллера-Фишера, особенности дифференциальной диагностики и клинической картины. *Клиническая неврология*. 2015;4:33-36.

3. Ганиева М.Т. Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2019;1:5-8.
4. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(3):73-79.
5. Дадали Е.Л., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Иванова-Смоленская И.А. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность наследственных спастических атаксий. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1992;4:10-13.
6. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С., Дорофеева Е.И., Нароган М.В., и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):55-62
7. Залеская О.М. Некоторые данные к вопросу об этиологии болезни Фридрейха. Итоговая научная конференция, посвященная 20-летию Новосибирского института. Тезисы докладов, Новосибирск. 1956:101 – 102.
8. Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005.
9. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2002.
10. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий. М.: Нервные болезни Т.1; 2012.
11. Мальмберг С.А. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М: Медицина; 2005.
12. Наследственные атаксии и паралигии / С.Н. Иллариошкин и др. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
13. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Ключников С.А. Наследственные атаксии и паралигии М.: МЕДпресс-информ; 2006.
14. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
15. Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селивёрстов Ю.А., Дадали Е.Л., Коталевская Ю.Ю., и др. Кардиомиопатия при атаксии фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):150.
16. Яхно Н.Н., Помытко Н.П., Нечкина Н.П. Практическая неврология. М: Медицина; 2008.
17. Bruder O, Wagner A, Jensen C, Schneider S, Ong P. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(11):875-887.
18. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossée M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271(5254):1423-1427.
19. Chakravarty A. Friedreich's ataxia – yesterday, today and tomorrow. *Neurol India*. 2003;51(2):176–182.
20. Civenni G, Bezzi P, Trotti D, Volterra A, Racagni G. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone on arachidonic acid metabolism in astrocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 1999;370(2):161–167.
21. De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? *J. Neurol.* 2004;251:913–922.
22. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J. Med. Genet.* 2000;37(1):1–8.
23. Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N. Engl. J. Med.* 1996;335(16):1169-1175.
24. Filla A, Coccozza S, De Michele G. Friedreich's ataxia: from the patient to the gene. *Neurol. Sci.* 2001(22):S21–S25.
25. Filla A, Moss AJ. Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia? *Neurology*. 2003;60:1569–1570.
26. Emond M, Lepage G, Vanasse M, Pandolfo M. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2000;55(11):1752.
27. Lang D. Cardiac hypertrophy and oxidative stress: a leap of faith or stark reality? *Heart*. 2002;87:316–318.
28. Rajagopalan B, Francis J, Cooke F, et al. Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedreich's ataxia. *Mov. Disord.* 2010;25(7):846-852.
29. Sherer T, Greenamyre JT. A therapeutic target and biomarker in Friedreich's ataxia. *Neurology*. 2000;55(11):1600–1601.

### Сведения об авторах

Абакарова Амина Рашидбековна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: amina.abakarova.1996@mail.ru

Раевская Анастасия Игоревна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nastya\_raevskaya96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Вышлова Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: irisha2801@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

## СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

А. М. Марченко, М. А. Благородова, А. А. Момотова, О. А. Минаева, Е. В. Колесникова

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

## THE ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER AND ITS INFLUENCE IN MATURITY

Marchenko A. M., Blagorodova M. A., Momotova A. A., Minaeva O. A., Kolesnikova E. V.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

Синдром дефицита внимания и гиперактивности – проблема не только детского возраста, но и зрелых людей. СДВГ мешает взрослому человеку социально адаптироваться, у них возникают трудности на работе из-за снижения концентрации внимания и невозможности вовремя выполнять задачи, в отношениях с людьми им сложно выстроить гармоничные отношения, а также у них возникают проблемы с образовательной деятельностью. В обзоре рассмотрены этиология, клиника, диагностика и возможные методы лечения СДВГ у взрослых.

*Ключевые слова:* синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ, диагностика СДВГ, образовательная деятельность, взрослые.

The disorder of attention deficit and hyperactivity is a disease not only of childhood, but also found in adults. ADHD disturb the socially adapting, lead to work difficulties due to decrease in concentration and inability to complete tasks in time, relationship building problems in communication with people, and they also have problems with educational activities. The review covers issues of etiology, clinical presentation, diagnosis, and possible treatments for ADHD in adults.

*Key words:* attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD, the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder, the educational activity, adults.

---

**Для цитирования:** Марченко А. М., Благородова М. А., Момотова А. А., Минаева О. А., Колесникова Е. В. СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ. Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):05-09.

---

**С**индром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это расстройство нервной системы с ранним началом, характеризующееся симптомами невнимательности, импульсивности и/или гиперактивности, при этом симптомы сохраняются во взрослом возрасте почти у 50 % пациентов [2, 10].

Международная классификация болезней (МКБ-10) использует термин гиперкинетическое расстройство вместо синдрома дефицита внимания и гиперактивности и определяет его как «стойкое и серьезное нарушение психологического развития». «Он характеризуется ранним началом, сочетанием сверхактивного, плохо модулируемого поведения с выраженным невниманием и отсутствием постоянного участия в выполнении заданий, а также распространением

в ситуациях и сохранением этих поведенческих характеристик с течением времени» (Всемирная организация здравоохранения, 1999) [8].

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-5) определяет синдром дефицита внимания с гиперактивностью как «стойкий образец невнимательности и / или гиперактивно-импульсивности, который мешает функционированию или развитию» (American Psychiatric Association, 2013) [8].

В обзоре рассмотрены влияние синдрома дефицита внимания и гиперактивности на взрослого человека и методы диагностики и лечения данного синдрома.

Ранее считалось, что синдром дефицита внимания с гиперактивностью относится к детским расстройствам и почти всегда улучшается с возрастом, теперь признано, что он сохраняется в

зрелом возрасте. Кроме того, тяжесть детских симптомов, психосоциальные трудности и сопутствующие психические заболевания позволяют прогнозировать их сохранение в зрелости [3, 8].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых часто недооценивается и, следовательно, ограниченно лечится. Это связано с недостаточной осведомленностью и неправильным пониманием расстройства, возрастными изменениями в представлении симптомов и наличием сопутствующих психических заболеваний, которые могут скрывать или маскировать симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [8, 9].

СДВГ имеет сильный генетический компонент с наследуемостью примерно 0,8, что позволяет предположить, что генетические факторы могут составлять около 65% фенотипической дисперсии [11].

Негенетические факторы также связаны с СДВГ. Исследования продемонстрировали увеличение риска возникновения СДВГ вдвое или втрое среди потомков матерей, которые курили во время беременности, и среди лиц, у которых были доказательства воздействия свинца в детстве. Лица с ожирением или диабетом и те, чьи матери имели такие условия во время беременности, также сообщалось, имеют повышенный риск развития СДВГ. Еще неизвестно, имеются ли в этих фактах причинно-следственные связи [11].

Пациенты с СДВГ имеют дефицит когнитивных функций, что наиболее заметно в исполнительных функциях, таких как ингибирование реакции, рабочей памяти, постоянное внимание и когнитивной коммутации, а также в сроках и функции, основанных на вознаграждении. Исследования функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) последовательно показали, что у пациентов с СДВГ снижена активация в ключевых областях лобно-полосато-теменной сети, которые опосредуют эти функции, в частности, в правой нижней лобной коре, базальных ганглиях и медиальных лобных отделах: кора головного мозга во время когнитивного контроля, дорсолатеральная префронтальная кора во время рабочей памяти, дорсолатеральная префронтальная кора, теменные и полосатые области во время внимания и орбитофронтальные и вентромедиальные лобные и полосатые регионы во время выполнения функций, основанных на вознаграждении [9].

Исследования изображений головного мозга у людей с СДВГ определили дисфункции дофаминовых путей, участвующих во внимании, исполнительных функциях, а также мотивации и вознаграждении, а также дисфункции норадренергических путей, в частности тех, которые иннервируют префронтальную кору, которая является центральной областью для исполнительных функций. Более того, стимулирующие препараты, которые являются наиболее эффективным средством лечения СДВГ, усиливают дофаминергическую и норадренергическую передачу

сигналов; это подтверждает участие этих нейромедиаторов в патологическом процессе СДВГ [11].

СДВГ в зрелом возрасте связан с повышенным риском злоупотребления психоактивными веществами, рискованным поведением при вождении, лишением свободы и разводом. Взрослые с СДВГ зарабатывают меньше, чем их сверстники, не страдающие СДВГ, и имеют более высокие показатели текучести кадров по сравнению со сверстниками без СДВГ [1, 4].

У людей с СДВГ возникают проблемы с успеваемостью и другие трудности для достижения своих образовательных целей из-за нарушения исполнительных деятельности, проблем с вниманием и сопутствующих расстройств обучения. Такие люди меньше замотивированы, им трудно концентрироваться на определенном действии, они плохо обрабатывают информацию, а также им крайне сложно распределять свое время. В детском возрасте это проявляется в виде трудностей в выполнении домашнего задания. Дети не могут организовать и спланировать свои действия, поэтому они выполняют внеклассную работу крайне плохо или не выполняют совсем [2, 5].

У взрослых внутреннее беспокойство и неспособность «выключиться» встречаются чаще, чем видимая физическая гиперактивность, за исключением ерзания. Возникают нарушения концентрации внимания: пациенты могут сосредоточиться на интересующих их темах и часто с первоначальным энтузиазмом, а затем переключиться на что-то другое. Например, новое увлечение или предмет могут привести к часам интернет-исследований или участия, иногда за счет времени, которое могло быть потрачено на его прямые обязанности. В скором времени может исчезнуть данный запал. Поэтому таким людям трудно поддерживать интерес и внимание, что приводит к невыполнению задач. Обыденные или неинтересные задачи вызывают откладывание на потом, пока давление дедлайна не заставит завершить работу в «последнюю минуту». Это может быть повторяющейся проблемой. Неспособность постоянно привлекать и поддерживать внимание по требованию расстраивает пациента. Это несоответствие часто воспринимается как умышленное бездействие. Пациенты чувствуют себя ненадежными, неорганизованными и неуспевающими, что приводит к снижению самооценки [1, 6].

Взрослые часто испытывают стойкую нестабильность настроения, раздражение, гнев, нетерпеливость и трудности в выстраивании отношений. Они могут быть любителями острых ощущений, принимают участие в рискованных делах, включая злоупотребление психоактивными веществами. Они часто плохо управляют финансами. СДВГ чаще встречается в группах населения, где такое поведение является обычным (например, примерно 26 % заключенных страдают СДВГ) [1, 6].

Были проведены исследования, в которых оценивали функции интеллекта и памяти у взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности без умственной отсталости. Результаты показали, что хотя взрослые с нормальным интеллектом и синдромом дефицита внимания и гиперактивности обладают сравнительно высоким речевым восприятием и социальными знаниями, их способность обрабатывать информацию и зрительно-моторная координация относительно слабы [7].

Руководство по диагностике и статистике психических расстройств Американской психиатрической ассоциации содержатся рекомендации по диагностике СДВГ. Текущая редакция (DSM-5), утвержденная в декабре 2012 года, заменяет четвертое издание. Новым в DSM-5 является включение конкретных примеров того, как СДВГ проявляется у взрослых. Это изменение основано на признании хронической природы СДВГ и его различных проявлений на протяжении жизни [11].

Диагноз DSM-5 у взрослых основан на наличии как минимум пяти из девяти симптомов в каждой из двух областей – невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Предыдущий перечень трех «подтипов» (СДВГ, характеризующийся преобладанием симптомов невнимательности, СДВГ, характеризующийся гиперактивными и импульсивными симптомами, и СДВГ, характеризующийся обоими типами симптомов) был исключен в DSM-5, который вместо этого фокусируется на «презентациях на время оценки». Это изменение отражает нестабильность развития симптомов СДВГ. Определение возраста, в котором начались симптомы СДВГ, который ранее был возрастом моложе 7 лет, было изменено на возраст моложе 12 лет. Для взрослых, которым в детстве не поставили диагноз, этот критерий требует ретроспективного отчета о детском СДВГ, который может быть неточным. Самостоятельное сообщение о текущих симптомах у взрослых также может быть проблематичным, поскольку оно менее предсказуемо, чем сообщения от других, которые сообщают о проблемах с работой (например, увольнение с работы и отказ по продвижению по службе), семейной жизни (например, напряженные отношения с супругом или супругой) и общественной деятельности (например, разрыв дружбы). Таким образом, DSM-5 рекомендует получать информацию от друга или члена семьи, давно знакомого с этим человеком [11].

Диагноз СДВГ у взрослых осложняется общим сочетанием психических состояний, наиболее часто встречающихся расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, генерализованных тревожных расстройств и расстройств настроения. Некоторые психические состояния, такие как депрессия и биполярное расстройство, а также некоторые медицинские состояния (заболевания щитовидной железы и нарушения сна) могут лежать в основе симпто-

мов СДВГ, но эти диагнозы можно исключить, подтвердив наличие симптомов в детстве, за исключением случаев, которые эти расстройства могли быть не распознаны. Оценка у взрослых еще более усложняется, потому что некоторые люди симулируют «симптоматическое поведение» СДВГ, чтобы получить стимулирующие препараты для немедицинского использования, а также симптоматическое поведение может присутствовать у взрослых без патологического состояния [3, 8, 11].

В качестве фармакологической терапии в США и Западной Европе используют психостимуляторы (например, метилфенидат, амфетамин). По их мнению, они являются наиболее эффективным лечением, уменьшая симптомы СДВГ в 70 % случаев. Также в качестве терапии используются атомоксетин, гуанфацин и некоторые антидепрессанты (имипрамин). Терапией первой линии в РФ является атомоксетина гидрохлорид (Страттера), он используется у детей старше 6 лет. Атомоксетин – высокоселективный мощный ингибитор пресинаптических переносчиков норадреналина, он не является психостимулятором, а также в испытаниях препарата не было замечено симптомов, связанных с синдромом отмены. В России и странах СНГ распространено применение ноотропных препаратов в лечении СДВГ (пантогам, церебролизин, пирацетам, фенибут), их преимуществом является возможность применения у детей с 1 года. Ноотропы относятся к терапии второй линии. К лекарственным средствам третьего выбора в РФ относятся антидепрессанты (анафранил, мелипрамин), но они используются реже в связи с низкой эффективностью и высокой частотой побочных эффектов. У взрослых с СДВГ продолжительность лечения отрицательно коррелирует с эффективностью и связана с более высокими показателями прекращения лечения, что позволяет предположить, что эффективность лекарств не перевешивает побочные эффекты. Эти эффекты могут быть связаны с адаптацией мозга к стимуляторам, как предполагают исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Это также может объяснить низкую приверженность к стимуляторам, особенно в подростковом возрасте. На фоне положительной динамики у фармакологического лечения есть отрицательная сторона в виде нарушения сна, аппетита, воздействия на сердечно-сосудистую систему, что заставляет искать другие методы лечения СДВГ [9].

Хотя эффективность фармакологического лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у взрослых была четко продемонстрирована, появляется все больше данных в поддержку использования нефармакологических подходов, особенно в сочетании с фармакологическим лечением. В европейском консенсусном заявлении по диагностике и лечению синдрома дефицита внимания и гиперактивности у взрослых выделяют доказательства из более чем десяти-

ти рандомизированных контролируемых исследований и метаанализа, которые подтверждают доказательства групповой или индивидуальной когнитивно-поведенческой терапии, включая элемент психообразования, направленный на уменьшение основных симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности [8].

Коморбидные симптомы (тревога, депрессия), которые часто связаны с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (эмоциональная дисрегуляция), при использовании когнитивно-поведенческой терапии могут быть нивелированы. Доказательства положительных результатов когнитивно-поведенческой терапии наиболее убедительны, когда она используется в сочетании с фармакологическим лечением, хотя в тех случаях, когда люди не могут переносить лекарства или выражают желание избежать фармакологического лечения, тогда только психологическая терапия должна рассматриваться как действенный подход к лечению. В систематическом обзоре поведенческих и когнитивных воздействий пришли к выводу, что вмешательства, основанные на осознанности, улучшили

симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а обучение медитации улучшило некоторые аспекты управляющей функции и дисрегуляции эмоций [8].

Доказательная база эффективности немедикаментозных вмешательств в лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности у взрослых ограничена, и большая часть из них экстраполирована из синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. Любому пациенту, которому поставили диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности, следует предложить психологическое просвещение по поводу его синдрома, его симптомов, диагноза, прогноза и лечения [8].

Таким образом, лечение взрослых пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности будет способствовать улучшению качества их жизни и психосоциальных функций. Поэтом важна своевременная диагностика и правильно подобранное лечение для людей с данным синдромом в зрелом возрасте.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Антохин Е.Ю., и др. Нарушения когнитивного контроля при синдроме дефицита внимания у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;12:31-35.
2. Нуреев И.Т., Циркин В.И., Злоказова М.В. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых, его диагностика и влияние на успешность образовательной деятельности студентов (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2012;1:60-66.
3. Худина Ю.С., Дмитриев М.Н. Коморбидность проявлений синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и биполярного аффективного расстройства у молодежи. *Архивариус*. 2017;1:33-37.
4. Bloch MH. Editorial: The continuing contributions of multimodal treatment of attention over nearly two decades to initial attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy and long-term clinical course. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Jun;58(6):637-639. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12755>
5. Calleja-Pérez B, Párraga JL, Albert J, López-Martín S, Jiménez de Domingo A, et al. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Hábitos de estudio [Attention deficit/hyperactivity disorder. Study habits]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(1):57-61.
6. Cubbin S, Leaver L, Parry A. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: common in primary care, misdiagnosed, and impairing, but highly responsive to treatment. *Br J Gen Pract*. 2020 Aug 27;70(698):465-466. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X712553>
7. Hida M, Hayashi W, Okajima Y, Takashio O, Iwanami A. Neuropsychological characteristics of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder without intellectual disability. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020 Dec;40(4):407-411. <https://doi.org/10.1002/npr2.12134>
8. Johnson J, Morris S, George S. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: what the non-specialist needs to know. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020 Mar 2;81(3):1-11. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0188>
9. Lam SL, Criaud M, Alegria A, Barker GJ, Giampietro V, Rubia K. Neurofunctional and behavioural measures associated with fMRI-neurofeedback learning in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroimage Clin*. 2020;27:102291. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102291>
10. Sethi A, Voon V, Critchley HD, Cercignani M, Harrison NA. A neurocomputational account of reward and novelty processing and effects of psychostimulants in attention deficit hyperactivity disorder. *Brain*. 2018 May 1;141(5):1545-1557. <https://doi.org/10.1093/brain/awy048>
11. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1935-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1212625>

#### Сведения об авторах:

Марченко Анастасия Михайловна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: anastasiamarченко99@gmail.com

Благородова Марина Андреевна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: mablagorodova@gmail.com

Момотова Алена Алексеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: alena\_efremova\_1995@list.ru

Минаева Ольга Александровна, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: minaevaneuro@inbox.ru

Колесникова Евгения Викторовна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2022  
УДК: 616.8-009

## ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: МЕХАНИЗМ НЕЙРОИНВАЗИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

М. М. Батчаева, А. И. Раевская, И. А. Вышлова

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

## THE EFFECT OF THE NEW CORANOVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE NERVOUS SYSTEM: THE MECHANISM OF NEUROINVASION AND CLINICAL MANIFESTATIONS

Batchaeva M. M., Raevskaya A. I., Vyshlova I. A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

COVID-19 – это инфекционное заболевание, вызываемое SARS-COV-2, которое встревожило весь мир. COVID-19 может сопровождаться широким спектром признаков и симптомов, поражая не только дыхательную систему, но и сердечно-сосудистую, пищеварительную, центральный и периферический отделы нервной системы. Неврологические проявления новой коронавирусной инфекции в настоящее время изучены не до конца. В статье обобщаются данные современных исследований в этом направлении.

*Ключевые слова:* COVID-19, головная боль, anosmia, dysgeusia Guillain-Barré syndrome, encephalitis, судороги.

COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-COV-2 that has alarmed the whole world. COVID-19 can be accompanied by a wide range of signs and symptoms, affecting not only the respiratory system, but also the cardiovascular, digestive, central and peripheral nervous systems. The neurological manifestations of the new coronavirus infection are currently not fully understood. Further research is required in this direction with a thorough analysis of the results obtained.

*Keywords:* COVID-19, headache, anosmia, dysgeusia Guillain-Barré syndrome, encephalitis, seizures.

---

**Для цитирования:** Батчаева М. М., Раевская А. И., Вышлова И. А. ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: МЕХАНИЗМ НЕЙРОИНВАЗИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):09-14.

---

**COVID-19** – новое респираторное заболевание, вызванное SARS-COV-2, которое стало самой большой проблемой для здоровья во всем мире. COVID-19 может сопровождать широкий спектр признаков и симптомов, включая лихорадку, кашель, ринорею, боль в

груди, диарею, рвоту, тошноту, спутанность сознания и т. д. В то время как у некоторых пациентов симптомы могут отсутствовать [6]. Диагноз COVID-19 устанавливается на основании подозрительных клинических симптомов и данных полимеразой цепной реакции (ПЦР) [7].

Цель – провести обзор литературных данных отечественных и зарубежных авторов, посвященный влиянию новой коронавирусной инфекции на центральный и периферический отделы нервной системы.

**Результаты и обсуждения.** Инфекционное заболевание COVID – 19, вызываемое РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 уже на протяжении двух лет не теряет своей актуальности, создавая при этом постоянную нагрузку для врачей по всему миру и в общем для системы здравоохранения. Заболевание впервые было выявлено в декабре 2019 г. в городе Ухане и быстро распространилось по всему миру, унося с собой тысячи жизней. Уже 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта – пандемией.

На январь 2022 г. по данным Роспотребнадзора статистика такова: во всем мире заражений 320,7 млн., смертность составила 5,5 млн. человек; в России заражений 10,7 млн., смертность – около 320 тыс., в Ставропольском крае заражений более 129 тыс., смертность – 6,3 тыс.

Коронавирусы (CoV) представляют собой группу оболочечных вирусов с положительным геномом одноцепочечной РНК, которая состоит примерно из 30 000 оснований со структурой с 5'-кэп-структурой и 3'-концевой структурой и поли-А хвоста, принадлежащих к семейству Coronaviridae порядка Nidovirales [1]. SARS-CoV-2 попадает в организм человека воздушно-капельным, воздушно-пылевым или контактным путем (через слизистые оболочки глаз, носа, а также ротоглотки) и в первую очередь поражает дыхательные пути и легкие [2]. Вирус проникает в органы человека связываясь с рецепторами ангиотензин – превращающего фермента II типа (ACE2), расположенных на поверхности клеток и проникают внутрь клетки. ACE2-рецепторы также представлены в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), на кардиомиоцитах, клетках почек, мочевого пузыря, скелетных мышц, миоцитах сосудистой стенки (преимущественно микроциркуляторное русло), в центральной нервной системе (ЦНС), а именно в черной субстанции, желудочках головного мозга, средней височной извилине, обонятельной луковице, что обуславливает клиническую картину при COVID-19: кашель (79,4 %), лихорадка (77,1 %), одышка (56,5 %), миалгии (23,8 %), диарею (23,7 %), тошноту и рвоту (19,1 %) [3, 4, 6]. Хотя ACE2-рецепторы не так широко распространены в ЦНС, но несмотря на это, SARS-CoV-2, подобно SARS-CoV-1, может инфицировать нейроны и глиальные клетки ЦНС [5], в некоторых случаях возникает ярко выраженная неврологическая симптоматика, включающая головную боль, головокружение, судороги, нарушение обоняния и потерю вкуса, синдром Гийена-Барре, энцефалопатию и др.

Механизм проникновения SARS-CoV-2 в нервную ткань до конца не ясен. Предполагают,

что существует несколько путей проникновения SARS-CoV-2 в нервную систему. При периневральном пути SARS-CoV-2 может проникать в нервную ткань посредством ретроградного и антероградного транспорта по периферическим нервам. Вирус может инфицировать обонятельную луковицу через рецепторы ACE2, что объясняет возникающую anosмию и гипогевзию [7], в пользу этой гипотезы говорят опыты, проведенные на мышах [8]. При гематогенном пути SARS-CoV-2, циркулируя в крови (виремия), может проникать через эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) или заражать эпителиальные клетки ГЭБ в сосудистом сплетении желудочков головного мозга [7]. Для проникновения в ЦНС вирус может использовать периферические нервы: тройничный или чувствительные волокна блуждающего нерва, который иннервирует дыхательные пути, включая гортань, трахею и легкие [9]. Значительную роль играет иммунный механизм – развивается так называемый цитокиновый шторм, который повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера и делает его более уязвимым для вирусов, бактерий, иммунных клеток, токсичных метаболитов и воспалительных агентов, которые проникая в ткань головного мозга способствуют развитию неврологических симптомов [10]. Независимо от того, какой путь передачи использует вирус, как только он достигает ЦНС, нейротропизм и последующий иммунный ответ вызывают патологические процессы в ЦНС, приводящие к заболеванию.

Головная боль (цефалгия) – один из неспецифических симптомов COVID – 19, так как часто встречается и при других патологиях (менингит, энцефалит, внутричерепная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, васкулит и др.). Частота регистрации головной боли при коронавирусной инфекции варьирует от 6,5 % до 23 % в различных исследованиях. При обследовании более 1000 человек, больных COVID-19, на головную боль предъявляли жалобы 13,6 % пациентов (из них 15 % на выраженный болевой синдром) [11].

Исследования показывают, что головная боль является пятым по частоте симптомов COVID-19 после лихорадки, кашля, миалгии, усталости и одышки [12, 13, 14]. Кроме этого были зарегистрированы случаи, когда головная боль описывается как первый симптом COVID-19 [15].

Чаще всего головная боль имела характер головной боли напряжения (ГБН) умеренной интенсивности [16], отмечалось, что боль была двусторонней, усиливалась при наклоне, а также в основном локализовалась в височно-теменной области, иногда – ближе к лобной [17].

Предложено несколько патофизиологических механизмов возникновения головных болей. В первую очередь, головные боли могут быть непосредственно связаны с прямым вторжением SARS-CoV-2 в окончания тройничного нерва в полости носа. Другой предполагаемый

механизм – активации тригемино-вазкулярной системы из-за вовлечения эндотелиальных клеток стенок сосудов, на которых в большом количестве расположены рецепторы ACE2. Третий предложенный механизм заключается в том, что провоспалительные медиаторы и цитокины (цитокиновый шторм), которые высвобождаются во время COVID-19, могут возбуждать периваскулярные окончания тройничного нерва и вызывать головную боль [17, 18].

Р. Белвис (2020) посчитал возможным разделить головную боль при COVID-19 на две фазы. В начальной фазе боль носит диффузный характер, умеренной интенсивности, и связана с системной вирусной инфекцией, тогда как через 7–10 дней цефалгия сопровождается светобоязнью и ригидностью шеи и, по мнению автора, связана с цитокиновым штормом [18].

Также известно, что вирусная инфекция, поражая эндотелий сосудов, способствует тромбообразованию [19–21]. Гиперкоагуляция у больных коронавирусом обуславливает нарушение мозгового кровообращения в артериальном и венозном руслах, но помимо этого микротромбы обнаруживаются и в микроциркуляторном русле (МЦР), что в свою очередь приводит к повреждению чувствительных волокон тройничного нерва и возникновению болей.

Следующим неврологическим симптомом, ассоциированным с COVID-19, является нарушение обоняния (аносмия, гипосмия) и потеря вкуса (дисгевзия, гипогевзия). Нарушение обоняния при коронавирусной инфекции как правило возникает внезапно, не сопровождается ринитом, более того, в некоторых случаях anosmia – это первый симптом COVID-19, не всегда сопровождающийся признаками ОРВИ. Сообщается, что у 202 пациентов с коронавирусной инфекцией были изучены не только наличие или отсутствие, но и интенсивность и время изменения обоняния или вкуса. Из них у 130 пациентов (64,4 %) изменилось обоняние или вкус, из которых 45 пациентов (34,6 %) сообщили о заложности носа. По времени изменения обоняния или вкуса по сравнению с другими симптомами зарегистрировано, что у 24 пациентов (11,9 %) они возникали до появления других симптомов, у 46 пациентов (22,8 %) одновременно и 54 пациента (26,7 %) после возникновения других симптомов [22].

Рядом ученых была предложена гипотеза, согласно которой anosmia при COVID-19 возникает из-за непосредственного повреждения клеток обонятельного эпителия, однако результатами последующих исследований эта теория была опровергнута. ACE 2 рецепторы экспрессируются не на обонятельных ольфакторных клетках, а на поддерживающих клетках и стволовых клетках базального эпителия. Таким образом, в зрелых обонятельных сенсорных клетках ACE2 и мембрано-связанная сериновая протеаза (TMPRSS2) не экспрессируются. Данные наблюдения дают повод полагать, что SARS-CoV-2 проникает в поддерживающие и стволовые клет-

ки обонятельного эпителия [23], в большинстве случаев обоняние восстанавливается при лечении COVID-19 и выздоровлении пациента и дополнительной терапии не требуется.

COVID-19 может усугублять положение пациента с уже имеющимися в анамнезе приступами судорог, помимо этого, может способствовать тому, что они появляются у больного впервые [25–29]. Частота регистрации судорог у пациентов, зараженных вирусом невысокая: в 2020 г. в Китае Лин Мао и др. наблюдали судороги только у 0,5 % больных с COVID-19 [30], а в Испании – только у одного из 841 пациентов [31]. Но необходимо помнить, что судорожные приступы могут быть первым проявлением COVID-19 иногда без типичной респираторной симптоматики [32].

Риск возникновения судорог обусловлен изменением электролитного баланса, метаболическими нарушениями, гипоксией, лихорадкой, органной недостаточностью и церебральными инсультами [33], они так же могут быть в рамках вторичных осложнений энцефалита или менингита. Накопление медиаторов воспаления при инфекции SARS-CoV-2 может вызвать локальное раздражение коры головного мозга, что, в свою очередь, провоцирует возникновение судорог [34]. Судорожные приступы могут быть представлены генерализованным или мультифокальным миоклонусом, частыми билатеральными тонико-клоническими или фокальными судорогами, конвульсивным, бессудорожным эпилептическим статусом [35, 36].

Причиной возникновения судорог помимо вышеперечисленных может быть прекращение приема больным противосудорожных препаратов в связи с несовместимостью их с медикаментами, назначенными для терапии COVID-19, а также изменениями их фармакодинамики на фоне полиорганной недостаточности. По этой причине, при терапии COVID-19, необходимо учитывать какие противосудорожные препараты принимает больной. Особое внимание стоит обратить на карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон [37].

В Италии Дж. Тоскано и др. (2020) были зарегистрированы пять случаев синдрома Гийена-Барре (СГБ) у больных COVID-19, четверо из них жаловались на слабость в нижних конечностях и парестезии, а у одного больного наблюдалась лицевая диплегия с последующей атаксией и парестезиями. Прогрессирование до тетраплегии продлилось от 36 ч. до 4 сут. Промежуток между симптомами COVID-19 и первыми симптомами синдрома Гийена-Барре составил 5–10 дней. После исследований на электромиографе (ЭМГ) трем пациентам был установлен диагноз острая моторная аксональная нейропатия (acute motor axonal polyneuropathy, AMAN), а двум другим – острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) [38, 39].

Помимо этого, Х. Чжао и др. (2020) был описан клинический случай пациентки, 61 год, которая жаловалась на острую слабость в обеих ногах и

выраженную утомляемость, прогрессирувавшие в течение дня. Общее состояние пациентки было удовлетворительное, температура тела 36,5°C, сатурация SpO<sub>2</sub> 99 %, ЧДД 16 в минуту, аускультативно без особенностей. При неврологическом обследовании были выявлены симметричная слабость и арефлексия в обеих ногах и стопах. Спустя 3 дня после поступления симптомы начали прогрессировать. Отмечался вялый тетрапарез, гипестезия дистальных отделов конечностей. В общем анализе крови (ОАК) наблюдали лимфоцитопению и тромбоцитопению. На 4 день в спинномозговой жидкости (СМЖ) наблюдалось нормальное количество клеток и повышенный уровень белка – 124 мг/дл. На 5 день исследование нервной проводимости показали задержку дистальных латентных периодов и отсутствие зубцов F на ранних стадиях, что подтверждает демиелинизирующую невропатию. Пациентке был установлен диагноз – синдром Гийена-Барре. На 8 день у пациентки появились симптомы COVID-19 (сухой кашель, лихорадка), а ПЦР-тест дал положительный результат [40].

Энцефалит и энцефалопатия могут быть серьезными и угрожающими жизни неврологическими осложнениями SARS-CoV-2. Клинические проявления могут включать лихорадку, головную боль, судороги, расстройства поведения и изменение уровня сознания. Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, предрасполагающие к гипоксическим и метаболическим изменениям, имеют более высокую вероятность развития энцефалита, поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение [41,42].

В 2020 г. в Китае был описан случай энцефалита у пациентки 56 лет с COVID-19: в СМЖ методом геномного секвенирования был выявлен SARS-CoV-2 [43]. Другой случай описывается Т. Моригути и др. (2020), они сообщают о мужчине 24 лет, который обратился в клинику с жалобами на головную боль, общую усталость и лихорадку, на 5 день симптомы выросли, появилась боль в горле. Показатели ОАК в норме, на рентгенограмме грудной клетки патологии не выявлено. На 9 день отмечалась потеря сознания, после чего был экстренно доставлен в клинику, во время транспортировки возникли транзиторные генерализованные судороги продолжительностью около минуты. Был установлен диагноз ме-

нингоэнцефалит. МРТ головного мозга показала гиперинтенсивные участки в правом боковом желудочке, медиальной области височной доли и гиппокампе. SARS-CoV-2 не был обнаружен в носоглотке, но был идентифицирован в СМЖ с помощью ПЦР [44]. Необходимо помнить, что судороги могут быть первым проявлением энцефалита SARS-CoV у пациентов с COVID-19 [45].

Помимо прочего больные COVID-19 предъявляют жалобы на мышечные боли. Л. Мао и др. (2020) проанализировали клинические данные 214 пациентов с коронавирусной инфекцией и у 78 (36,4 %) выявили неврологические нарушения. У 23 (10,7 %) пациентов были обнаружены повреждения мышц. Авторы выявили, что мышечные боли (миалгии) и мышечная утомляемость отмечались у 44-70% пациентов больных коронавирусом, а у 33 % – повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) [30].

Повреждение скелетных мышц может быть обусловлено тем, что на них концентрируется большое количество ACE 2 рецепторов. Положение усугубляет длительная иммобилизация пациента, введение миорелаксантов при ИВЛ. Назначение таких препаратов как хлорохин, гидроксихлорохин, рибавирин, кортикостероиды приводит к тому, что у больного развивается и сохраняется локальный отек, уплотнение мышц, развивается мышечная слабость [35].

**Заключение.** Диапазон неврологической симптоматики при COVID-19 весьма широк – начиная от аносмии/гипосмии, агевзии/дисгевзии до острой воспалительной полинейропатии Гийена-Барре, а также тяжелых поражений головного и спинного мозга. Патогенетически возникновение неврологических признаков можно объяснить с разных позиций: гипоксия, нарушение гомеостаза, метаболические и электролитные нарушения, нейротропность и нейровирулентность SARS-CoV-2, «цитокиновый шторм», а иногда и комбинированное взаимодействие перечисленных выше причин. Неврологические проявления новой коронавирусной инфекции в настоящее время изучены не до конца. Требуется проведение дальнейших исследований в данном направлении с тщательным анализом полученных результатов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179le>
4. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>
5. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-644. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>
6. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. <https://doi.org/10.1056/nejmc2010419>

7. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118063>
8. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264-75. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>
9. Audrit KJ, Delventhal L, Aydin Ö, Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):571-590. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2559-7>
10. Джанибекова М.Б., Звягинцева Е.М., Вышлова И.А., Минаева О.А., Раевская А.И. Неврологические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Вестник молодого ученого.* 2021;10(2):87-94.
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
13. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazem HM, von Groote TC, Jayarajah U, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(4):941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
14. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
15. Singh J, Ali A. Headache as the Presenting Symptom in 2 Patients With COVID-19 and a History of Migraine: 2 Case Reports. *Headache.* 2020;60(8):1773-1776. <https://doi.org/10.1111/head.13890>
16. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Aug;41(8):2029-2031. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04525-z>
17. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020;60(7):1415-1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>
18. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache.* 2020;60(7):1422-1426. <https://doi.org/10.1111/head.13841>
19. Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV-Associated Venous Thromboembolism. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011030. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2011.030>
20. Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):403-10. <https://doi.org/10.1160/th04-08-0523>
21. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):256-63. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.28303>
22. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020 May; 323(20):2089-2090. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
23. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
24. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020 May;35(18):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
25. Lyons S, O'Kelly B, Woods S, Rowan C, Brady D, et al. Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. *Seizure.* 2020;80:113-114. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.010>
26. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, Khalil A, Morra ME, Islam SMS. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J Med Virol.* 2020;92(10):2238-2242. <https://doi.org/10.1002/jmv.26113>
27. Sohal S, Mansur M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases.* 2020 May;20:e00782. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00782>
28. Abdulsalam MA, Abdulsalam AJ, Shehab D. Generalized status epilepticus as a possible manifestation of COVID-19. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(4):297-298. <https://doi.org/10.1111/ane.13321>
29. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(7):1240-1244. <https://doi.org/10.1002/acn3.51071>
30. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
31. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009937>
32. Ashraf M, Sajed S. Seizures Related to Coronavirus Disease (COVID-19): Case Series and Literature Review. *Cureus.* 2020;12(7):e9378. <https://doi.org/10.7759/cureus.9378>
33. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020;79:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.005>
34. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? *Neurocrit Care.* 2021;34(1):139-143. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01006-1>

35. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60–80. <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>
36. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020;78:109-112. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
37. Surmelioglu N, Demirkan K. COVID-19 Drug Interactions. *J Crit Intensive Care*. 2020;11(1):43–45. <https://doi.org/10.37678/dcybd.2020.2409>
38. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018-1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
39. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-2576. <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
40. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-384. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
41. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol*. 2020 May;70(9): 311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
42. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol*. 2021;93(1):206-222. <https://doi.org/10.1002/jmv.26207>
43. Xiang P., Xu X.M., Gao L.L., Wang H.Z., Xiong H.F., Li R.H. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv*. 2020;202003:00015.
44. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
45. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342-344. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>

#### Сведения об авторах

Батчаева Мариям Магомедовна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: maribatchaeva@mail.ru

Раевская Анастасия Игоревна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nastya\_raevskaya96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Вышлова Ирина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: irisha2801@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616-009.7

## ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

**В. А. Долгова, О. А. Лисина**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
Волгоград, Российская Федерация

### FEATURES OF HEADACHE IN COVID-19

**Dolgova V. A., Lisina O. A.**

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Головная боль является распространенным неврологическим симптомом у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19. В обзорной статье рассмотрены предполагаемые механизмы развития и фенотипические особенности головной боли при COVID-19.

*Ключевые слова:* головная боль, коронавирусная инфекция COVID-19, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2.

Headache is one of the most common neurological symptoms of COVID-19. The review article discusses the proposed mechanisms of development and phenotypic features of headache in COVID-19.

*Key words: headache, COVID-19, SARS-CoV-2.*

**Для цитирования:** Долгова В. А., Лисина О. А. ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19. *Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):14-17.*

**Вспышка** коронавирусной инфекции COVID-19 была зафиксирована в конце 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики. Довольно быстро вирус распространился по разным странам, и уже 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения признала появление чрезвычайной ситуации в области мирового общественного здравоохранения, а 11 марта 2020 года – пандемию. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 внесла серьезные коррективы в жизнь человечества и вызвала глобальный кризис как в сфере здравоохранения, так и в экономике многих стран. Потери мировой экономики от пандемии COVID-19 исчисляются триллионами долларов США [3]. По данным ВОЗ, в мире выявлено более 276 миллионов заболевших, и более 5 миллионов пациентов с COVID-19 скончались.

Возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19 является коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), который принадлежит семейству Coronavirinae и подсемейству Betacoronavirus. SARS-CoV-2 – это оболочечный одноцепочечный РНК положительный вирус. Данная инфекция передается воздушно-капельным, воздушно-пылевым, контактным путем. Инкубационный период составляет от 2 до 24 дней (в среднем 5 дней), затем преимущественно развивается респираторная клиническая картина [1].

SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина при помощи ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Экспрессия ACE2 обнаружена в легких, толстом и тонком кишечнике, почках, семенниках. Данная особенность обуславливает клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19. Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Со стороны пищеварительной системы: потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в области живота [13].

После проникновения и последующей репликации вирусных частиц условно выделяют развитие легочной фазы. При этом наблюдается избыточная воспалительная реакция, приводящая к повреждению и некрозу альвеол, а также развитие альвеолярного отека – инфильтрата по типу «матового стекла». Накопление отечной жидкости вызывает нарушение газообмена и обуславливает нарастающую гипоксемию. При усилении воспалительной реакции, гиперкоагуляции развивается полиорганная недостаточность.

Коронавирусная инфекция COVID-19 сопровождается общеклиническими симптомами: повышенной утомляемостью, слабостью, лихорадкой, мышечными болями. Неврологические нарушения проявляются со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, судороги, нарушение сознания), периферической нервной системы (агевзия, аносмия). Каждый из перечисленных симптомов требует детального изучения.

По данным исследований, от 28,9 % до 40 % пациентов с установленной коронавирусной инфекцией COVID-19 предъявляют жалобы на головную боль. В связи с этим необходимо выяснить, может ли данный симптом быть использован для диагностики и прогноза данного заболевания [10].

Цель исследования – изучить особенности патогенеза, фенотипических характеристик, подходов к лекарственной терапии головной боли, возникающей при коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведен литературный обзор исследований, посвященных изучению головной боли при коронавирусной инфекции COVID-19.

**Результаты и обсуждение.** Точный механизм патогенеза головной боли при коронавирусной инфекции COVID-19 пока не выяснен. На данный момент предложены несколько теорий развития этого неврологического нарушения.

Предполагается, что SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг через обонятельную луковицу и связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), экспрессируемыми на нейронах и глиальных клетках, для дальнейшей инвазии вирусных частиц внутрь этих клеток [1, 4].

Механизм формирования головной боли при коронавирусной инфекции COVID-19 связывают с появлением синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) – измененного иммунного ответа, проявляющегося избыточной активацией Т-клеток и других иммунных эффекторных клеток. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью течения обнаружены высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови (IFN $\gamma$ , IL1B, IL-6). Эти цитокины вызывают прямое повреждение нервной ткани. Подтверждает эту теорию исследование Karadaş Ö. et al. Авторами была обнаружена прямая линейная зависимость между уровнем IL-6 и оценкой головной боли по визуальной аналоговой шкале [2, 8, 12].

Вторичные эффекты системного воспаления при синдроме высвобождения цитокинов проявляются в увеличении D-димера и CGRP-нейропептида. Неврологические осложнения повышенного уровня D-димера, проявляются возникновением инсульта и церебрального венозного тромбоза, оба из которых приводят к головной боли. Также предполагается активация SARS-CoV-2 каналов с транзиторным рецепторным потенциалом и последующим высвобождением CGRP-нейропептида. Этот пептид является медиатором боли и отвечает за головную боль при приступе мигрени, а также предполагается его роль в развитии головной боли при коронавирусной инфекции [2].

По результатам исследований головная боль при коронавирусной инфекции COVID-19 чаще всего возникает у мужчин. Более низкий риск развития головной среди женщин может быть обусловлен защитной ролью женских гормонов – прогестерона и эстрогенов, которые обладают противовоспалительным действием. Также предполагается, что более частое возникновение головной боли у мужчин является следствием более высокого уровня экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [5, 14].

Появление жалоб на головную боль чаще всего отмечается в первый день заболевания, максимально – на 10-й. Продолжительность составляет от 6 до 14 дней. В отношении длительности приступов головной боли в течение дня данные литературы показывают неоднозначные значения: от 1 до 24 часов. Отмечается усиление головной боли при коронавирусной инфекции по утрам, а также при физической активности и кашле [5].

У большинства пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией COVID-19 в анамнезе отсутствуют различные формы первичной головной боли. В среднем у 14,5 % пациентов ранее была выявлена мигрень. Этот результат показывает отсутствие повышенного риска возникновения головной боли при COVID-19 у лиц с мигренью.

У пациентов с жалобами на головную боль выявлена более высокая частота сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, атеросклероз, диабет.

Исследования, в которых изучалась интенсивность головной боли, дают схожие показатели. Авторами проводилась оценка по визуальной аналоговой шкале. В среднем оценивается пациентами в 6 – 7 баллов – от умеренной постоянной до сильной. По локализации наблюдается преимущественно двусторонняя головная боль, чаще в лобной или височной области. По характеру описывается как давящая, реже пульсирующая, колющая. Головной боли могут сопутствовать фонофобия и светобоязнь [5, 6]. Наиболее часто головная боль связана с сопутствующей лихорадкой. Это объясняется действием иммунвоспалительных медиаторов. Также распространен-

ными сопутствующими симптомами являются anosmia, миалгия, астения и сухой кашель.

Критерии диагностики головной боли при коронавирусной инфекции COVID-19 предложены Karadaş Ö. и соавторами: интенсивность по ВАШ более 7, длительность более 9 часов, уровень IL-6 > 43 пг/мл [8].

На данный момент не разработана международная классификация головной боли при коронавирусной инфекции COVID-19. На наш взгляд, довольно удобной для клинической практики является классификация, предложенная Sampaio Rocha-Filho P. A., Magalhães J. E [11].

Данная классификация основана на международных рекомендациях International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). Согласно данному руководству к головной боли, связанной с инфекцией, относится головная боль или лицевая боль, связанная с поражением черепа, шеи, глаз, ушей, носа, носовых пазух, зубов, полости рта и других лицевых или шейных структур [7]. Для систематизации заболеваний используются 4 группы критериев:

A – головная боль, полностью отвечающая критерию C;

B – была диагностирована инфекция или вследствие инфекции, которые могут вызывать головную боль;

C – обнаружены как минимум 2 критерия:

1. Время развития головной боли соответствует началу инфекционного заболевания;

2. Соответствует один или оба критерия из следующих:

- головная боль значительно усилилась параллельно с обострением инфекционного заболевания;

- головная боль значительно уменьшилась или прошла параллельно с улучшением инфекционного заболевания или выздоровлением;

3. Головная боль имеет характеристики, соответствующие инфекционному заболеванию.

D – характеристики головной боли не соответствуют другим диагнозам, представленным в ICHD-3.

Согласно мнению авторов (Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE), существуют следующие фенотипы головной боли:

1. Фенотип мигрени – головная боль, отвечающая критериям ICHD-3 для мигрени без ауры: интенсивность умеренная или сильная, пульсирующий характер, нарушение физической активности, сопутствующая тошнота/рвота или светобоязнь, фонофобия. Исключение составляет критерий продолжительности головной боли (4-72 часа), так как длительность при COVID-19 более 72 часов.

2. Фенотип головной боли напряжения – двусторонняя головная боль давящего характера, легкой или умеренной интенсивности, не усиливающаяся при физической активности и не сопровождающаяся тошнотой/рвотой или светобоязнью, фонофобией. Исключение составляет критерий продолжительности головной боли (от

30 минут до 7 дней), так как при COVID-19 длительность может быть более 7 дней.

3. Фенотип кашлевой головной боли – головная боль, возникающая только при кашле, с внезапным началом и продолжительностью от 1 секунды до 3 часов [11].

Головная боль не является прогностическим критерием развития коронавирусной инфекции COVID-19, но может быть осложнением данного заболевания. Головная боль характерна для постковидного синдрома. Это комплекс симптомов, выявляемых на протяжении нескольких месяцев у пациентов, переболевших коронавирусной ин-

фекцией COVID-19. К ним относятся умеренная одышка, повышенная утомляемость, мышечная слабость, персистирующая головная боль, развитие психических расстройств, что существенно снижает качество жизни пациентов [9].

**Выводы.** Головная боль является частым симптомом, возникающим при коронавирусной инфекции COVID-19. В связи с особенностями патогенеза, клинических проявлений головная боль при коронавирусной инфекцией является отличной от боли при других заболеваниях.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Belvis R. Headaches during COVID-19: My clinical case and review of the literature. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1422-1426.
2. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and headache: a primer for trainees. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(8):1806-1811.
3. Brodeur A, Gray D, Islam A, Bhuiyan S. A literature review of the economics of COVID-19. *Journal of Economic Surveys*. 2021; 35(4):1007-1044.
4. Caronna E, Pozo-Rosich P. Headache during COVID-19: Lessons for all, implications for the International Classification of Headache Disorders. *Headache*. 2021;61(2):385.
5. Dos Anjos de Paula RC, de Maria Frota Vasconcelos T, da Costa FBS, et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multi-center Study. *Mol. Neurobiol*. 2021;58(9):4487-4494.
6. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):14674.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*; 2018.
8. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci*. 2021;42(5):1665-1673.
9. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID Headache. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021:1-3.
10. Mutiawati E, Syahrul S, Fahriani M, et al. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020;9:1316.
11. Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1443-1451.
12. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencia Á, et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain*. 2021;22(1):51.
13. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(7):877-888.
14. Uygün Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):121.

#### Сведения об авторах

Долгова Валерия Андреевна, студентка 4 курса ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: doller2000@yandex.ru

Лисина Оксана Алексеевна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: oa\_lisina@mail.ru

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

Е. Е. Тягунова, В. З. Доброхотова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF EPILEPTIFORM ACTIVITY IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

Tyagunova E. E., Dobrokhotova V. Z.

First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Глиобластомы являются одними из наиболее агрессивных, плохо прогнозируемых опухолей головного мозга с ежегодной заболеваемостью 3-4 случая на 100000 человек и медианой выживаемости около 14-16 месяцев. Считается, что их агрессивность обусловлена активной миграцией опухолевых клеток, устойчивостью к химиотерапии из-за низкой биодоступности даже препаратов с векторной доставкой, наличием мутаций, появляющихся в процессе лечения и делающих опухолевые клетки еще более резистентными к химиотерапии и лучевой терапии. Также часто при данных опухолях имеется и разнообразная неврологическая симптоматика, например, головные боли, нарушения когнитивных функций, изменения личности, неустойчивая походка, снижение зрения и опухоль-ассоциированная эпилепсия. Патогенез эпилептиформной активности сложный и многофакторный, однако его механизмы (в том числе и отличные от механизмов эпилепсии у пациентов без глиобластомы) можно условно разделить на 3 группы: изменения водно-электролитного баланса, изменения, ведущие к увеличению концентрации глутамата, иммунологические реакции. Доказано, что у пациентов с глиобластомой, сочетающейся с эпилептиформной активностью, выживаемость в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с глиобластомой без эпилептиформной активности (показано на множественной регрессионной модели Кокса (95 % ДИ; 1,0–1,5,  $p=0,02$ ). При этом нужно учитывать, что данные пациенты хуже поддаются лечению антиконвульсантами, спектр применяемых препаратов уже, чем для пациентов с эпилепсией, но без глиобластомы. Помимо этого, межлекарственные взаимодействия противоэпилептических препаратов и химиотерапевтических средств, используемых при лечении глиобластом, снижают эффективность противосудорожных препаратов и усиливают уже имеющиеся и/или вызывают дополнительные побочные эффекты, которые даже могут служить причиной отмены противоэпилептических лекарственных средств. Поэтому активное разностороннее изучение этой проблемы является перспективным направлением для создания новых антиконвульсантов с новыми мишенями.

*Ключевые слова: глиобластома, эпилепсия, IDH1, глутамат, реактивные астроциты.*

Glioblastoma is one of the most aggressive, poorly predicted brain tumor with an annual incidence of 3-4 cases per 100,000 people and a median survival rate of about 14-16 months. It is considered that its aggressiveness is related to the active migration of tumor cells, resistance to chemotherapy due to low bioavailability of drugs even of vector delivery, the presence of mutations, appeared during treatment and made tumor cells even more resistant to chemotherapy and radiation therapy. Also, these tumors often have a variety of neurological symptoms, for example, headaches, cognitive impairment, personality changes, unstable gait, decreased vision and tumor-associated epilepsy. The pathogenesis of epileptiform activity is complex and multifactorial, but its mechanisms (including those different from the mechanisms of epilepsy in patients without glioblastoma) can be divided into 3 groups: changes in the water-electrolyte balance, changes, leading to an increase in glutamate concentration, immunological reactions. It has been proved that in patients with glioblastoma combined with epileptiform activity, survival is in 1.2 times lower than in patients with glioblastoma without epileptiform activity (shown on the multiple Cox regression model (95 % CI; 1.0-1.5,  $p=0.02$ ). At the same time, it should be noted that these patients are less amenable to treatment with anticonvulsants, the range of drugs used is narrower than for patients with epilepsy, but without glioblastoma. In addition, drug interactions of antiepileptic drugs and chemotherapeutic agents used in the treatment of glioblastomas reduce the effectiveness of anticonvulsants and enhance existing and/or cause additional side effects that may even cause the withdrawal of antiepileptic drugs. Therefore, an active comprehensive study of this problem is a perspective direction for the creation of new anticonvulsants with new targets.

*Key words: glioblastoma, epilepsy, IDH1, glutamate, reactive astrocytes.*

Для цитирования: Тягунова Е. Е., Доброхотова В. З. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ. Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение): 18-22.

**Г**лиобластомы являются одними из наиболее агрессивных, плохо прогнозируемых опухолей головного мозга с ежегодной заболеваемостью 3-4 случая на 100000 человек (в Европе [6, 12, 19] и США [12, 20]) и медианой выживаемости около 14-16 месяцев [4, 10, 11, 24, 27]. Считается, что их агрессивность обусловлена активной миграцией опухолевых клеток, устойчивостью к химиотерапии из-за низкой биодоступности даже препаратов с векторной доставкой, наличием мутаций, появляющихся в процессе лечения и делающих опухолевые клетки еще более резистентными к химиотерапии и лучевой терапии. Низкая биодоступность химиотерапии обусловлена прежде всего низкой проницаемостью физиологического гематоэнцефалического барьера (особенно плотных соединений (TJS)) и наличием дополнительного опухолевого гематоэнцефалического барьера, который еще менее проницаем по сравнению с физиологическим гематоэнцефалическим барьером. Кроме того, значительный вклад в развитие резистентности опухолевых клеток вносят TIL-клетки (также известные как инфильтрирующие опухоль лимфоциты), которые фагоцитируют химиотерапевтические препараты и еще больше тем самым снижают их биодоступность. Таким образом, лечение глиобластомой обычно включает хирургическую резекцию опухоли, неадьювантную и/или адьювантную химиотерапию и радиотерапию. При этом стоит отметить, что на этом возникающие трудности, с которыми сталкиваются врачи и пациенты, не заканчиваются: часто при данных опухолях имеется и разнообразная неврологическая симптоматика, например, головные боли, нарушения когнитивных функций, изменения личности, неустойчивая походка, снижение зрения и опухоль-ассоциированная эпилепсия [6, 12, 19]. Особое внимание мы уделим эпилептиформной активности при глиобластомах.

Цель исследования – изучение и анализ патогенетических механизмов эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомами.

**Материалы и методы.** При изучении особенностей эпилептиформной активности у пациентов с диагностированными глиобластомами были проанализированы опубликованные статьи из баз данных Elsevier, NCBI MedLine, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library. Поиск производился среди англоязычных статей, поэтому были применены следующие ключевые слова и их группировки: “glioblastoma”, “glioblastoma and epilepsy”, “glioblastoma and meta-analysis”, glioblastoma and epilepsy and meta-analysis”, “glioblastoma and epilepsy and

clinical case”, “IDH and glioblastoma”, “IDH and glioma”, “hydroxyglutarate and glioblastoma”. Оценка приемлемости используемых источников осуществлялась в несколько этапов: сначала статьи отбирались на основе просмотра заголовков и абстрактов, затем анализировались полнотекстовые статьи. В них оценивались следующие параметры: научная новизна, системы индексирования журнала, статистическая значимость полученных в статьях результатов, исключались статьи, дублирующие результаты предыдущих исследований.

**Результаты и обсуждение.** Согласно данным ряда исследований [1, 4, 5, 11, 27], частота эпилептической симптоматики достигает от 25 до 60 % до постановки диагноза (однако в крупных популяционных исследованиях были получены данные о 25 % таких пациентов), после постановки диагноза эпилептиформная активность наблюдается у 20-60 % пациентов. При этом стоит отметить, что при низкокодифференцированных глиомах судороги встречаются уже у 70–90 % больных на момент постановки диагноза [14, 23]. Частота эпилептических приступов у пациентов с глиобластомами довольно высока: свыше 1 раза в месяц [5]. Интересно отметить, что при использовании в статистическом анализе полученных данных моделей логистической регрессии было установлено, что с более низким риском эпилептической симптоматики были связаны женский пол и терапия глюкокортикостероидами (отношения шансов 0,63 и 0,66 соответственно). При этом считается, что уменьшение эпилептиформной активности при терапии глюкокортикостероидами достигается за счёт уменьшения перитуморального отека. Однако с влиянием пола ситуация остаётся пока не до конца изученной, кроме того, имеются сведения об одном исследовании [22], в котором влияние пола на эпилептическую симптоматику не воспроизвелось.

В настоящее время известен ряд механизмов возникновения эпилептиформной активности при глиобластомах (в том числе отличных от механизмов эпилепсии у пациентов без глиобластомы), их условно можно разделить на 3 типа: изменения водно-электролитного баланса, изменения, ведущие к увеличению концентрации глутамата, иммунологические реакции.

К патогенетическим механизмам, связанным с изменением водно-электролитного баланса относят:

1) макро- или микрогеморрагии и отек, которые повышают содержание железа и снижают концентрацию магния и кальция; это изменяет мембранный потенциал нейронов, приводя к спонтанному эпилептиформному разряду [9];

2) увеличение экспрессии Ca<sup>2+</sup>-потенциалзависимых каналов и Na<sup>+</sup>-потенциалзависимых каналов и рецепторов Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> в опухоле-

вой и перитуморальной ткани головного мозга; это приводит к рецептор-опосредованной  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой деполяризации, после которой наблюдается аномально высокий уровень внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и активация внутриклеточных биохимических каскадов, приводящих к гибели клеток [8];

3) увеличение экспрессии аквапорина-4 в клетках глиобластомы способствуют появлению отеков и судорог [17,28];

4) нарушается транспорт  $\text{K}^+$  в опухолевые клетки, что способствует усилению эпилептиформной активности [26];

5) оппортунистические инфекции [26].

К патогенетическим изменениям, приводящим к увеличению концентрации глутамата относятся:

1) увеличение экспрессии цистин-глутаматного антипортера (SLC7A11 или xCT) [30], приводящее к нарушению транспорта глутамата с повышением концентрации внеклеточного глутамата и, следовательно, повышением возбудимости;

2) снижение экспрессии транспортера глутамата 1 (GLT-1, также известного как возбуждающий транспортер аминокислот 2 (EAAT2)) и\ или aberrантная локализация GLT-1 приводят к нарушению  $\text{Na}^+$ -зависимого обратного захвата глутамата из внеклеточного пространства опухолевыми клетками [3, 25, 32];

3) в перитуморальной ткани повышается экспрессия потенциалзависимых  $\text{NKCC1}$  ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $\text{Cl}^-$  cotransporter-1;  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ -канал-1) и  $\text{KCC2}$  (potassium-chloride transporter-2;  $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$ -канал-2 типа) ионных каналов, приводящая к нарушению гомеостаза  $\text{Cl}^-$  и уменьшению ГАМКергической тормозящей активности [21];

4) в клетках глиобластомы наблюдается сверхэкспрессия гена  $\text{BCAT1}$ , кодирующего трансаминазу 1 аминокислот с разветвленной цепью [25] (усиливается при гипоксии опухолевых клеток, начинающейся на расстоянии 150 нм от кровеносного капилляра и сопровождающейся повышением концентрации  $\text{HIF-1}\alpha$  [32]); трансаминаза 1 аминокислот с разветвленной цепью переносит  $\alpha$ -аминогруппу аминокислот с разветвленной цепью на  $\alpha$ -кетоглутарат, при этом увеличивается концентрация глутамата в цитоплазме опухолевых клеток и затем увеличивается высвобождение глутамата из них [25], например, через цистин-глутаматный антипортер (SLC7A11 или xCT) [30].

5) мутации гена изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH-1) [9, 29], которые обнаружены более, чем в 80 % случаев глиом низких степеней злокачественности по классификации WHO и у 73 % вторичных глиобластом; однако мутации IDH1 редко встречаются при первичных глиобластомах (3,7 %) [19]; при этом повышается концентрация D-2-гидроксиглутарата (D-2HG, стерический аналог глутамата, который является дополнительным агонистом рецепторов глутамата), который оказывает прямое ингибирующее действие на трансаминазу 1 аминокислот с разветвленной

цепью [18] или гиперметирует ДНК в основной промоторной области  $\text{BCAT1}$  у IDH1-мутантных глиом [25].

Подкрепляют результаты этих исследований данные о значительном (более, чем в 100 раз по сравнению с интактной тканью) повышении концентрации глутамата в перитуморальной ткани [13]. Повышение концентрации глутамата опасно тем, что приводит к стимуляции пролиферации опухолевых клеток и повышению их инвазии в окружающую опухоль ткань [12], что способствует увеличению объема опухоли. Также такие высокие концентрации глутамата могут привести к возникновению эпилептиформных электрических разрядов и эксайтотоксичности (то есть повреждению и гибели нейронов из-за гиперактивации NMDA- и AMPA-рецепторов) [30].

Однако на этом имеющиеся проблемы не заканчиваются: весомый вклад в патогенез эпилептиформной активности вносят иммунные реакции микроокружения опухоли, которые плохо изучены [12]. При глиобластомах микроокружение может оказывать супрессивный или перmissive эффект на дальнейший рост опухоли и повышение степени её злокачественности [12]. В настоящее время известно, что основными клеточными компонентами микроокружения глиобластом являются:

- макрофаги / микроглия (резидентные макрофаги центральной нервной системы) – >95 % [7, 31, 34],

- дендритные клетки – 4,5 % [7, 31, 34],

- реактивные астроциты – менее 0,5 % [15].

Особый интерес представляет A2 подтип альтернативно активированных астроцитов (A2-специфических реактивных астроцитов), который возникает в условиях ишемии и участвует в образовании рубцов. Помимо этого, эти астроциты защищают нейроны и синапсы за счёт высвобождения нейротрофических факторов и тромбоспондинов [16, 31]. Но на этом их особенности не заканчиваются: A2-астроциты схожи с астроцитами из мозга плода, обладающими повышенной пролиферацией [7], могут активно пролиферировать и образовывать рубцы, обладающие эпилептиформной активностью [7, 12].

**Заключение.** Таким образом, эпилептиформная активность при глиобластомах имеет очень сложный многофакторный патогенез, звенья которого можно условно разделить на 3 типа механизмов:

- те, которые направлены на повышение концентрации глутамата,

- те, которые связаны с нарушением водно-электролитного баланса,

- и наименее изученная группа механизмов, связанная с иммунным ответом микроокружения опухоли.

Доказано, что у пациентов с глиобластомой, сочетающейся с эпилептиформной активностью, выживаемость в 1,2 раза ниже, чем у пациентов с глиобластомой без эпилептиформной активности (показано на множественной регрессион-

ной модели Кокса (95 % ДИ; 1,0–1,5,  $p=0,02$ ) [2]. При этом нужно учитывать, что данные пациенты за счёт резистентности, обусловленной многофакторным патогенезом эпилептиформной активности, хуже поддаются лечению противоэпилептическими препаратами, к тому же спектр применяемых препаратов по сравнению с лечением эпилепсии, возникающей при отсутствии глиобластомы, более узкий. Однако не стоит забывать и о разнообразных межлекарственных взаимодействиях противоэпилептических препаратов и химиотерапевтических средств,

используемых при лечении глиобластом: они еще больше снижают эффективность антиконвульсантов и усиливают уже имеющиеся и/или вызывают дополнительные побочные эффекты, которые могут служить причиной отмены противосудорожных лекарственных средств. Поэтому активное разностороннее изучение данной проблемы является перспективным направлением для создания новых противоэпилептических препаратов с новыми мишенями.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro Oncol.* 2017;19:12–21.
2. Bruna J, Miró J, Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:333–344.
3. Buccoliero AM, Caporalini C, Scagnet M, Musasa F, Giordano F, et al. Angiocentric glioma-associated seizures: The possible role of EAT2, pyruvate carboxylase and glutamine synthetase. *Seizure.* 2021;86:152–154.
4. Chinot OL, Wick W, Cloughesy T. Bevacizumab for newly diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:2048–2049.
5. Climans SA, Brandes AA, Cairncross JG, Ding K, Fay M, et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 2020;149:65–71.
6. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur. J. Cancer.* 2012;48:1532–1542.
7. Darmanis S, Sloan SA, Croote D, Mignardi M, Chernikova S, et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep.* 2017;21:399–1410.
8. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* 2009; 30:379–387.
9. Feyissa AM, Worrell GA, Tatum WO, Chaichana KL, Jentoft ME, et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control. *Seizure.* 2019;69:283–289.
10. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4733–4740.
11. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;8:699–708.
12. Heiland DH, Ravi VM, Behringer SP, Frenking JH, Wurm J, et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun.* 2019;10:2541.
13. Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas—Towards a single therapeutic approach. *Nat. Rev. Neurol.* 2016;12:204–216.
14. Li W, Graeber MB. The molecular profile of microglia under the influence of glioma. *Neuro. Oncol.* 2012;14:958–978.
15. Liddel SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity.* 2017;46:957–967.
16. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541:481–487.
17. Maugeri R, Schiera G, Di Liegro CM, Fricano A, Iacopino DG, Di Liegro I. Aquaporins and Brain Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1029.
18. McBrayer SK, Mayers JR, DiNatale GJ, Shi DD, Khanal J, et al. Transaminase Inhibition by 2-Hydroxyglutarate Impairs Glutamate Biosynthesis and Redox Homeostasis in Glioma. *Cell.* 2018;175:101–116.e25
19. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro. Oncol.* 2014;16:896–913.
20. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro. Oncol.* 2014;16:iv1–iv63.
21. Pallud J, Van Quyen ML, Bielle F, Pellegrino C, Varlet P, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:244ra89.
22. Perucca P, Camfield P, Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies? *Neurobiol Dis.* 2014;72:125–130.
23. Szulzewsky F, Pelz A, Feng X, Synowitz Mi, Markovic D, et al. Glioma-associated microglia/macrophages display an expression profile different from M1 and M2 polarization and highly express. *Gpnmb and Spp1. PLoS ONE.* 2015;10:1–27.
24. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubink HJ, Beerepoot LV, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:943–953.
25. Tönjes M, Barbu S, Park YJ, Wang W, Schlotter M, et al. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat. Med.* 2013;19:901–908.

26. Vecht C, Royer-Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm Des.* 2017;23:6464–6487.
27. Vredenburg JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007;30:4722-9.
28. Wolburg H, Noell S, Fallier-Becker P, Mack AF, Wolburg-Buchholz K. The disturbed blood–brain barrier in human glioblastoma. *Mol. Asp. Med.* 2012;33:579–589.
29. Yang Y, Mao Q, Wang X, Liu Y, Mao Y, et al. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 2016;31:56–62.
30. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, D’Abaco G, Paradiso L, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology.* 2012;79:883–889.
31. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, Nouri N, Zhou L, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J. Neurosci.* 2012;32:6391–6410.
32. Zhang B, Chen Y, Shi X, Zhou M, Bao L, et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78:195–206.
33. Zhang Y, Chen K, Sloan SA, Bennett ML, Scholze AR, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J. Neurosci.* 2014;34:11929–11947.
34. Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE, Caneda C, Plaza CA, et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron.* 2016;89:37–53.

### Сведения об авторах

Тягунова Екатерина Евгеньевна, студентка 4 курса Международной школы “Медицина будущего” Сеченовского университета; e-mail: katerina.tyagunova@yandex.ru

Дроброхотова Валентина Зиновьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии Сеченовского университета, врач-онколог отделения № 10 (опухолей головы и шеи) НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина; e-mail: dobrokhotova\_v\_z@staff.sechenov.ru

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.8-089

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ГРЫЖ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

С. А. Абибулаев, С. И. Р. Юнси, А. Р. Суюнова

Крымский федеральный университет им В. И. Вернадского. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

## MODERN METHODS IN TREATMENT OF LUMBAR INTERVERTEBRATE HERNIAS IN EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE THERAPY

Abibulaev S. A., Younsi S. I. R., Suyunova A. R.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Грыжа поясничного диска (ГПД) составляет примерно две трети диагнозов спинальной боли, и во многих исследованиях изучается оптимальное использование медицинских ресурсов. Несмотря на достижения в консервативной терапии пациентов с грыжами поясничных межпозвоночных грыж все равно остается актуальной необходимость в хирургической помощи. За последние десятилетия оперативные вмешательства на позвоночнике значительно продвинулись вперед. Такие факторы, как более широкий доступ к медицинской помощи, ранние запросы на визуализацию и безопасность хирургических процедур, привели к совершенствованию хирургического лечения. В данной статье авторы рассматривают методы хирургического лечения поясничных межпозвоночных грыж с использованием новых технологий для минимизации травм тканей, уменьшения послеоперационных осложнений, предотвращения инвалидизации и рецидивов данной патологии.

*Ключевые слова:* поясничные межпозвоночные грыжи, лечение грыж.

Lumbar intervertebral hernias accounts for approximately two-thirds of diagnoses of spinal pain, and many studies investigate the optimal use of medical resources. Despite the advances in conservative therapy of patients with lumbar intervertebral hernias, the need for surgical care remains urgent. Over the past decades, surgical interventions on the spine have made significant progress. Factors, such as increased access to medical care, early requests for imaging, and the safety of surgical procedures have led to a high rate of surgical treatment. Today's level of neurosurgery development contributes to the achievement of differentiated selection of the most optimal approach to surgical treatment; there is a tendency to create the new methods of surgical access to minimize tissue trauma, to reduce postoperative complications, to prevent disability and recurrence of this pathology. In this article, we considered the modern approaches, as well as methods of surgical treatment of lumbar intervertebral hernias using new technologies.

*Key words: lumbar intervertebral hernia, hernia treatment.*

**Для цитирования:** Абибулаев С. А., Юнси С. И. Р., Суюнова А. Р. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОЯСНИЧНЫХ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ГРЫЖ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ. Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):22-25.

**Цель данной работы – изучение литературных данных, посвященных минимальным инвазивным эндоскопическим подходам в лечении поясничных межпозвоночных грыж.**

**Материалы и методы.** Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY и Google Scholar 2011-2021 посвященных современным подходам в лечении поясничных межпозвоночных грыж.

**Результаты.** Грыжа поясничного диска (ГПД) – это локализованное смещение материала диска за пределы нормальных границ межпозвоночного дискового пространства. На сегодняшний день ГПД является наиболее частым дегенеративным заболеванием позвоночника с манифестацией в молодом и среднем возрасте, что вместе со связанными с ней сопутствующими заболеваниями являются одной из основных угроз для работы и функциональной способности больных. Боль в пояснице и корешковая боль является многофакторной, но наиболее распространенной причиной может быть ГПД, а именно поражение или раздражение нервных корешков и местная воспалительная реакция, что стимулируется смещением материала диска и их компрессии. Помимо болевых ощущений, данная патология приводит к слабости или онемению, снижению рефлексов и вегетативным нарушениям в миотомном или дерматомном распределении. Кроме того, симптомы ГПД могут прогрессировать до более серьезной стадии, даже приводя к мышечной атрофии, двигательным нарушениям, недержанию мочи и кала, что отрицательно сказывается на качестве жизни и трудоспособности пациентов [11].

Межпозвоночный диск представляет собой суставную хрящевую структуру, расположенную между телами позвонков и составляющую 25–30 % общей длины (высоты) позвоночника. Он состоит из внутреннего студенистого ядра и наружного фиброзного кольца. Центр студенистого ядра является местом секреции коллагена и содержит многочисленные протеогликаны, которые облегчают задержку воды, создавая гидростатическое давление для противодействия

осевому сжатию позвоночника. Студенистое ядро в основном состоит из коллагена II типа, на долю которого приходится 20 % его общей сухой массы. Напротив, функция фиброзного кольца заключается в поддержании студенистого ядра в центре диска с низким количеством протеогликана; 70 % его сухого веса состоит в основном из концентрических волокон коллагена I типа. Считается, что несколько изменений в биологии межпозвоночного диска способствуют люмбальной межпозвоночной грыже. К ним относятся снижение задержки воды в студенистом ядре, увеличение процента коллагена I типа в нем и в фиброзном кольце, дегградация материалов коллагена и внеклеточного матрикса и повышение активности систем дегградации, такой как апоптоз, экспрессия матриксной металлопротеиназы и воспалительные пути [1, 6].

Материал грыжи диска может включать элементы пульпозного ядра, фиброзного кольца, хряща, фрагментированной апофизарной кости или любую их комбинацию. Грыжевое выпячивание чаще возникает заднелатерально, где фиброзное кольцо тоньше и не имеет структурной поддержки со стороны передней или задней продольных связок [6]. Из-за своей активности заднебоковая грыжа с большей вероятностью сдавливает нервный корешок. С другой стороны, компрессия спинного мозга и клиническая миелопатия могут возникнуть при наличии грыжи большого срединного диска. Локализованная боль в спине представляет собой сочетание давления грыжи межпозвоночного диска на продольную химическую связку и раздражение из-за вторичного воспаления. Также ГПД подразделяется на центральную, парацентральную, дальнюю, фораминальную и субсуставную. Радикулопатия обычно вызывается парацентральной грыжей диска, сдавливающей единственный нервный корешок [10]. Грыжа диска, хотя и редко, вызывает сдавление нервов в нескольких отделах (мультифокальное), что приводит к бирадикулярным симптомам. Мультифокальная грыжа диска сдавливает ганглии задних корешков в дальних боковых и фораминальных компонентах и связана с более сильной и стойкой корешковой болью по сравнению с грыжей центрального и парацентрального диска [7].

Удаление межпозвоноковых грыж является самой частой плановой нейрохирургической операцией. Одним из самых важных факторов, влияющих на выбор метода лечения, является возможность возврата к обычной деятельности.

Показаниями к хирургическому вмешательству являются:

1. Чрезвычайное происшествие (синдром конского хвоста является абсолютным неотложным состоянием, морфинустойчивый гипералгический радикулит, парализующий ишиас (кроме мышц пальцев стопы, когда изолированный паралич не является показанием для операции);

2. Остаточная инвалидизирующая боль, несмотря на консервативное лечение в течение 6–8 недель; Преобладание корешковой боли над поясничной болью является весомым критерием.

При соблюдении этих критериев рекомендуется хирургическое вмешательство с информированием пациента о: механизме развития поясничной грыжи межпозвоночного диска и риске рецидива; отсутствии альтернативных медицинских стратегий, последнее оставшееся средство – хирургия; соотношении риск / польза для терапии данной патологии [5].

В эндоскопической хирургии поясничного отдела позвоночника наиболее популярны два подхода: трансфораминальная и интерламинарная эндоскопия.

Суть трансфораминальной эндоскопической поясничной дискэктомии (ТЭПД) – точное введение иглы в диск через безопасный треугольник Камбина. Границами треугольника безопасности являются: линия гипотенузы – выходящий нервный корешок; латеральный катет – текальный мешок; медиальный катет: текальный мешок и корень поперечного нерва, которые пересекает тело позвонка. Ножка и соответствующее дисковое пространство выбраны в качестве рентгенографического ориентира вовремя чрескожных процедур. Точка введения иглы на рентгенологическом изображении разделена на вертикальные линии на медиальной, средней и латеральной педикулярной линиях, а горизонтальная линия проводится параллельно концевым пластинам на переднезаднем виде и задней позвоночной линии по боковой проекции [8].

Размер рабочей зоны также важен для того, чтобы ввести в отверстие наиболее безопасную и насколько возможно большую рабочую канюлю. Такими являются канюля диаметром 6,3 мм безопаснее при размещении на средней линии ножки и 7,5 мм безопаснее при установке на медиальной линии ножки при переднезаднем рентгенологическом изображении.

Данное вмешательство выполняется через канюлю, которая расположена в тупоконечном обтураторе, куда вводят эндоскоп и рабочие инструменты необходимые по ходу операции. Спинномозговые нервы в это время защищены этой же канюлей, а часть диска на которой необходимо провести вмешательство будет доступна для визуализации и манипуляций хирургиче-

ским инструментарием. При помощи эндоскопа представляется возможным увидеть разрушенные части пульпозного ядра и избирательно провести удаление фрагментов со стороны задней поверхности грыжи диска [12].

Трансфораминальный доступ иногда затруднен на уровне L5 – S1 из-за анатомических ограничений, таких как высокий гребень подвздошной кости и грыжа межпозвоночного диска со смещением вверх, где траектория не совпадает с линией грыжи. В таких случаях может быть полезен интерламинарный доступ (между дужек позвонков), который выполняется при помощи операционного микроскопа с последующей минимальной стабилизацией данного сегмента при помощи импланта.

Межслойное окно на уровне L5 – S1 самое большое (31 мм), а небольшой выступ верхней пластинки делает возможным интерламинарный доступ при грыже диска на данном уровне [4].

В методе чрескожной эндоскопической дискэктомии поясницы сначала определяется площадь поверхности диска для лечения под рентгеноскопическим контролем на коже. Затем дисковое пространство прокалывается в задне-поперечном направлении под углом 50-60 градусов с помощью канюли с углом наклона 18 градусов. Кончик иглы помещается в центр диска. На этом этапе выполняется дискография для устранения противоречивых морфологических симптомов, таких как возможная непроходимость. Действительно, с противоположной стороны дисковое пространство просверливается таким же образом, и два направляющих провода входят в дисковое пространство через исходящее пространство.

В точках ввода проводов делаются два ножовых разреза. Тупой троакаром выполняется центральное отверстие к задней границе дискового пространства, используя проволоку в направляющей. Канюля, как направляющая с одновременным отделением конуса троакара. Затем дисковое пространство открывается с каждой стороны с помощью кругового сверла. Кроме того, части пульпы ядра удаляются из центра диска, образуя полое пространство, которое можно использовать для эндоскопического исследования. Одна сторона дискового пространства подвергается воздействию эндоскопа под углом 30 или 70 градусов, в то время как эндоскопическое удаление пульпозного ядра продолжается с другой стороны [5].

Гибкое волокно с лазером вводится в дисковое пространство через регулируемую панель. Затем под эндоскопическим контролем ткани пульпозного ядра коагулируются или испаряются, а ее пары удаляются непрерывным отсасыванием через рабочую трубку [9].

В чрескожной лазерной декомпрессии диска тонкая игла 18G вводится в нижнюю часть выступающего диска под контролем рентгена или компьютерной томографии. Оптическое волокно вводится через иглу, и энергия лазера передается по оптоволокну. Это приводит к испарению

небольшой части ядра диска. Таким образом, создается частичный вакуум, который удаляет грыжу нервного корешка, что приводит к облегчению боли [9].

Метод нуклеопластики холодной плазмой (кобляция холодной плазмой) заключается в испарении части ядра межпозвоночного диска с помощью специального электрода, который генерирует энергию холодной плазмы, что приводит к физиологическому уменьшению размеров тканевых структур. Таким образом, происходит декомпрессия диска, и грыжа перестает оказывать давление на нервные окончания и спинной мозг [3].

Эта методика полностью исключает использование хирургической процедуры, при которой фиксируются жесткой фиксацией позвонки.

Нуклеопластика выполняется минимально инвазивным способом, не требующим широкого разреза, что позволяет применять ее при других показаниях.

**Выводы.** Методы удаления грыжи межпозвоночного диска поясничного отдела позвоноч-

ника за последние годы значительно изменились с точки зрения применения современного высокотехнологичного оборудования, что дало возможность минимизации травматизации ткани и позволило выбирать наиболее оптимальный подход к оперативному лечению, а также снижает риск послеоперационных осложнений, рецидивов и последующей инвалидизации пациентов данной патологии, что улучшает качество жизни больных. Несмотря на достижения консервативной терапии, направленной на лечение грыж поясничного отдела позвоночника, остается актуальным вопрос хирургического лечения, при котором правильное показание остается ключевым фактором, так как есть минимальный риск осложнений и невозможность выполнения данных малоинвазивных вмешательств при некоторых вариациях грыж межпозвоночного диска, что требует усовершенствования существующих методик и разработки новых.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10(4):507-516.
2. Blamoutier A. Surgical discectomy for lumbar disc herniation: Surgical techniques. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2013;99(1):187-196.
3. Volkov I, Karabaev I, Ptashnikov DA, Kononov N, Poyarkov K. Cold plasma nucleoplasty versus radiofrequency annuloplasty for discogenic pain syndrome: comparative analysis of efficacy. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24:49-58.
4. Choi G, Pophale CS, Patel B, Uniyal P. Endoscopic Spine Surgery. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2017;60(5):485-497.
5. Hosseini B, Allameh A. Laser Therapy in Lumbar Disc Surgery – A Narrative Review. *Journal of lasers in medical sciences*. 2020;11(4):390-394.
6. Dou Y, Sun X, Ma X, Zhao X, Yang Q. Intervertebral Disk Degeneration: The Microenvironment and Tissue Engineering Strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;20(9):592118.
7. Vialle LR, Viallex LR, Suárez Henao JE, Giraldo G. Lumbar disc herniation. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2015;45(1):17-22.
8. Kosztowski TA, Choi D, Fridley J, Galgano M, Gokaslan Z, et al. Lumbar disc reherniation after transforaminal lumbar endoscopic discectomy. *Annals of translational medicine*. 2018;6(6):106.
9. McAnany SJ, Overley SC, Anwar MA, Cutler HS, Guzman JZ, et al. Minimally invasive compared to open microdiscectomy for lumbar disc herniation. *J Clin Neurosci*. 2011 Jan;18(1):81-4.
10. Ulutaş M, Çınar K, Seçer M. The surgery and early postoperative radicular pain in cases with multifocal lumbar disc herniation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9): e6238.
11. Wang R, Luo H. Regression of lumbar disc herniation with non-surgical treatment: a case report. *Journal of international medical research*. 2021;46(6):1-5.
12. Wu PH, Kim HS, Jang IT. A Narrative Review of Development of Full-Endoscopic Lumbar Spine Surgery. *Neurospine*. 2020;17:20-33.

#### Сведения об авторах.

Абибулаев Сердар Амедович, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Министерство образования и науки Российской Федерации ФГАОУ «Крымский федеральный университет им В. И. Вернадского» Медицинская академия имени С. И. Георгиевского; e-mail: abibserdar@gmail.com

Юнси София Ибн Ридха, студент медицинского факультета Министерство образования и науки Российской Федерации ФГАОУ «Крымский федеральный университет им В. И. Вернадского» Медицинская академия имени С. И. Георгиевского; e-mail: younsisofia@mail.ru

Суюнова Айше Рустамовна, студент медицинского факультета Министерство образования и науки Российской Федерации ФГАОУ «Крымский федеральный университет им В. И. Вернадского» Медицинская академия имени С. И. Георгиевского; e-mail: saishe@inbox.ru

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ

Д. А. Сердюкова, Ю. И. Коценко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

### MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

Serdyukova D. A., Kotsenko Yu. I.

Donetsk National Medical University after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic

Прогрессирующие мышечные дистрофии – группа клинически полиморфных генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат первичные прогрессирующие дегенеративные изменения в мышечных волокнах с распространенностью 200 случаев на 1 млн населения. В статье описаны наиболее частые клинические формы, методы диагностики, а также современный взгляд на лечение этой патологии.

*Ключевые слова:* мышечная дистрофия Дюшена, Беккера, Ландузи-Дежерина, диагностика, лечение.

Progressive muscular dystrophies are the group of clinically polymorphic genetically determined diseases, based on primary progressive degenerative changes in muscle fibers with prevalence of 200 cases per 1 mln population. The article describes the most common clinical forms, diagnostic methods and modern view of treatment.

*Key words:* Duchenne muscular dystrophy, Becker, facioscapulohumeral muscular dystrophy, diagnostic, treatment.

**Для цитирования:** Сердюкова Д. А., Коценко Ю. И. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):26-30.

**П**рогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) одна из гетерогенных групп миопатий, характеризующихся первичным поражением скелетной мускулатуры не воспалительного характера, имеющей наследственный характер мутаций в ряде белков, вызывающий их дисфункцию или дефицит, необходимых для стабильности мышечных волокон, что приводит к прогрессирующему разрушению и слабости мышц [8, 9]. ПМД характеризуются неуклонным прогрессирующим развитием симптомов с последующей инвалидизацией в раннем возрасте. В современной медицине актуально изучение различных методов диагностики и лечения ПМД в связи с увеличением частоты встречаемости и составляет 200 случаев на 1 млн населения [9]. Наиболее распространены ПМД Дюшенна (МДД) (0,3-5 случаев на 100 тыс. населения), Беккера (МДБ) (2,4 на 100 тыс. населения) и Ландузи-Дежерина (МДЛД) (5 на 100 тыс. населения), реже наблюдают конечностнопоясные формы ПМД (0,1-1,3 на 100 тыс. населения), Эмери-Дрейфуса

(1-2 на 100 тыс. населения), окулофарингеальная ПМД и дистальные миопатии (1,3-3,3 на 100 тыс. населения) [4].

Цель исследования – проанализировать современные методы диагностики и лечения ПМД и установить наиболее часто встречаемые симптомы ПМД, уточнить медикаментозную и немедикаментозную коррекцию ПМД.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы современные материалы работ отечественной и зарубежной литературы с использованием публикаций баз PubMed, GoogleScholar, Scopus, EastView по теме ПМД.

**Результаты и обсуждение.** Для всех ПМД типичны мышечная слабость различной степени выраженности и мышечные атрофии. К одним из основных диагностических критериев относят тип распределения мышечной слабости при ПМД. Для каждой из форм ПМД характерно избирательное поражение определенных мышц при сохранности смежных групп.

В целом типичный миопатический симптомокомплекс включает следующие признаки: симметричная проксимальная мышечная слабость

различной степени выраженности; постепенно развивающиеся атрофии мышц; симптом Говерса; затруднения при ходьбе по лестнице; «утинная» (переваливающаяся) походка; поясничный гиперлордоз; «крыловидные» лопатки; псевдогипертрофия икроножных мышц; ходьба на цыпочках; сохранность экстраокулярных мышц, мышц лица.

В международной классификации болезней 11 пересмотра ПМД относятся к первичным мышечным дистрофиям:

- 8С70 Мышечная дистрофия
- 8С70.0 Мышечная дистрофия Беккера
- 8С70.1 Мышечная дистрофия Дюшенна
- 8С70.2 Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
- 8С70.3 Facioscapulohumeral мышечная дистрофия
- 8С70.4 Мышечная дистрофия поясничного пояса
- 8С70.40 Доминантная мышечная дистрофия поясничного пояса
- 8С70.41 Рецессивная мышечная дистрофия поясничного пояса
- 8С70.4У. Другая указанная мышечная дистрофия поясничного пояса
- 8С70.4Z Мышечная дистрофия поясничного пояса, неуказанная
- 8С70.5 Скапулоперонеальная мышечная дистрофия
- 8С70.6 Врожденная мышечная дистрофия
- Исключено:
- 9С82.1 Мышечная дистрофия, поражающая экстраокулярную мышцу
- 8С70.У Другая уточненная мышечная дистрофия

8С70.Z Мышечная дистрофия неуточненная  
Дистрофинопатии, такие как МДД и МДБ, вызваны мутацией в гене DMD, кодирующем дистрофин, с X-сцепленным рецессивным наследованием. Заболеваемость МДД составляет 1 на 5000 новорожденных мальчиков, МДБ – 1 на 20 тыс. новорожденных мальчиков [5]. В крайне редких и исключительных случаях МДД/МДБ были зарегистрированы у женского пола.

При МДД повреждение мышц происходит из-за полного отсутствия сарколеммального белка дистрофина. МДБ вызывается дефицитом дистрофина, который обеспечивает поддержание стабильности сарколеммы. Заболевание начинается с развития симметричной слабости в тазовом поясе и проксимальных отделах нижних конечностей, что вызывает трудности при ходьбе, подъеме по лестнице, беге, прыжках и вставании из положения сидя на корточках. У детей наблюдается аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожность, обсессивно-компульсивное расстройство и трудности в обучении.

МДД, как правило, начинается раньше и протекает тяжелее МДБ. МДД – самая частая из детских миопатий и встречается примерно у 1/3500–1/9300 мужчин. Ранними симптомами,

которые могут заметить родители у ребенка: может быть задержка формирования ходьбы и речи или общая задержка двигательного развития, нарушения походки, включая постоянную ходьбу на носках и «утиную походку» вследствие слабости средних ягодичных мышц [8].

Наиболее частыми клиническими симптомами МДД являются крыловидные лопатки, псевдогипертрофии мышц, контрактуры мышц и суставов, нарушение осанки, частые падения при ходьбе, использование своеобразных миопатических приемов (например, симптом Говерса) и утрата глубоких рефлексов в пораженных конечностях. Первые клинические симптомы появляются в 3-6 лет. К 9-15 годам мышечная слабость распространяется практически на все группы мышц, что приводит к утрате способности к самостоятельному передвижению [4,8].

При МДБ клинические признаки проявляются от 7 до 20 лет. Заболевание прогрессирует относительно медленно, способность к самостоятельному передвижению может сохраняться до 30 лет. В максимальной степени поражаются мышцы нижних конечностей и таза, нередко встречается и вовлечение мышц верхней половины тела. Поражение мышц лица нехарактерно [4, 8].

МДЛД чаще всего дебютирует в детском и юношеском возрасте со слабости мимической мускулатуры и птоза, хотя иногда наблюдаются и позднее начало (вплоть до 50 лет), причем в последнем случае заболевание прогрессирует относительно медленно. Характеризуется выраженной слабостью мимических мышц (за исключением редкой формы без мимической слабости), симптомом «крыловидных» лопаток, слабостью дву- и трехглавых мышц плеча при интактных дельтовидных мышцах, степпажем. Как правило, интактными остаются экстраокулярные мышцы (за исключением одного подтипа) и мышцы языка и глотки, дыхательная мускулатура [4].

У некоторых больных с МДЛД возникает слабость мышц тазового пояса (около 20 % больных вынуждены пользоваться инвалидным креслом) также отмечается снижение слуха, кардиомиопатию или нарушения сердечного ритма. Мышечные атрофии часто бывают асимметричными.

Одним из видов диагностики являются оценочные тесты для определения уровня психомоторного развития детей – шкалы Бэйли и Гриффитс, они позволяют выявить психомоторную задержку на ранней стадии МДД.

Классическим звеном малоинвазивной диагностики остаются изменения в биохимических показателях крови (высокий уровень внутриклеточных ферментов – креатинфосфокиназы (КФК) и сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ). Не стоит упускать из виду, что не все случаи миодистрофий демонстрируют высокий уровень КФК. Биопсия мышц является одним из основных способов, позволяющим более точно определить патологический процесс в мышцах. Метод иммуногистохимии позволяет с помощью множе-

ства специфических флуоресцентных антител к мышечным белкам (дистрофин, саркогликаны, миозин, актин, дисферлин, мерозин, коллагены, кальпаин, кавеолин, главного комплекса гистосовместимости-I) и некоторых других, помочь в постановке диагноза, однако данный метод не всегда полностью помогает в верификации диагноза [9].

Дополнением к иммуногистохимическому окрашиванию мышечного биоптата является метод вестерн-блоттинга (ВБ), который обладает более высокой чувствительностью и специфичностью к мышечным белкам. Этим методом можно обнаружить не только наличие или отсутствие белка, но и определить его количество. Он имеет большое значение не только для диагностики, но и для сравнения образцов в клинических исследованиях до и после лечения. Молекулярно-генетические методы исследования вышли на первый план, так как позволяют определить конкретный генетический дефект [9].

Современный системный подход к диагностике включает в себя комплексную оценку клинической картины, данных лабораторных (биохимического анализа крови) и инструментальных методов электромиография (ЭМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) исследования мышц, волновая эластография, генетического тестирования, а также морфологическое и гистохимическое исследование мышц.

В основе ЭМГ пораженной группы мышц лежит способность мышечной ткани создавать электрическую активность при каждом сокращении, что дает возможность отличить денервационную атрофию от миопатии [7].

УЗИ в миологии позволяет с высокой степенью достоверности визуализировать мышцы и говорить об особенностях их строения. Мышечная патология при ПМД проявляется изменением текстуры мышцы, повышением акустической плотности, резким уменьшением кровотока и крайне незначительным приростом кровотока в мышце при нагрузке [2].

МРТ мышц предоставляет возможность выявить дегенеративные изменения, жировую инфильтрацию, наличие отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры при ПМД. Эта методика также достаточно четко позволяет разграничить анатомические структуры исследуемой области (можно выделить отдельные мышцы, сосудисто-нервные пучки, подкожно-жировую клетчатку, фасции, кости). МРТ мышц бедра и голени высокоинформативны для больных с нервно-мышечной патологией и может применяться не только с диагностической целью, но и для оценки степени дегенерации мышечной ткани в динамике [3].

Волновая эластография (ВЭ) представляет собой ультразвуковую технику визуализации, которая определяет деформацию и сжимаемость ткани при наружном применении силы, что позволяет количественно оценить жёсткость ткани.

ВЭ широко используется в диагностике новообразований расположенных в щитовидной железе, лимфатических узлах, органах мочеполовой системы, молочных железах, подкожно-жировой клетчатке, печени и других органах. Помимо диагностики опухолей эластография применяется для выявления и определения степени выраженности фиброза. Исследователи пришли к выводу, что это более выгодный метод по сравнению с МРТ мышц за счёт большей чувствительности и возможности мониторинга мышечных изменений даже в раннем возрасте [22]. МРТ мышц является дорогим и технически более сложным в исследовании детей младшего возраста (применение наркоза для обследования ребенка), поэтому метод волновой эластографии является более безопасным и технически легче при использовании в педиатрической практике.

В настоящее время разрешена пренатальная диагностика МДД наиболее часто используют секвенирование Сэнгера и анализ микросателлитных маркёров дезоксирибонуклеиновой кислоты (STR-анализ).

Без лечения пациенты перестают ходить в возрасте около 12 лет, возникают ортопедические, дыхательные, сердечные нарушения, и без вмешательств, направленных на поддержание дыхательных функций, смерть пациентов наступает в возрасте около 19 лет. На сегодняшний день при своевременном лечении и уходе продолжительность жизни пациентов с МД составляет около 30–40 лет.

Радикального лечения ПМД не существует. Целью лечения ПМД является поддержание мышечной силы, предупреждение развития контрактур и деформаций суставов. Немедикаментозное лечение заключается в щадящем массаже, физиотерапевтических методах и лечебной физкультуре. Чрезмерная и недостаточная физическая нагрузка при ПМД приводит к нарастанию мышечной слабости, однако, ЛФК позволяет поддерживать мышечный тонус и препятствует развитию контрактур.

Ранее при медикаментозном лечении ПМД использовали глюкокортикоиды (преднизолон, дефлазокорт) и метаболические препараты. Наиболее перспективные современные мировые тенденции патогенетической терапии МДД включают в себя несколько направлений [15, 17, 19]: применение препарата аталурен, способного работать на уровне сплайсинга пре-мРНК и позволяющего «прочитывать сквозь» точечные нонсенс-мутации в гене *DMD*; применение антисмысловых олигонуклеотидов, работающих по технологии экзон-скиппинга, при этом используются в препаратах голодирсен (*golodirsen*, *yoondys 53*) и вилтоларсен (*viltolarsen*, *viltepsa*) [8]. Оба препарата зарегистрированы в США в 2019 и 2020 гг., вилтоларсен зарегистрирован в 2020 году еще в Японии; редактирование генома и гена *DMD*, по технологии CRISPR/Cas9; генная терапия, основанная на внедрении в геном адеиноассоциированного вируса (AVV) ДНК микро-

дистрофина и использование вирусного вектора как доставщика в клетку; усиление активности работы гена утrophина (белка, выполняющего роль дистрофина в эмбриональном периоде); увеличение мышечной массы и силы за счет применения ингибиторов миостатина); применение препаратов противодействующих возникновению и прогрессированию фиброза (например гивиностата); воздействие на хрупкость клеточных мембран миоцитов – разработка новых глюкокортикоидных стероидных препаратов, которые были бы эффективнее, чем применяемый сейчас преднизолон и дефлазакорт (например, вамопролон).

В стадии исследования находится неспецифическая терапия ПМД [16]: инактивация миостатина с помощью антител; клеточная терапия: трансплантация мышечных сателлитных клеток – естественного источника клеток для регенерации мышц [11,14]; ноотроп с антиоксидантным действием (идебенон) [6, 12]. Препараты с идебеноном зарегистрированы в России (целестаб, нейромети др.).

Разработан новейший способ лечения МДД, где начали использовать вставку нового экзона (или замену экзона, в котором произошла мутация) с целью восстановления экспрессии гена дистрофина. Это антисмысловой (антисенс) олигорибонуклеотид, получивший в США название морфолино. Клинические испытания проводили на женщинах, носителях мутантного гена (Дюшенна), а также на больных МДД мальчиках. У 13 % больных МДД выполнили замену 51-го экзона. Исследователи из всех стран полагают, что восстановление рамки считывания дисферлина улучшает силу мышц и двигательную активность больного МДД и делает его сравнимым по тем показателям с больным МДБ. Проводятся также клинические испытания на больных с заменой экзона 44, 55 и 51 [5].

Европейская комиссия с августа 2014 года на территории Евросоюза одобрила к применению лекарственное средство Ataluren для лечения пациентов с мышечными дистрофиями, имеющих нонсенс-мутацию (около 11 %) [10]. В 2014 году было завершено исследование, доказывающее эффективность Ataluren для пациентов в дозе 40 мг/кг/сут. При выполнении теста 6-минутной ходьбы пациенты, получающие Ataluren в течение 48 недель, по сравнению с группой плацебо проходили на 31,3 м больше. В 2017 году было

завершено еще одно мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 230 пациентов, которое также доказало эффективность Ataluren у пациентов с нонсенс-мутацией [20].

С сентября 2016 года FDA одобрило еще одно лекарственное средство – Eteplirsen для пациентов с пропуском экзона 51 (около 13 % пациентов). В 2016 году было завершено 3-летнее исследование, согласно которому в группе пациентов, принимающих Eteplirsen, отмечено более медленное прогрессирование заболевания, а также лучшие показатели в тесте 6-минутной ходьбы (на 151 м больше), чем в группе плацебо [21].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Amondys 45 (казимерсен) компании Sarepta Therapeutics Inc. для лечения МДД у пациентов с подтвержденной мутацией гена DMD, характеризующейся пропуском экзона 45. Около 8 % пациентов с МДД имеют мутацию этого типа [24].

На основании доказательств увеличения выработки дистрофина – белка, который помогает сохранить неповрежденными мышечные клетки, – в скелетных мышцах, наблюдаемой у пациентов, получавших терапию. Казимерсен – это третий м-РНК препарат компании Sarepta для лечения МДД с пропуском экзона, одобренный в США.

Однако пользы всех трех целевых препаратов компании Sarepta для лечения МДД (Exondys 51 (этеплирсен), Vyondys 53 (голодирсен) и Amondys 45 (казимерсен)) слабые и базируются на достижении суррогатных конечных точек, что позволяет только предположить возможную клиническую пользу. Препарат получил ускоренное одобрение, а окончание клинических исследований ожидают в 2024 году [24].

**Заключение.** Современная медицина с каждым годом делает большие шаги в решении трудных клинических случаев. В основе диагностики миодистрофий лежит системный подход, который позволяет с большей процентной вероятности правильно поставить диагноз. Назначение патогенетической терапии на ранних этапах проявления ПМД, дает возможность снизить прогресс заболевания и облегчить жизнь пациенту.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Аганов А.В. Введение в магнитно-резонансную томографию: учеб. пособие. Казанский федеральный ун-т. Казань; 2014.
2. Болвиг Л., Фредберг У., Размуссен О.Ш. Учебник ультразвуковых исследований костно-мышечной системы. М.: Издательский дом Видар М; 2020.
3. Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Современные возможности диагностики и лечения

мышечной дистрофии Дюшенна. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):530–537.

4. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАРМедиа; 2018.
5. Заваденко Н.Н., Влодавец Д.В. Современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(1):64-72. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72>

6. Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 3. Мышечные дистрофии: патогенез, диагностика и лечение. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):5–11.  
<https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-2-5-11>
7. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. М.: Медика; 2010.
8. Китаева В.Е., Котов А.С., Бунак М.С. Прогрессирующие мышечные дистрофии. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):43–57.
9. Черданцева Т.М., Баковецкая О.В., Никифоров А.А., Некрасова М.С. Морфологические и лабораторно-генетические исследования мышечных дистрофий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(3):481–491.  
<https://doi.org/10.23888/HMJ202193481-491>
10. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurology*. 2018;17(3):251–267.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30125-X)
11. Blau HM. Cell therapies for muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1403–1405.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMcibr0805708>
12. Buysse GM, Voit T, Schara U, Straathof CSM, D'Angelo MG, et al. DELOS Study Group. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1748–1757.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60025-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60025-3)
13. Campbell C, McMillan HJ, Mah JK, Tarnopolsky M, Selby K, et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve*. 2017;55(4):458–464.  
<https://doi.org/10.1002/mus.25268>
14. Cerletti M, Jurga S, Witczak CA, Hirshman MF, Shadrach JL, et al. Highly efficient, functional engraftment of skeletal muscle stem cells in dystrophic muscles. *Cell*. 2008;134(1):37–47.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.049>
15. Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Ther.* 2017;25(5):1125–1131.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.02.019>
16. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [updated 2018 Apr 26]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301298.
17. Davies KE, Chamberlain JS. Surrogate gene therapy for muscular dystrophy. *Nat. Med.* 2019;25(10):1473–1474.
18. Gaina G, Ionica E, Manole E, Elena Ionica. Clinical and Molecular Diagnosis in Muscular Dystrophies. In: Sakuma K., editor. *Muscular Dystrophies*. IntechOpen; 2019.  
<https://doi.org/10.5772/intechopen.85339>
19. Guiraud S, Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;34:36–48.  
<https://doi.org/http://doi.org/10.1016/j.coph.2017.04.002>
20. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1489–1498.
21. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of neurology*. 2016;79:257–271.
22. Pichiecchio A, Alessandrino F, Bortolotto C, et al. Muscle ultrasound elastography and MRI in preschool children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc. Dis.* 2018;28:476–483.  
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.02.007>
23. Tomar S, Moorthy V, Sethi R, Josiah Chai, Poh Sim Low, et al. Mutational spectrum of dystrophinopathies in Singapore: Insights for genetic diagnosis and precision therapy. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2019;181(2):230–244.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31704>

#### Сведения об авторах

Сердюкова Дарья Андреевна, ординатор кафедры педиатрии №2 ГОУ ВПО ДОННМУ им. М.Горького; e-mail: daaria.serd@yandex.ru

Коценко Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, учебный доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького; e-mail: yuliya\_neur@mail.ru

## РЕДКОЕ НЕТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ С СИНДРОМОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС

А. А. Момотова, А. М. Марченко, О. А. Минаева, Е. В. Колесникова

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

## RARE NON-TYPICAL COURSE OF NEUROBLASTOMA WITH OPSOKLONUS-MYOCLOONUS SYNDROME

Momotova A. A., Marchenko A. M., Minaeva O. A., Kolesnikova E. V.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Синдром опсоклонус-миоклонус – редкое, но разрушительное неврологическое заболевание, характеризующееся опсоклонусом, миоклонусом и атаксией. Большинство пациентов страдают от стойких нарушений когнитивных функций, неврологии и поведения. Развитию данного синдрома способствуют злокачественные опухоли, инфекционные заболевания и вакцинации. Чаще всего данный синдром ассоциируется с нейробластомой. В статье представлен клинический случай особенного течения нейробластомы с этим редким неврологическим синдромом.

*Ключевые слова:* опсоклонус-миоклонус, нейробластома, N-MYC – амплификация, аутоиммунный процесс.

Opsoclonus-myoclonus syndrome is a rare but devastating neurological disease characterized by opsoclonus, myoclonus and ataxia. Most patients suffer from persistent cognitive, neurological, and behavioral disorders. Malignant tumors, infectious diseases and vaccinations contribute to the development of this syndrome. Most often, this syndrome is associated with neuroblastoma. The article presents the clinical case of special neuroblastoma course with rare neurological syndrome.

*Keywords:* opsoclonus-myoclonus, neuroblastoma, N-MYC amplification, autoimmune process.

**Для цитирования:** Момотова А. А., Марченко А. М., Минаева О. А., Колесникова Е. В. РЕДКОЕ НЕТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ С СИНДРОМОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):31-34.

**С**индром опсоклонус–миоклонус (ОМС) является редким, в большинстве случаев паранеопластическим неврологическим синдромом, при котором преимущественно поражается мозжечок и его связи вследствие аутоиммунного процесса. Заболевание не смотря на редкость возникновения встречается значительно чаще у детей [5].

Из-за редкости возникновения синдрома точных данных о его распространенности в России нет. Опубликованы единичные работы, посвященные особенностям клинического течения, вопросам этиологии и патогенеза данного заболевания. Распространенность опсоклонус-миоклонус синдрома в США составляет 1 случай на 10 миллионов человек в год [8].

Опсоклонус-миоклонус синдром представлен 3 основными симптомами:

- опсоклонус – совместные быстрые, наиболее выраженные в начале фиксации взгляда, не-

регулярные и неравномерные по амплитуде движения глазных яблок, обычно в горизонтальной плоскости;

- миоклонус – подергивания неэпилептического характера, которые захватывают туловище, конечности и лицо;

- атаксия – нарушение согласованности движений различных мышц [3].

В раннем детском возрасте мозжечок выступает не только в качестве контроля исполнения движения. В процессе закладки интеллектуального развития и формирования речи именно мозжечок играет большую роль. Диссинергия связей на уровне «мозжечок–мозг» вызывает эмоциональные нарушения и расстройства поведения. Имеется множества исследований, доказывающих формирование стойкого нарушения речи, нарушение коммуникации с формированием синдрома гиперактивности и дефицита внимания при диссинергия связей [1].

Одним из критериев постановки диагноза опсоклонус-миоклонус является наличие нейрогенной опухоли. В детском возрасте в качестве опухоли чаще всего выступает нейробластома [10].

В настоящее время нейробластома является самой частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью детей, на ее долю приходится примерно 40 % онкопатологии этой возрастной группы. Нейробластома находится на высоком месте в структуре смертности населения детского возраста в развитых странах, при этом смертность доходит до 15 %. По частоте встречаемости располагается на 3-м месте после лейкоза и опухолей центральной нервной системы [4].

Нейробластома – это злокачественная опухоль, которая развивается из клеток предшественников симпатической нервной системы. Особенность опухоли заключается в том, что она способна к спонтанной регрессии и к дифференцировке.

Нейробластома очень часто сопровождается развитием ОМС, почти в 50 % случаев. В основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь паранеопластическими антигенами, сходны по своей антигенной структуре с тканью центральной нервной системы, в основном с клетками мозжечка. Мишенью аутоиммунных реакций оказываются гранулярные нейроны ядер шатра в полушариях мозжечка, и аксоны, связывающие их со стволем мозга. Нейробластома с сочетанием с ОМС имеет благоприятные характеристики опухоли и благоприятный прогноз [7].

Необходимо отметить, что причины, объясняющие благоприятное течение нейробластом у пациентов с ОМС, до конца не ясны. Одним из объяснений может являться сочетание благоприятных прогностических характеристик опухоли, включая благоприятные гистологические варианты и отсутствие амплификации гена MYCN. Однако высказывается гипотеза, согласно которой развитие ОМС возможно только у пациентов с определенными видами нейрогенных опухолей, обладающих высокой иммуногенностью, против которых развивается выраженный противоопухолевый ответ со стороны иммунной системы, одним из

проявлений которого является развитие аутоиммунных нарушений, лежащих в основе ОМС. Данная гипотеза может объяснить сравнительно небольшие размеры опухоли у пациентов с ОМС и редкость метастазирования при наличии неврологической симптоматики [9, 11].

Но в отличие от исхода нейробластом, ассоциированной с ОМС, исход самого паранеопластического синдрома неблагоприятный. От 70 до 90 % детей имеют стойкую инвалидность, главным образом за счет когнитивных нарушений, атаксии, расстройств поведения и нарушений экспрессивной и рецептивной речи, тремора [10].

Цитогенетическое исследование необходимо проводить всем пациентам с верифицированной нейрогенной опухолью, сочетающейся с ОМС, поскольку наличие ОМС не исключает возможности выявления неблагоприятных цитогенетических маркеров, имеющих важное значение для определения тактики противоопухолевой терапии и прогноза заболевания [6].

Нейробластома обладает уникальной молекулярно-генетической характеристикой. Проявляется в амплификации онкогена (в виде дополнительного генетического материала в форме двойной минуты или запятой, или гомогенно окрашенных областей) и потеря гетерозиготности в виде делеции 1p (короткого плеча 1-ой хромосомы). Эти изменения коррелируют с плохим прогнозом и с прогрессированием заболевания. Всё это определяет уникальное биологическое поведение, проявляющееся в резком различии в выживаемости разных групп больных. Известный американский исследователь объединил эти характеристики нейробластомы, а также еще некоторые особенности в единую таблицу, разбив больных на клинические подгруппы (рис.) [4].

### Биологические/клинические типы нейробластомы

Признак	Тип 1	Тип 2A	Тип 2B
MYCN	Нет амплификации	Нет амплификации	Амплифицирован
Плоидность ДНК	Гиперплоидный или около триплоидный	Около диплоидный или около тетраплоидный	Около диплоидный или около тетраплоидный
17q gain	Редко	Часто	Часто
11q, 14q LOH	Редко	Часто	Редко
1p LOH	Редко	Редко	Часто
Экспрессия <i>TrkA</i>	Высокая	Низкая или отсутствует	Низкая или отсутствует
Экспрессия <i>TrkB</i>	Truncated	Низкая или отсутствует	Высокая (full length)
Экспрессия <i>TrkC</i>	Высокая	Низкая или отсутствует	Низкая или отсутствует
Возраст	Обычно < 1 года	Обычно > 1 года	Обычно 1-5 лет
Стадия по INSS	1, 2, 4S	Обычно 2, 3	Обычно 2, 3
5-летняя выживаемость	95%	40-50%	25%

Brodeur G.M., Nat Rev Cancer, 2003

Рис. Биологические/клинические типы нейробластомы.

Для успешного лечения ОМС необходимо обязательное удаление опухоли, однако в большинстве случаев одной операции оказывается недостаточно. В качестве комбинированной терапии применяют адренкортикотропный гормон или его синтетический аналог синактен-депо, кортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат), внутривенные иммуноглобулины [2].

Учитывая редкость данной патологии, представляется интересным привести клинического случая пациентки, которую мы наблюдали.

*Больной Х., 2018 года рождения, у которой присутствуют жалобы на беспокойство, агрессивность, перевозбуждение, не ходит, миоклония головы, хаотичное движение глаз.*

*Анамнез заболевания: в ноябре 2020 года заболела острым отитом. В ОАК было выявлено снижение гемоглобина до 66 г/л, ребенок осмотрен гематологом ДККБ, выявлена опухоль левой половины живота, в экстренном порядке госпитализирована в отделение гематологии и детской онкологии. Во время нахождения в стационаре появилось образование в области лба, которое увеличилось в размере. Для дальнейшего обследования и лечения направлена в НМИЦ детской онкологии и гематологии Н.Н. Блохина. Проведено комплексное обследование, на основании которого выставлен диагноз: нейробластома левого надпочечника. Метастазы в шейные, подмышечные, паховые, забрюшинные, надключичные лимфоузлы, кости, костный мозг, экстракраниальный рост в лобной области, по плевре. N-МНС-амплификация. Стадия 4. Высокая группа риска. По месту жительства и в НМИЦ онкологии им. Н.М. Блохина получила 6 курсов ПХТ протоколу NB – 2004. 9.04.2021 года проведена лапаротомия, адреналэктомия слева.*

*В сентябре 2021 года находилась в психоневрологическом отделении по поводу развившегося синдрома опсоклонус-миоклонус на фоне злокачественного новообразования, судорожный синдром. Получала: ацетазоламид, аспаркам, тералиджен, депакрин, неуплепил, ворицанозол, бисептол, нормазе, дексаметазон.*

*Согласно рекомендациям ФГБУ «НМИЦ» онкологии им. Н.Н. Блохина проведена пульс-терапии дексаметазоном в дозе 20 мг/м<sup>2</sup>.*

*Ребенок с 21.12.2021г поступил в ГБУЗ СК СС Дом ребенка, так как мать лишили родительских прав. Ранее находилась на стационарном лечении в ГБУЗ СК ШРБ с 13.12.2021г-20.12.2021 г по поводу синдрома опсоклонус-миоклонус, где принимала Депакрин. С 21.12.2021 г ухудшение состояния, у ребенка несколько раз рвота, не ест, препараты не пьет, зарегистрировано дрожание конечностей до 5 минут без нарушения сознания.*

*Из анамнеза известно, что ребенок от 3 беременности, протекавшей с угрозой прерывания беременности. Роды преждевременные, в 34 недели, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов, на ИВЛ с 2-х суток. Закричал сразу. Вес при рождении*

*2730 г, рост 48 см. Вскармливание искусственное. Аллергологический анамнез: аллергия на реополиглокин и эссенциале. Наследственный анамнез – благополучный.*

*Неврологический статус: в сознании, на осмотр реагирует негативно, эпизоды психомоторного возбуждения. Взгляд фиксирует, кратковременный фокус внимания, быстрое непроизвольное движение глазных яблок, хаотичное. Постоянное подергивания глаз, век, усиливающиеся при плаче, возбуждении. Реакция на свет прямая и содружественная – живая. Точки выхода тройничного нерва безболезненные. Болевая и тактильная чувствительность на лице по зонам трех ветвей и по сегментарным зонам Зельдера – не нарушена. Нистагм – присутствует. Язык по средней линии. Асимметрия нижней трети лица за счет ВПР. Дисфагия – кормится через НГЗ. Положение- активное, поза физиологическая, трофика мышц не нарушена. Мышечный тонус в руках и ногах: умеренная гипотония. Физиологические рефлексы с рук и ног – D=S. Стопные патологические рефлексы отрицательные.*

*ЭЭГ: общемозговые изменения выраженные. Угнетение корковой активности.*

*Офтальмолог: начальный застой ДЗН обоих глаз.*

*Диагноз: Основной: Описоклонус-миоклонус синдром на фоне злокачественного образования. КТ- признаки начальной дилатации желудочковой системы. Синдром гипервозбудимости. Судорожный синдром в анамнезе.*

*Сопутствующий: Нейробластома левого надпочечника. Метастазы в шейные, подмышечные, паховые, забрюшинные, надключичные лимфоузлы, кости, костный мозг, экстракраниальный рост в лобной области, по плевре. N-МНС-амплификация. Стадия 4. Высокая группа риска. Состояние после лечения (6 курсов ПХТ), оперативное лечение от 9.04.2021. Врожденная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка, мягкого и твердого неба. Кардиомиопатия со снижением фракции выброса. Синдром брадикардии, удлинённого QT. ООО 2,2 мм. Начальный застой диска зрительного нерва. Реконвалесцент по новой короновирусной инфекции. Правосторонняя среднедолевая пневмония. ДНО. Прогрессия заболевания 24.12.21 г с появлением протяженного образования заднего средостения грудной полости, забрюшинного пространства, брюшной полости, полости малого таза с прорастанием области ворот левой почки, аорты, и ее ветвей, подвздошной артерии и вен больше слева, с поражением костного мозга. Поражением скуловой дуги, лобно-теменной области.*

**Результаты и обсуждения.** По данным изученной литературы ОМС ассоциированной с нейробластомой имеет обычно благоприятное течение с небольшими размерами опухоли и с редкостью метастазирования.

Изучив выше изложенный клинический случай, можно сказать, что данная нейробластома

надпочечника протекающая с синдромом опсоклонус-миоклонус имеет неблагоприятное течение, в первую очередь на это указывают обширные метастазы у ребенка.

Течение заболевания у данного ребенка можно объяснить наличием N-МУС – амплификации. Это обстоятельство способствует неблагоприятному развитию нейробластомы, частым рецидивам ОМС и определяет тяжесть течения самого синдрома.

**Выводы.** В результате проведенной работы можно сделать вывод о том, что данный клинический случай представляет большой научный и

клинический интерес. Связано это с имеющимися лишь единичными случаями N-МУС – позитивной нейробластомы в сочетании с опсоклонус-миоклонус синдромом, все эти пациенты как правило имеют неблагоприятный прогноз.

Несмотря на редкость такого проявления нейробластомы у детей, обязательно нужно учитывать риски возникновения ОМС, а также определять наличия N-МУС – амплификации, так как эти факторы оказывают огромное влияние на прогноз и течение данного заболевания.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Бурлакова Н.С. Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;2:52–56.
2. Евтушенко С.К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения). *Международный неврологический журнал*. 2012;8:9–21.
3. Вшивков М.И., Сысоева Н.А., Калашникова Т.П., Малов А.Г. Клинический случай паранеопластического синдрома опсоклонус – миоклонус (энцефалопатии кинсбурна). *Сб. науч. тр. Актуальные проблемы современной педиатрии*. 2017;3:397-402.
4. Кулыгин Б.Б., Неелов М.А. Современные представления о нейробластоме у детей. *Научный альманах*. 2019;3:127-130.
5. Бембеева Р.Ц., Петрухин А.С., Бологое А.А., Байдун Л.В., Ильина Е.С., и др. Опсоклонус-миоклонус синдром у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;2:4–11.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Ильина Е.С., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н., и др. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус. *Онкопедиатрия*. 2016;3:228–239.
7. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014;1:62-69.
8. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А., Ежикова В.А. Синдром опсоклонуса-миоклонуса. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;3:22–26.
9. De Grandis E. Pediatric Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: early diagnosis. *In book Neuroblastoma Pediatric Cancer 1. Springer Science*. 2012;1:21–29.
10. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome. A cross-sectional study. *Front Neurol*. 2017;8:468.
11. Vincent A, Bien CG, Irani SR. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2012;10:71–72.

### Сведения об авторах

Момотова Алена Алексеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: alena\_efremova\_1995@list.ru

Марченко Анастасия Михайловна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: anastasiamarченко99@gmail.com

Минаева Ольга Александровна, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: minaevaneuro@inbox.ru

Колесникова Евгения Викторовна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

## ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Е. А. Ткаченко, А. И. Раевская, И. А. Вышлова, Р. А. Эльканов

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Ставрополь, Российская Федерация

## ASSESSMENT OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATUS OF PATIENTS UNDER THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

Tkachenko E. A., Raevskaya A. I., Vyshlova I. A., Elkanov R. A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

---

В последнее время, остро стоит вопрос о появлении и распространении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В данной статье рассматривается проблема влияния вируса на психоэмоциональное состояние человека. Целью работы является анализ уровня тревоги и депрессии у госпитализированных в стационар пациентов с COVID – 19 при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), а также Шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory).

*Ключевые слова:* тревога, депрессия, COVID-19, обсессивно-компульсивное расстройство, психическое здоровье.

Recently, the issue of the emergence and spread of a new coronavirus infection (COVID-19) has become acute. This article discusses the problem of the virus influence on the psycho-emotional state of a person. The aim of this work is to analyze the level of anxiety and depression in hospitalized patients with COVID-19 using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), as well as the Beck Depression Inventory.

*Keywords:* anxiety, depression, COVID-19, obsessive-compulsive disorder, mental health.

---

**Для цитирования:** Ткаченко Е. А., Раевская А. И., Вышлова И. А., Эльканов Р. А. ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):35-38.

---

**Предварительные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 в числе прочего могут отмечаться бред, депрессия, беспокойство и бессонница [13]. Коронавирусы могут вызывать психопатологические последствия путем прямой вирусной инфекции центральной нервной системы (ЦНС) или косвенно через иммунный ответ, провоцируя нейровоспаление [7, 8, 14].**

Современное понимание воспаления в психиатрии предполагает, что вызванное инфекцией нарушение иммунной системы может способствовать развитию психопатологии, усугубляя психологический стресс, связанный с перенесением потенциально смертельного заболевания, и воспаление, связанное со стрессом [10]. Взаимодействие между врожденной и адаптивной иммунной системами и нейротрансмиттерами – один из механизмов, лежащих в основе расстройств настроения, психозов

и тревожных расстройств [11]. В дополнение к иммунологическим механизмам страх перед болезнью, неопределенность будущего, стигматизация, травматические воспоминания о тяжелой болезни и социальная изоляция, испытываемые пациентами во время COVID-19, являются значительными психологическими стрессорами, которые могут взаимодействовать при определении психопатологического исхода [6].

Нами были рассмотрены исследования, которые определяли влияние перенесенной инфекции на психическое здоровье. Так в работе Steven J Lamontage (2021 г.) проанализированы и проведены сравнения результатов психологического тестирования взрослых мужчин и женщин (средний возраст 30 лет) без эмоциональных и когнитивных нарушений до пандемии COVID-19 и после перенесенной инфекции. Выявлено, что по сравнению с контрольной группой, уровень депрессии и ангедонии были значительно выше в группе пациентов, пере-

несших COVID-19. В исследовании Latronico N. и др. (2020 г.) были обследованы 114 пациентов, перенесших острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), связанный с COVID-19. Состояние больных было оценено через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из отделения интенсивной терапии с оценкой физических, психических и когнитивных нарушений. Отмечено, что когнитивные нарушения со временем уменьшались, тогда как для симптомов депрессии, тревоги и посттравматического стрессового расстройства такой динамики отмечено не было.

Учитывая имеющиеся исследования и данные о вспышках инфекций, с которыми приходилось сталкиваться человечеству, мы предполагаем, что у больных новой коронавирусной инфекцией будет высокая распространенность патологических психических состояний, включая частое переменное настроение, тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию, спутанность сознания и бессонницу.

Цель работы – оценить распространенность и выраженность уровня тревоги и депрессии у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар.

**Материалы и методы.** Работа проводилась на базе отделения для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией, не нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких. В исследование было включено 50 пациентов, с положительным результатом ПЦР на коронавирус SARS-CoV-2, без признаков депрессии и тревоги до настоящего заболевания. Из них с легкой степенью тяжести заболевания – 30 человек (60 %), средней степенью тяжестью заболевания – 20 человек (40 %). Средний возраст исследуемых составил  $46,6 \pm 4,5$  лет. Мужчин – 18 человек (36 %), женщин – 32 (64 %).

Нами была разработана анкета, разделенная на два раздела. Первый раздел включал 14 вопросов из Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Данный опросник измеряет состояние депрессии и тревоги по двум шкалам в каждой из которых по 7 пунктов с четырьмя возможными вариантами ответа. Второй раздел состоял из тест-опросника по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory), включающий в себя 21 вопрос – утверждение наиболее часто встречаемых симптомов и жалоб. Каждый пункт состоит из 4 – 5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Оценка каждого теста рассчитывалась путем суммирования баллов за каждый ответ и оценивалась в соответствии со стандартизированными показателями.

**Результаты и обсуждение.** Результаты тестирования пациентов по шкале HADS представ-

лены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

Психометрические показатели	п, чел	%
<b>Часть I (Оценка уровня тревоги)</b>		
Нормальные значения тревоги, 0 – 7 баллов	15	30
Субклинически выраженная тревога, 8 – 10 баллов	15	30
Клинически выраженная тревога, более 11 баллов	20	40
<b>Всего с повышенной тревожностью</b>	<b>35</b>	<b>70</b>
<b>Часть II (Оценка уровня депрессии)</b>		
Нормальные значения депрессии, 0 – 7 баллов	25	50
Субклинически выраженная депрессия, 8 – 10 баллов	5	10
Клинически выраженная депрессия, более 11 баллов	20	40
<b>Всего с депрессией</b>	<b>25</b>	<b>50</b>

По полученным данным тревожные состояния сопровождают 35 человек из 50 опрошенных, что составляет 70 % больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией. Показатель депрессивных состояний выглядит иначе: субклинически и клинически выраженные проявления отмечены у 25 человек (50 %). Показатели депрессии по шкале HADS были сопоставимы с опросником Бека. Результаты тестирования пациентов по шкале Бека представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Показатели по Шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory)**

Психометрические показатели	п, чел	%
Отсутствие депрессивных симптомов	25	50
Легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика	10	20
Умеренная депрессия, критический уровень	5	10
Явно выраженная депрессивная симптоматика	10	20

У 25 больных (50 %) с COVID-19 полностью отсутствует симптоматика депрессивных расстройств. На лёгкую и умеренную степень депрессии приходится 15 человек (60%). Явно выраженная депрессивная симптоматика выявлена у 10 (40 %) госпитализированных в стационар больных.

В условиях возникшей пандемии почти каждый человек подвергается психологическим стрессовым состояниям. Например, психологическое воздействие нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания на человека,

социальная изоляция, опасения по поводу заражения других, введение мер самоизоляции, самозащиты.

Если говорить об условиях ковидных госпиталей/стационаров, то ношение средств индивидуальной защиты (СИЗ) медицинским персоналом, неполноценный контакт пациента с врачом, ограничение передвижения по больнице также нашло отражение на психическом состоянии больных.

Наше исследование показывает, что тревога, депрессия и стресс – эмоциональные состояния, легко выявляемые в условия пандемии COVID-19. Они встречаются больше, чем у половины госпитализированных больных в разной степени тяжести и требуют комплексной терапии.

Данные обстоятельства диктуют необходимость считать аффективные расстройства фак-

тором, негативно влияющим на качество жизни пациентов в условиях пандемии COVID-19 с разработкой комплексных мер по их диагностики, лечению и профилактике.

**Выводы.** Результаты обследования 50 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированные в стационар с новой коронавирусной инфекцией, показали высокую частоту аффективных нарушений в условиях ковидных госпиталей. Учитывая высокий показатель тревожных расстройств очевидна необходимость оценки психопатологии на до- и госпитальном этапах, с целью улучшения прогнозов выздоровления, улучшения ответа на терапию при COVID-19, снижения смертности, а также улучшения качества жизни больных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Белкина ИН, Теплова СН. Показатели тревоги и депрессии у молодых пациентов с сезонным аллергическим ринитом. *Российский аллергологический журнал*. 2008;5:25-28.
2. Евсина ОВ, Якушин СС, Зайцева НВ, Токарева ЛГ. Оценка психоэмоционального статуса пациентов с фибрилляцией предсердий: распространенность депрессии и тревоги, качество жизни. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2007;3-4:90-91.
3. Успенский ЮП, Горбачева ИА, Барышникова НВ, Акаева СВ, Гнутов АА. Оценка уровня тревоги и депрессии у больных с диспепсией по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии. *University Therapeutic Journal*. 2019;1(1):30-37.
4. Роджерс ДжП, Чесни Э, Оливер Д, и др. Психиатрические и нейропсихиатрические проявления, связанные с тяжелыми коронавирусными инфекциями: систематический обзор и мета-анализ в сравнении с пандемией COVID-19. *Ланцет, психиатрия*. 2020;7(7):611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
5. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021;74(1):168-184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
6. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912-920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
7. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1):477-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
8. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
9. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
10. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
11. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10:43. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-43>
12. Pérez-Cano HJ, Moreno-Murguía MB, Morales-López O, Crow-Buchanan O, English JA, et al. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir Cir*. 2020;88(5):562-568. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000561>
13. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
14. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

### Сведения об авторах

Ткаченко Евгений Алексеевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Evgenu.Tkachenko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4098-3887>

Раевская Анастасия Игоревна, клинический ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: nastya\_raevskaya96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Вышлова Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: irisha2801@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Эльканов Руслан Артурович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Elkanov-ruslan2@list.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК: 616.832-002.1-031.13-036.1

## ЛЕВАМИЗОЛ КАК ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА (ОРЭМ) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Д. М. Аверченков<sup>1</sup>, А. В. Волик<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва, Россия, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

## LEVAMIZOLE IS A COMMON CAUSE OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS (ADEM) IN RUSSIAN POPULATION

Averchenkov D. M.<sup>1</sup>, Volik A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Цель исследования – изучить основные причины развития заболевания у пациентов с диагнозом «ОРЭМ» в Южном административном округе (ЮАО), Юго-западном административном Округе (ЮЗАО) города Москва и Новой Москве. В ходе исследования было выявлено 42 пациента с диагнозом «ОРЭМ», 31 из которых употреблял левамизол в период от 1 до 3 месяцев до дебюта заболевания (74 % пациентов), 1 – альбендазол, 1 – вакцинирован от кори, и только у 9 пациентов генез ОРЭМ не был установлен. Таким образом, преобладающей причиной развития ОРЭМ было употребление левамизола (ТН «Декарис»).

*Ключевые слова:* лейкоэнцефалопатия, левамизол, острый рассеянный энцефаломиелит, демиелинизация

The purpose of the study is to find out the main causes of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in the Southern Administrative District (SAD), the South-Western Administrative District (SWAD) of Moscow and New Moscow. During the study, 42 cases of ADEM were revealed. 31 out of 42 patients had a history of levamisole intake within 1-3 months before the onset of the disease (74 % of patients), 1 patient had a history of albendazole intake, 1 patient had been vaccinated against measles and in 9 causes the cause of ADEM was not established. Thus, the main cause of AREM was levamisole intake (Decaris®).

*Keywords:* leukoencephalopathy, levamisole, acute disseminated encephalomyelitis, demyelination

**Для цитирования:** Аверченков Д. М., Волик А. В. ЛЕВАМИЗОЛ – ЧАСТАЯ ПРИЧИНА ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА (ОРЭМ) В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):38-42.

**О**стрый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это воспалительное демиелинизирующее чаще однофазное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), развитие которого связано с воздействием внешних факторов и нарушением работы иммунной системы. На сегодняшний день известны случаи развития ОРЭМ у пациентов, которые незадолго до дебюта заболевания

перенесли вакцинацию [6], бактериальную или вирусную инфекцию, в том числе COVID-19 [29]. Также ОРЭМ-подобное состояние может развиваться в связи с употреблением иммуностимулирующих препаратов, например, левамизола [1]. Описаны единичные случаи развития ОРЭМ после трансплантации костного мозга [39] и на фоне иммуносупрессии после трансплантации внутренних

**органов [13, 18]. Если установить провоцирующий фактор не удается, говорят об идиопатическом ОРЭМ. Известны случаи рецидивирующего мультифазного ОРЭМ (мОРЭМ), для которого характерен рецидив старой или развитие новой симптоматики с интервалом не менее 3 месяцев между первым и последующими эпизодами [28, 34].**

Левамизол – антигельминтный препарат, который благодаря своим иммуномодулирующим свойствам применялся также для лечения дерматологических патологий [31], рецидивирующих афтозных язв, [36] воспалительных заболеваний кишечника [30], ревматоидного артрита [11] и в качестве адъювантной терапии при онкологических заболеваниях.

В 2000 году в связи с тяжестью побочных эффектов левамизол был снят с рынка в США [19], где в настоящее время разрешен к применению в качестве антигельминтного препарата в ветеринарной медицине. Однако в нашей стране и на сегодняшний день разрешено использования левамизола для лечения глистных инвазий у людей, и кроме того, данный препарат часто применяется бесконтрольно без назначения врача [4], несмотря на то что Всемирная Организация Здравоохранения подобную профилактику для России не рекомендует, а спектр действия препарата ограничен тремя видами гельминтов, указанными в инструкции (человеческая аскарида, американский некатор и анкилостома двенадцатиперстная).

К тяжелым побочным эффектам левамизола относятся кожный васкулит, ANA и ANCA-положительные васкулиты мелких сосудов, лейкопения, тромбоцитопения [8], агранулоцитоз [16], а также лейкоэнцефалопатия. Последняя была впервые описана Hook et al. в 1992 году [12] у трех пациентов с аденокарциномой толстого кишечника, получавших левамизол в комбинации с 5-фторурацилом в качестве адъювантной химиотерапии. В дальнейшем было показано, что лейкоэнцефалопатия может развиваться на фоне приема одного левамизола, без сочетания с фторурацилом.

В литературе встречается несколько вариантов названия лейкоэнцефалопатии, связанной с приемом левамизола. Впервые данное заболевание было описано как «мультифокальная воспалительная лейкоэнцефалопатия» [12]. Затем в литературе появились названия «демиелинизирующая лейкоэнцефалопатия, индуцированная левамизолом» [41], «5-ФУ/левамизол-ассоциированная лейкоэнцефалопатия» [10], «мультифокальная лейкоэнцефалопатия, индуцированная левамизолом» [21]. В русскоязычной литературе чаще всего встречаются следующие формулировки: «мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия» [3]. «левамизол-индуцированный острый демиелинизирующий процесс в ЦНС» [5] и «левамизол-ассоциированная [/индуцированная] [мультифокальная] воспалительная лейкоэнцефалопатия,

ЛА[М]ВЛЭ» [1, 2]. В данном исследовании мы будем придерживаться термина «левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия» (ЛАВЛЭ), который отражает характер повреждения головного мозга и указывает на наличие связи между развитием данного состояния и употреблением левамизола без уточнения типа данной связи. ЛАВЛЭ проявляется развитием воспалительных очагов в головном мозге и тяжелыми неврологическими расстройствами. В ряде случаев данное заболевание представляет угрозу жизни больного и сопровождается нарушением когнитивных и психических функций, а также выраженным угнетением сознания.

Согласно результатам исследований Liu и соавт. частота тяжелых неврологических осложнений приема левамизола составляет от 1,3 до 5 % [20], однако точные данные о встречаемости и заболеваемости ЛАВЛЭ отсутствуют. Согласно данным литературы, ЛАВЛЭ чаще всего наблюдается у пациентов с глистной инвазией [22] или онкологическими заболеваниями, а также у людей, употребляющих кокаин, так как данное наркотическое средство нередко содержит примесь левамизола [25]. С учётом того, что в России левамизол часто применяется для профилактики глистной инвазии без рекомендаций врача, в нашей популяции частота встречаемости и течение ЛАВЛЭ могут отличаться от описанных ранее. Кроме того, ЛАВЛЭ имеет схожие клинические, лабораторные и радиологические признаки с первым эпизодом рассеянного склероза (РС), что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики между двумя этими состояниями. ЛАВЛЭ следует рассматривать как одну из нередких форм ОРЭМ, поскольку в большинстве случаев левамизол-ассоциированные поражения ЦНС имеют сходное с ОРЭМ течение [42]. Диагностика ЛАВЛЭ может быть затруднена, так как вследствие недостаточной осведомленности врачей о данном заболевании наличие в анамнезе факта приема левамизола часто не уточняется.

Целью данного исследования являлось изучение основных причин развития заболевания у пациентов с диагнозом «ОРЭМ» в Южном административном округе (ЮАО), Юго-западном административном Округе (ЮЗАО) города Москва и Новой Москве методом ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, получивших амбулаторную и стационарную медицинскую помощь на базе Межокружного отдела рассеянного склероза № 1 ГБУЗ города Москвы «ГКБ имени В.М. Буянова департамента здравоохранения города Москвы», которые являются референтным центром для пациентов с демиелинизирующими заболеваниями в данных округах.

**Материалы и методы.** В ходе исследования, задачей которого было установить наиболее частые причины ОРЭМ в условиях российской практики, был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, получивших медицинскую помощь в амбулаторных условиях

(далее – карты) в межклубном отделении РС (МОРС) №1 и медицинских карт стационарных больных (далее – карты) в 1-ом неврологическом отделении на базе ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» за 2018–2020 годы с целью выявить пациентов с диагнозом «ОРЭМ» и оценить причины развития данного состояния.

В рамках данного поиска проводилась оценка всех карт с МКБ кодами, соответствующими острой демиелинизации, а именно G04.9, G04.8, G37.5, G37.9, G36.8 и G36.9. После оценки анамнеза и МРТ-картины были проанализированы только случаи, в рамках которых пациентам был выставлен диагноз ОРЭМ и проведен анализ причины развития данной патологии.

Данный временной период для анализа был выбран в связи с особенностями формирования работы МОРС. Полученные результаты сопоставлены с мировыми данными путем анализа публикаций в медицинских базах данных PubMed и Medscape.

**Результаты и обсуждение.** В ходе ретроспективного анализа карт за 2018–2020 гг. в условиях ГБУЗ «ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ» было выявлено 42 случая ОРЭМ, из них 13 случаев на амбулаторном этапе и 29 случаев в ходе стационарного лечения.

При оценке возможной причины развития данного состояния было выявлено, что 31 из 42 пациентов употреблял левамизол в период от 1 до 3 месяцев до дебюта заболевания (74 % пациентов), 1 – альбендазол, 1 – вакцинирован от кори, и только у 9 пациентов генез ОРЭМ не был установлен (2 из этих пациентов за период наблюдения получили диагноз РС).

Таким образом, преобладающей причиной развития ОРЭМ было употребление левамизола (ТН «Декарис»).

В данном исследовании выявлена крайне высокая доля ЛАВЛЭ среди всех ОРЭМ. При сравнении с причинами развития ОРЭМ в других странах, мы столкнулись с тем, что большинство работ ограничивалось описанием единичных или серии случаев ЛАВЛЭ или анализом частоты развития ЛАВЛЭ на фоне применения препарата левамизол. В редких работах проводился сравнительный анализ с оценкой доли ЛАВЛЭ среди причин всех ОРЭМ. Так в азиатской популяции (Тайвань) на долю ЛАВЛЭ за период наблюдения в 14 лет приходится всего 16 % случаев ОРЭМ [24].

В европейских странах наиболее часто встречается ОРЭМ постинфекционной этиологии: инфекционный процесс предшествовал дебюту заболевания примерно у 2/3 детей и менее чем 1/2 взрослых [33]. Поствакцинальный ОРЭМ регистрировался менее чем 5 % всех случаев. Уровень заболеваемости для большинства вакцин составляет 0,1-0,2 на 100 000 вакцинированных людей [14]. На данный момент в литературе описано 36 случаев развития ОРЭМ после вакцинации против новой коронавирусной инфекции (SARS-COV-2). Требуется дальнейшие исследо-

вания для более точной оценки частоты встречаемости данного осложнения после введения различных антикоронавирусных вакцин [15, 17, 27, 35].

С учетом того, что МОРС №1 ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» является референсным центром для трех округов Москвы, а именно ЮАО, ЮЗАО и Новой Москвы, куда согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы направляются все пациенты с демиелинизирующей патологией ЦНС для консультации, данный результат является достаточно репрезентативным. Однако учитывая отсутствие анализа дополнительных источников и отсутствия оценки заболеваемости/встречаемости данной патологии, настоящий анализ нельзя считать эпидемиологическим [7]. Возможно, в последующих работах, которые могут быть проведены в 2022 году и позже, будет выше доля ОРЭМ, связанных с COVID-19 [23] и поствакцинальными осложнениями.

На сегодняшний день точный патогенез ОРЭМ неясен, однако к данному моменту собран большой объем материала по “молекулярному фенотипу” ОРЭМ [26]. В большинстве случаев важная роль отводится процессу “молекулярной мимикрии”, при которой триггер запускает воспалительный каскад.

Механизм развития ЛАВЛЭ обусловлен характером иммуностимулирующего действия левамизола. Суммарным эффектом влияния препарата на иммунную систему является направление его ответа по Th-1 (клеточно) – опосредованному пути за счет стимуляции синтеза дендритными клетками таких провоспалительных цитокинов как IL-12 [9], IL-18, ИФН-гамма [38]. Кроме того, помимо стимуляции выработки провоспалительных цитокинов клеточно-опосредованного пути иммунного ответа, левамизол снижает уровень сывороточного IgE [38] и ИЛ-6 [37] таким образом подавляя гуморальный иммунный. Помимо иммуномодулирующего действия левамизол нарушает функцию гематоэнцефалического барьера, ингибируя активность щелочной фосфатазы в клетках эндотелия капилляров головного мозга [24]. В ряде работ человеческий лейкоцитарный антиген В27 (HLA В27) 1 класса главного комплекса гистосовместимости человека (MHC-1) рассматривался в качестве фактора риска повышенной восприимчивости к левамизолу [32, 40].

Возможная упрощенная схема действия левамизола представлена на рисунке.



Рис. Упрощенная схема действия левамизола.

**Заключение.** Таким образом, в настоящем исследовании выявлена крайне высокая частота ЛАВЛЭ среди случаев ОРЭМ, что отличается от данных для европейских и азиатских популяций. Такое несоответствие может быть объяснено тем, что в России большое количество людей употребляют левамизол для профилактики глистной инвазии без рекомендаций врача.

Так, развитие ЛАВЛЭ как формы ОРЭМ может быть предотвращено профилактической работой с населением, направленной против бесконтрольного приема левамизола. С учетом полученных результатов ограничение свободной продажи данного препарата, как и во многих других странах [19], крайне необходимо.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Аверченков Д.М., Бейшеева Т.М., Ивакина Е.Д., Фоминых В.В., Гражданцева Л.Ю., и др. Левамизол-индуцированная воспалительная лейкоэнцефалопатия. *Ж. Неврол Психиатр Им. С. С. Корсакова*. 2019;119(12):106-114.
2. Бакулин И.С., Коржова Ю.Е., Козлова А.О., Коновалов Р.Н., Васильев А.В. и др. Клинические особенности и диагностика острого рассеянного энцефаломиелита у взрослых. *Ж. Неврол Психиатр Им. С. С. Корсакова*. 2019;119(2):36-41.
3. Белова А.Н., Соловьева В.С., Растеряева М.В., Белова Е.М. Мультифокальная воспалительная левамизол-индуцированная лейкоэнцефалопатия. *Ж. Неврол Психиатр Им. С. С. Корсакова*. 2020;120(7):89-96.
4. Михайлова С.А., Золотухина Л.А., Андреева Н.А. Анализ регионального рынка противоглистных лекарственных препаратов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2:274-278.
5. Попова Е.В., Брюхов В.В., Коновалова О.Е., Шаранова С.Н., Бойко А.Н. Левамизол-индуцированный острый демиелинизирующий процесс в ЦНС. *Материалы 3-го Всероссийского конгресса с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»*. Екатеринбург; 2018:154.
6. Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics*. 2003;21(4):194-199.
7. Brylev L, Ataulina A, Fominykh V, Parshikov V, Vorobyeva A, et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(5-6):410-415.
8. Buchanan JA, Lavona EJ. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):27-31.
9. Chen LY, Lin YL, Chiang BL. Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2008;151(1):174-181.
10. Fassas ABT, Gattani AM, Morgello S. Cerebral Demyelination with 5-Fluorouracil and Levamisole. *Cancer Invest*. 1994;12(4):379-383.
11. Halberg P, Bentzon MW, Crohn O, Gad I, Halskov O, et al. Double-blind trial of levamisole, penicillamine and azathioprine in rheumatoid arthritis. Clinical, biochemical, radiological and scintigraphic studies. *Dan Med Bull*. 1984;31(5):403-409.
12. Hook CC, Kimmel DW, Kvols LK, Scheithauer BW, Forsyth PA, et al. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy with 5-fluorouracil and levamisole. *Ann Neurol*. 1992;31(3):262-267.
13. Horowitz MB, Comey C, Hirsch W, Marion D, Griffith B, Martinez J. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) or ADEM-like inflammatory changes in a heart-lung transplant recipient: a case report. *Neuroradiology*. 1995;37(6):434-437.
14. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci*. 2008;15 (12):1315-1322.
15. Ismail II, Salama S. A systematic review of cases of CNS demyelination following COVID-19 vaccination. *J Neuroimmunol*. 2022;362:577765.
16. Jin Q, Kant S, Alhariri J, Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(6):339-344.
17. Kania K, Ambrosius W, Tokarz Kupczyk E, Kozubski W. Acute disseminated encephalomyelitis in a patient vaccinated against SARS-CoV-2. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(10):2000-2003.
18. Kim SC, Jang HJ, Han DJ. Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant Proc*. 1998;30(7):3139-3145.
19. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(6):581-586.
20. Liu HM, Hsieh WJ, Yang CC, Wu VC, Wu KD. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology*. 2006;67 (6):1065-1067.
21. Lucia P, Pocek M, Passacantando A, Sebastiani ML, Martinis C De. Multifocal leukoencephalopathy induced by levamisole. *The Lancet*. 1996;348(9039):1450.
22. Marquez J, Aguirre L, Muñoz C, Echeverri A, Restrepo M, Pinto LF. Cocaine-Levamisole-Induced Vasculitis/Vasculopathy Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(36).
23. McCuddy M, Kelkar P, Zhao Y, Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. *Neurol India*. 2020;68(5):1192-1195.
24. Meyer J, Rauh J, Galla HJ. The susceptibility of cerebral endothelial cells to astroglial induction of blood-brain barrier enzymes depends on their proliferative state. *J Neurochem*. 1991;57(6):1971-1977.

25. National Drug Threat Assessment, 2017. U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Intelligence Division: 2017.
26. Paolillo RB, Deiva K, Neuteboom R, Rostásy K, Limet M. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives. *Children (Basel)*. – 2020;7(11):210.
27. Permezel F, Borojevic B, Lau S, de Boer HH. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Forensic Sci Med Pathol*. 2021;7(11):210.
28. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9):38-45.
29. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantinopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140(1):1-6.
30. Sachar DB, Rubin KP, Gumaste V. Levamisole in Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(6):536-539.
31. Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM. Levamisole in Dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2004;15(2):97-104.
32. Schmidt KL, Mueller-Eckhardt C. Agranulocytosis, levamisole, and HLA-B27. *Lancet*. 1977;2(8028):85.
33. Scolding (Acute disseminated encephalomyelitis and other inflammatory demyelinating variants. *Handb Clin Neurol*. – 2014;122. :601-611.
34. Shah S., Shah D., Skeen M.B. Recurrent disseminated encephalomyelitis: A case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord*. – 2018;26. :86-89.
35. Shimizu M, Ogaki K, Nakamura R, Kado E, Nakajima S, et al. An 88-year-old woman with acute disseminated encephalomyelitis following messenger ribonucleic acid-based COVID-19 vaccination. *eNeurologicalSci*. 2021 Dec;25:100381.
36. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2003;32(4):206-214.
37. Sun A, Chiang CP, Chiou PS, Wang JT, Liu BY, Wu YC, et al. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1994;23(4):172-177.
38. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*. 2000;100(2):217-224.
39. Tomonari A, Tojo A, Adachi D, Iseki T, Ooi J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2003;82(1):37-40.
40. Veys EM, Mielants H, Verbruggen G. Levamisole-induced adverse reactions in HLA B27-positive rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1978;1:148.
41. Yan R, Wu Q, Ren J, Cui H, Zhai K, et al. Clinical features and magnetic resonance image analysis of 15 cases of demyelinating leukoencephalopathy induced by levamisole. *Exp Ther Med*. 2013;6(1):71-74.
42. Zheng R. Differential diagnosis of delayed encephalopathy induced by anthelmintic imidazoles. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1995;34(7):468-471.

### Сведения об авторах

Аверченков Дмитрий Михайлович, врач-невролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы;  
e-mail: dmitrii\_averchenkov@mail.ru

Волик Анастасия Владимировна, студент ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;  
e-mail: volikanastasya@yande.ru

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Е. А. Аленченко, А. В. Чумакова, В. В. Толмачева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону,  
Российская Федерация

## OPTIMIZATION OF PRIMARY PREVENTION OF CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE

Alenchenko E. A., Chumakova A. V., Tolmacheva V. V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

---

Цель исследования – оптимизация первичной профилактики кардиоэмболических ишемических инсультов. В группу анализа включены 130 (14,6 %) пациентов с клиническим диагнозом ишемический инсульт, кардиоэмболический подтип по TOAST. У 83 человек (63,8 %) не была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП) до развития ишемического инсульта (ИИ) и госпитализации в Центр неврологический, 4 пациента (3,1 %) принимали антикоагулянты (АК) (по причине протезирования клапана или имплантации ЭКС). Также у 43 пациентов (33 %) отмечался повторный ИИ. Из 47 человек (36,2 %) с ФП установленной до поступления в стационар у 20 пациентов (15,4 %) был повторный ишемический инсульт. 28 больных (21,5 %) не принимали АК, 10 (7,7 %) обследуемых принимали АК не регулярно и только 9 человек (6,9 %) постоянно принимали АК по назначению врача. Таким образом, зная предикторы развития ФП (расширение левого предсердия более 43мм, суправентрикулярная экстрасистолия, ИМ или постинфарктный кардиосклероз, АГ III стадии, 3 степени тяжести, группы стратификационного риска), которые подтвердились в исследуемой группе пациентов, возможно предупредить кардиоэмболический ишемический инсульт. Учитывая высокую частоту ИИ на фоне ФП необходима оптимизация диагностики на амбулаторном этапе (длительное суточное мониторирование ЭКГ, чреспищеводное ЭКГ), а также проведение мероприятий по ранней первичной профилактике и повышению приверженности к вторичной профилактике.

*Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий, первичная профилактика, вторичная профилактика.*

The aim of the study was to optimize the primary prevention of cardioembolic ischemic strokes. 130 (14.6 %) patients with a clinical diagnosis of ischemic stroke, cardioembolic subtype according to TOAST were included in the analysis group by a representative sample. Results: During the study, the data were systematized and the following results were obtained: in 83 people (63.8 % of the total number of patients with ischemic stroke, cardioembolic subtype) atrial fibrillation (AF) was not diagnosed before the development of ischemic stroke (IS) and hospitalization at the Neurological Center, 4 patients (3.1 %) took anticoagulants (AC) (due to valve replacement or pacemaker implantation). In addition, 43 patients (33 %) had repeated IS. Of 47 people (36.2 %) with AF established before admission to the hospital, 20 (15.4 %) patients had a recurrent ischemic stroke. 28 patients (21.5 %) did not take AC, 10 (7.7 %) of the surveyed did not take AA regularly, and only 9 people (6.9 %) constantly took AC as prescribed by a doctor. Based on the work carried out, it can be concluded that knowing the predictors of AF development (left atrial enlargement more than 43 mm, supraventricular extrasystole, MI or postinfarction cardiosclerosis, stage III hypertension, 3 degrees of severity, stratification risk groups), which were confirmed in the study group of patients, it is possible to prevent cardioembolic ischemic stroke. Given the high frequency of IS associated with AF, it is necessary to optimize diagnostics at the outpatient stage (long-term 24-hour ECG monitoring, transesophageal ECG), as well as the appointment of early primary and increased adherence to secondary prevention.

*Key words: ischemic stroke, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, primary prevention, secondary prevention.*

---

**Для цитирования:** Аленченко Е. А., Чумакова А. В., Толмачева В. В. ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ. *Вестник молодого ученого.* 2022; Т. 11, №2 (приложение):43-46.

---

**И**нсульт – 2-я по частоте причина смертности в мире (5,5 млн человек ежегодно), а также преобладающая причина инвалидизации населения. Кардиоэмболический патогенетический подтип ишемического инсульта (ИИ) диагностируют у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии [2]. По данным разных авторов частота кардиогенной эмболии среди всех ИИ составляет до 38 % [1, 7, 8]. Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из основных причин кардиоэмболического ИИ. Инсульт, ассоциированный с ФП, имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз. Риск смерти у больных ИИ, связанным с ФП, в 2 раза выше, и по сравнению с инсультом другой природы, чаще рецидивирует и приводит к более выраженной инвалидизации [3, 12]. Вместе с тем, диагноз ФП зачастую впервые устанавливается уже после развившегося острого нарушения мозгового кровообращения. Общепринятые методы диагностики ФП (суточное холтеровское мониторирование ЭКГ) имеют недостаточную чувствительность, следовательно, всё это затрудняет первичную профилактику кардиоэмболических инсультов и ухудшает прогноз. Обоснованное профилактическое лечение оральными антикоагулянтами сопровождается снижением относительного риска развития инсульта на 65–70 % [11].

Наиболее частой причиной кардиогенной эмболии является фибрилляция предсердий (45 % всех кардиоэмболических инсультов), при которой в ушке левого предсердия формируются тромбы, а при фрагментации их происходит пассаж эмболического материала в церебральные артерии [13].

Традиционно считается, что процесс тромбообразования развивается в результате наличия триады предрасполагающих условий, выявленных Р. Вирховым более 100 лет назад: стаз крови, повреждение клеток эндотелия и гиперкоагуляционный статус.

Основным патогенетическим фактором является циркуляторный стаз, вызванный фокальной или глобальной акинезией, или дискинезией миокарда, который ведет к активации каскада коагуляции с образованием фибринового (красного) тромба [13]. Образуются так называемые тромбы медленных потоков, формирование которых характерно для венозного русла (в венах нижних конечностей). Так, у пациентов с мерцательной аритмией стагнация крови в ушке левого предсердия приводит к увеличению размеров левого предсердия, что в свою очередь способствует тромбообразованию с последующими кардиоэмболическими осложнениями.

Из-за увеличения продолжительности жизни прогнозируют увеличение распространенности ФП в два и более раз. В связи с чем в последнее время большой интерес направлен на выявление предикторов ФП.

Кардиальные причины: дилатационная кардиомиопатия (структурная аномалия предсердия => фиброз => дисфункция синусового узла с замедлением скорости и неоднородностью проводимости); артериальная гипертензия и сердечная недостаточность (за счет структурных и электрических изменений => с последующим ремоделированием сердца); клапанная болезнь сердца (увеличение левого предсердия => снижение скорости проводимости и увеличение рефрактерного периода => ФП); ИБС (дисфункция левого желудочка=>сердечная недостаточность); инфаркт миокарда (нарушения проводимости предсердий или нарушение работы кальциевых каналов => формирование эктопических очагов возбуждения => структурное ремоделирование); наджелудочковая экстрасистолия [9, 14, 15, 16, 17].

Из доступных инструментальных методов исследования, в качестве биомаркера основываются на размерах ЛП (объем более 4 см связан со значительно более высокой частотой развития ФП) [18].

Одним из способов лечения больных с ФП является использование пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с целью предотвращения тромбообразования. Рекомендуется использовать новые пероральные антикоагулянты. Последние являются ингибиторами тромбина (дабигатрана этексилат) и прямыми ингибиторами фактора Ха, такими как апиксабан, бетриксабан, ривароксабан и эдоксабан [2].

При выявлении ФП антикоагулянтная терапия является основой для первичной профилактики ИИ и вторичной профилактики повторных ИИ.

Цель исследования – оптимизация первичной профилактики кардиоэмболических ишемических инсультов за счёт раннего выявления предикторов фибрилляции предсердий и более тщательного инструментального обследования пациентов.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с ишемическим инсультом кардиоэмболического подтипа по TOAST, находившихся на лечении в Центре неврологического клиники РостГМУ за период с 01 марта 2018 по 01 марта 2021 года.

За анализируемый промежуток времени ишемический инсульт диагностирован у 891 человека, из которых женщин было 490 (55 %), мужчин 401 (45 %). ИИ кардиоэмболического подтипа был диагностирован у 187 человек (21 % от общего количества пациентов с ишемическим инсультом за данный период времени). В группу анализа путём репрезентативной выборки включены 130 пациентов (69 % от кол-ва пациентов с ишемическим инсультом, кардиоэмболический подтип).

Средний возраст в исследуемой группе составил  $72 \pm 20$  лет.

Исследование проведено путём анализа медицинской документации по следующему ряду показателей: локализация ишемического пора-

жения (бассейн), наличие повторного ишемического инсульта, был ли установлен диагноз ФП до ишемического инсульта, впервые установленный диагноз ФП в Центре неврологическом РостГМУ, прием антикоагулянтной терапии.

Также была проведена оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий: расширение левого предсердия более 43 мм, суправентрикулярная экстрасистолия, ИМ или постинфарктный кардиосклероз, АГ III стадии, 3 степени тяжести, группы стратификационного риска 4 [15, 16].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica версия 13.3. Сравнение данных проводилось на основе U-критерия Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Из 130 случаев у 83 человек (63,8 % от общего количества пациентов с ишемическим инсультом, кардиоэмболического подтипа) не была диагностирована ФП до развития ишемического инсульта и госпитализации в неврологический центр, при этом 4 пациента (3,1 %) принимали АК (по причине протезирования клапана или имплантации ЭКС). У 43 пациентов (33 %) отмечался повторный ИИ.

Из 47 человек (36,2 %) с ФП установленной до поступления в стационар у 20 пациентов (15,4 %) был повторный ишемический инсульт. 28 больных (21,5 %) не принимали АК, 10 (7,7 %) обследуемых принимали АК не регулярно и только 9 человек (6,9 %) постоянно принимали АК по назначению врача.

Установлено, что больше всего инсультов происходит в бассейне средней мозговой артерии (88 случаев – 67,7 % из общего количества случаев ИИ кардиоэмболического подтипа), из них в левой средней мозговой артерии (47 случаев – 36,2 %). Второй по частоте встречаемости бассейн правой средней мозговой артерии (41 случай – 31,6 %), а третий – вертебрально-базиллярный бассейн (19 случаев – 14,6 %).

Результаты исследования показали, что в группе с кардиоэмболическим подтипом ИИ было 83 пациента (63,8 %), у которых ФП была выявлена только при госпитализации по поводу ишемического инсульта, из них у 43 пациентов (33 %) при повторном ИИ. Причиной позднего выявления ФП может быть отказ пациента от ежегодной диспансеризации и регулярного посещения кардиолога или недооценивание возможного риска развития ФП врачами первичного звена. Также необходимо отметить, что данным пациентам было необходимо проводить более углубленное обследование с помощью таких методов как суточное мониторирование ЭКГ (не ме-

нее 3-х суток), чреспищеводное ЭхоКГ с целью раннего выявления высокого риска развития ФП [10].

38 (29,2 %) пациентов с ФП выявленной до наступления первичного ИИ не были привержены к антикоагулянтной терапии. Им было необходимо точно соблюдать кратность приёма и дозировку антикоагулянтных препаратов, рекомендованных врачом, так как у них имелся высокий риск возникновения первичного ИИ на фоне ФП при нарушении приёма антикоагулянтной терапии.

Очень многое в отсутствии приёма АК объясняется позицией лечащего врача, который не назначает АК, несмотря на рекомендации по лечению ФП. Это связано с клинической инертностью (неспособность медицинских работников начать или усилить терапию по показаниям), боязнью расширения лечения из-за опасений развития побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о том, что больше половины пациентов с ФП, а именно 28 (60 %) из 47, не получали АК.

В обследуемой группе ИИ чаще всего происходил в бассейне СМА, а именно у 88 (67,7 %) пациентов. Также у 12 пациентов (6 %) инсульт был злокачественного течения. Злокачественный ИИ развивается в результате окклюзии проксимального отдела СМА, вызывающей инфаркт головного мозга на площади более 50 % зоны ее кровоснабжения с возможным включением передней мозговой и задней мозговой артерий. Клиническая картина злокачественного ИИ характеризуется развитием грубой очаговой неврологической симптоматики и присоединением по мере нарастания полушарного отека головного мозга общемозгового синдрома, дислокационного синдрома, расстройства витальных функций [4, 5, 6].

**Выводы.** Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что, зная предикторы развития ФП (расширение левого предсердия более 43 мм, суправентрикулярная экстрасистолия, ИМ или постинфарктный кардиосклероз, АГ III стадии, 3 степени тяжести, группы стратификационного риска), которые подтвердились в исследуемой группе пациентов, возможно профилактировать кардиоэмболический ишемический инсульт. Учитывая высокую частоту ИИ на фоне ФП необходима оптимизация диагностики на амбулаторном этапе (длительное суточное мониторирование ЭКГ, чреспищеводное ЭКГ), а также назначение ранней первичной и повыше- ние приверженности к вторичной профилактике.

**Авторы заявляют об отсутствии конфлик- та интересов.**

#### Литература

1. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России / Клинические рекомендации Фибрилляция и трепетание предсердий; 2017.
2. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. Москва: Интермедика; 2017.

3. Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. М.; 2017.
4. Сехвейл Салах ММ. Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние полушария головного мозга (клинический случай). *Современная наука: актуальные проблемы теории и прак-*

- тики. Серия естественные и технические науки. 2018;8:172-175.
5. Сехвейл Салах М.М., Гончарова З.А. Способ хирургического лечения злокачественного ишемического инсульта. Патент на изобретение. RU 2703439 С1. 2019.
  6. Сехвейл Салах М.М., Гончарова З.А. Хирургическое лечение злокачественного ишемического инсульта. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;4(22):140-143.
  7. Шевченко Ю.Л., Одинак А.Н., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
  8. Шевченко Ю.Л., Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ерофеев А.А. Кардиохирургическая агрессия и головной мозг. Санкт-Петербург: Наука; 2017.
  9. John B, Stiles MK, Kuklik P, Chandy ST, Young GD, et al. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:2234–2243.
  10. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions / Adrià Arboixa, b, and Josefina Alió, c. / 2017 Feb
  11. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke / Boussier M-G. // *Cerebrovasc Dis.* – 2019.
  12. Cardiac disease and embolic sources. Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance / Hanna JP, Furlan AJ. // *Caplan-Lond LD*, editor. Springer-Verlag. – 2018; 299–315.
  13. Arboixa A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2020;6(3):150–161.
  14. Kane A, Mbaye M, Ndiaye MB, Diao M, Moreira PM, et al. Evolution and thromboembolic complications of the idiopathic peripartur cardiomyopathy at Dakar University Hospital: forward-looking study about 33 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010;39:484–489.
  15. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297:709–715.
  16. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628–636.
  17. Nishida K, Qi XY, Wakili R, Comtois P, Chartier D, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. *Circulation*. 2011;123:137–146.
  18. Shaikh AY, Maan A, Khan UA, Aurigemma GP, Hill JC, Kane JL, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;10:48.

#### Сведения об авторах

Аленченко Елизавета Александровна, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: liz628@yandex.ru

Чумакова Анна Валентиновна, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: ann.chumak7@yandex.ru

Толмачева Виктория Владимировна, врач-невролог ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: drtolmachevavv@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.8-00

## НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СТРЕСС-ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ

Д. К. Расулова, М. Р. Юнусова, Х. Р. Юнусова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

## NEUROENDOCRINE STRESS HYPERGLYCEMIA IN STROKE PATIENTS

Rasulova D. K., Yunusova M. R., Yunusova H. R.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Как известно, при ОНМК расстройство вегетативной регуляции не только возникает в ответ на церебральное повреждение, но и становится существенным звеном патогенеза в дальнейшем течении инсульта. Именно вегетативная нервная система (ВНС) является ведущей в осуществлении регуляторных

функций, обеспечении и поддержке всех форм деятельности организма и его адаптации. Гипергликемия у инсультных больных определяет тяжесть заболевания, характер повреждения ткани мозга и худшие клинические исходы, особенно у больных сахарным диабетом. Целью данного исследования было проведение катamnестического анализа повышения уровня глюкозы в крови больных в остром периоде ОНМК. Авторами была изучена медицинская документация 487 больных в остром периоде ОНМК, поступивших в отделение интенсивной неврологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2021 году. Тяжесть неврологического дефицита зависела от сосудистого бассейна и от размера очага поражения. Была выявлена закономерность участия всех звеньев саногенеза. Гипергликемия в половине случаев дебютирует в остром периоде инсульта. У 80 % больных выявленная гипергликемия носит транзиторный характер, который расценивается как ответная реакция нейроэндокринной системы на мозговую катастрофу.

*Ключевые слова:* инсульт, вегетативная нервная система, сахарный диабет, гипергликемия.

As is known, in stroke (acute cerebrovascular accident) the autonomic regulation disorder occurs not only in response to cerebral damage, but also becomes an essential link in pathogenesis of the further stroke course. It is ANS (vegetative nervous system) that is leading in the implementation of regulatory functions, providing and supporting all forms of body activity and its adaptation. The ANS plays an important role in maintaining the functional parameters of the various body systems activity within the boundaries of homeostasis, provides vegetative support for mental and physical activity, and adaptation to changing conditions caused by a stroke. Hyperglycemia in stroke patients determines the follow changes: the severity of the disease (increase in the severity of neurological deficit in the acute period), the nature of brain tissue damage (the volume of the ischemic zone increases) and worse clinical outcomes, especially in patients with diabetes mellitus. The purpose of this study was to provide the follow-up analysis of the increase in glucose level in patient's blood in the acute period of stroke. Based on the data in the provided medical documentation, including information on the glucose level in biochemical blood test in the acute period of stroke, admitted to the intensive neurology department of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy for the entire year 2021 (from January 1, 2021 to January 1, 2022) were reviewed and studied the case histories of 487 patients with diagnosed stroke. The severity of the neurological deficit – paresis or paralysis, speech disorders, aphasia, cognitive disorders varied and depended on the vascular pool, on the size of the lesion. The pattern of participation of all links of sanogenesis was revealed. Hyperglycemia in 50% debuts in the acute period of stroke. In 80% of patients, the revealed hyperglycemia is transient, which is regarded as a response of the neuroendocrine system to a brain catastrophe.

*Key words:* stroke, autonomic nervous system, diabetes mellitus, hyperglycemia.

---

**Для цитирования:** Расулова Д. К., Юнусова М. Р., Юнусова Х. Р. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СТРЕСС-ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ. *Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):46-50.*

---

**С**осудистые заболевания головного мозга относятся к ведущим причинам потери трудоспособности и смерти населения как в нашей стране, так и во всем мире. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуется высокой летальностью, инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов, занимая во всем мире второе место среди причин смерти, и является наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности [1]. При ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) расстройство вегетативной регуляции не только возникает в ответ на церебральное повреждение, но и становится существенным звеном патогенеза в дальнейшем течении инсульта.

Еще в 2004 г. профессором-нейрофизиологом В.Н. Казаковым была предложена гипотеза нейроиммуноэндокринной стресс-регуляции. Именно ВНС (вегетативная нервная система) является ведущей в осуществлении регуляторных функций, обеспечении и поддержке всех форм деятельности организма и его адаптации. Особенно ярко обнаруживается участие ВНС в общих реакциях организма как целого и ее. ВНС

выполняет важную роль в поддержании функциональных параметров деятельности разных систем организма в границах гомеостаза, осуществляет вегетативное обеспечение психической и физической деятельности, адаптации к изменяющимся условиям, обусловленным ИИ (ишемический инсульт). Дисрегуляция в работе ВНС у пациентов с ИИ ассоциирована с худшим функциональным исходом и повышенным уровнем смертности [9].

Инсульт – это всегда осложнение одного, чаще нескольких заболеваний, объединенных понятием «факторы риска» [2]. Известно, что гипергликемия у больных с ИИ определяет тяжесть заболевания (нарастание выраженности неврологического дефицита в остром периоде), характер повреждения ткани мозга (увеличивается объем зоны ишемии) и худшие клинические исходы, особенно у больных сахарным диабетом. Повышение уровня глюкозы в крови у лиц с инсультом может развиваться вследствие различных причин. Так, повышение уровня глюкозы в крови может объясняться так называемой реактивной, транзиторной гипергликемией у лиц без диабета в ответ на выраженный стресс.

Гипергликемия может явиться проявлением ранее диагностированного СД (сахарный диабет) либо представлять собой манифестацию диабета у лиц с ранее не выявленным заболеванием [7]. Около 1/3 случаев гипергликемии в остром периоде инсульта являются проявлением глобальной стрессовой реакции в виде активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с высвобождением кортизола и катехоламинов. Выраженность нейрогормональных и метаболических перестроек отражает тяжесть течения острого периода инсульта и имеет прогностическое значение [6]. Стрессовый ответ включает изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы в зависимости от степени выраженности стресса, т.е. тяжести патологического состояния. В результате отмечается: повышение уровня кортизола в 10 раз, адреналина до 50-кратный уровень и норадреналина до 10-кратного предела по сравнению с нормальным состоянием.

Гиперпродукция указанных гормонов приводит к множественным эффектам (метаболический, сердечнососудистый и иммунный), направленным на восстановление гомеостаза во время стресса. Метаболические эффекты кортизола включают увеличение концентрации глюкозы крови посредством активации ключевых ферментов, вовлеченных в печеночный глюконеогенез и торможение поглощения глюкозы в периферических тканях, например, в скелетных мышцах [8].

Выраженность и продолжительность нарушений углеводного обмена играют роль в развитии сосудистых поражений. Гликированный гемоглобин (HbA1c) – показатель контроля углеводного обмена, рассматривается как маркер кардиоваскулярного риска в целом. Риск развития инсульта резко возрастает с повышением значения  $HbA1c \geq 7\%$ .

Продолжительность заболевания СД также рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта. Наличие компонентов метаболического синдрома ухудшает течение ОНМК. Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинизм способствуют прогрессированию атеросклероза, атерогенезу, изменениям в системе гемореологии и гемостаза, вызывая повреждение сосудистого русла и развитие макро- и микрососудистых осложнений СД. У пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и СД2 изменяются основные гемореологические и гемостатические показатели в сторону повышения протромботического звена, способствуя продолжению ишемии в веществе мозга и ухудшению клинической картины ОНМК.

Современные возможности терапии ОНМК и сохранения жизни больным с инсультом ставят вопрос клинического исхода и качества восстановления функциональных нарушений, возможностей самообслуживания и возвращения к привычной деятельности. Стремительный рост числа больных СД и большая доля таких пациен-

тов в общем количестве пациентов с ОНМК требуют выявления факторов, влияющих не только на риски его развития, но и на течение и исход, а также функциональные возможности пациента, перенесшего инсульт [1].

Изучение особенностей клинического течения острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом имеет большое значение. Как известно, сахарный диабет является фактором риска инсульта, особенно ишемического. В остром периоде инсульта могут возникать преходящие нарушения углеводного обмена, которые часто трудно отличить от сахарного диабета. Гипергликемия в остром периоде может быть проявлением стрессовой реакции на развившийся инсульт [3].

Целью данного исследования было проведение катamnестического анализа повышения уровня глюкозы в крови больных в остром периоде ОНМК.

**Материалы и методы.** На основании данных в предоставленной медицинской документации, включающей сведения о уровне глюкозы биохимического анализа крови больных в остром периоде ОНМК, поступивших в отделение интенсивной неврологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии за весь 2021 год (с 1 января 2021 года по 1 января 2022 года) были просмотрены и изучены истории болезни 487 больных с диагнозом: ОНМК. Из них ишемический – 466, геморрагический – 21. Уровень глюкозы в плазме венозной крови определяли натощак в первые сутки заболевания, в последующем – на 3-е и 5-е сут инсульта. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован на основании анамнеза предоставленной медицинской документации, включающей сведения о уровне гликемии, приеме пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии. Если за срок пребывания в стационаре (при отсутствии документированных сведений о СД 2) повторные исследования уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак составляли  $\geq 7$  ммоль/л, состояние расценивалось как впервые выявленный СД 2 типа. Тяжесть неврологического дефицита – парезы или параличи, расстройства речи-афазии, когнитивные расстройства варьировали и зависели от сосудистого бассейна, от размера очага поражения. Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft). Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), а также проводили визуализацию распределения значений с помощью частотных гистограмм. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%).

**Результаты и обсуждение.** Согласно саногенетической теории инсульта, ответ организма на воздействие раздражающего фактора, которым, в частности, может быть острый инсульт, подразделяется на ряд последовательных ста-

дий, четко детерминированных во времени. Самым первым звеном, действие которого на стресс реализуется уже в течение нескольких секунд, является вегетативная (автономная) нервная система (ВНС). Активация ВНС осуществляется незамедлительно от момента сосудистой катастрофы и длится достаточно долгое время.

В случае развития ишемического инсульта (ИИ) и формирования очага повреждения мозговой ткани возникает стойкий дисбаланс в системе вегетативной регуляции, затем в процесс вовлекается более медленно реагирующая, связанная с автономной системой, эндокринная система, эффекты которой развиваются в течение нескольких часов, но существуют более длительно, так как реализуются на клеточно-метаболическом уровне и на уровне генома.

Из 487 (100 %) больных с ОНМК, у 192 (40 %) больных выявлена гипергликемия. Из 192 (100 %) больных с гипергликемией, у 97 (51 %) был установлен СД2 типа до инсульта, а у 95 (49 %) больных гипергликемия выявлена впервые после перенесенного ОНМК в отделении интенсивной неврологии. У 77 больных (38 женщин и 39 мужчин) не страдающих сахарным диабетом 2 типа была выявлена гипергликемия в остром периоде инсульта (согласно данным ВОЗ, референсные показатели глюкозы у людей 14-60 лет должны составлять 4,1-5,9 ммоль/л, 60-90 лет – 4,6-6,4 ммоль/л, старше 90 – 4,2-6,7 ммоль/л). Уровень глюкозы в крови данной группы больных был выше показателей нормы и варьировал от 6,0-6,4 ммоль/л – у 14 больных, 6,5-8,0 ммоль/л – у 24 больных, от 8,1- 17,0 ммоль/л у 39 больных. Из всех больных, 18 (19 %) больным с гипергликемией эндокринолог при выписке выставил диагноз «сахарный диабет-впервые выявленный», а у 77 (81 %) больных повышение уровня глюкозы носил транзиторный характер. Несмотря на то, что были проанализированы случаи только за 1 год и количество пациентов составило всего 487 человек, была выявлена закономерность участия всех звеньев саногенеза.

**Заключение.** Гипергликемия в 50 % дебютирует в остром периоде инсульта. У 80 % больных выявленная гипергликемия носит транзиторный характер, который расценивается как ответная реакция нейроэндокринной системы на мозговую катастрофу.

В реальной клинической практике при выявлении гипергликемии на фоне критического состояния, обусловленного различными интеркуррентными заболеваниями, необходимо дифференцировать следующие ситуации:

– стрессовая гипергликемия;

– СД впервые выявленный на фоне критического состояния, обусловленного различными интеркуррентными заболеваниями;

– декомпенсация СД, диагностированного ранее.

Независимо от причины гипергликемии целевые параметры гликемии составляют в большинстве случаев 8,1 – 17,0 ммоль/л при отсутствии гипогликемий. Для достижения целевых уровней гликемии могут быть использованы методики подкожного введения инсулина или внутривенные инфузии инсулина в зависимости от степени тяжести состояния пациента [8]. Высокий уровень глюкозы и инсулина в сочетании с нормальным уровнем кортизола связаны с тяжелым течением инсульта и летальным исходом.

Реактивное увеличение уровня кортизола и глюкозы в сочетании с нормальным уровнем инсулина характерны для благоприятного течения инсульта с регрессом неврологических нарушений. Стойкая гипергликемия в остром периоде инсульта является фактором риска развития летального исхода [6].

Важнейшей терапевтической стратегией является достижение адекватного контроля уровня глюкозы крови в остром периоде ишемического инсульта, что, наряду с другими лечебными мероприятиями, способно привести к снижению летальности и инвалидизации больных [10]. Не было обнаружено существенных различий возрастных и гендерных характеристик у больных СД2 с разными уровнями гликемии в дебюте инсульта [4].

Важное направление профилактики инсультов у больных СД – назначение лекарственных средств, воздействующих на реологические свойства крови. Наиболее часто используемым с этой целью препаратом является аспирин, который рекомендуется принимать всем пациентам с диабетом старше 40 лет, особенно при наличии еще одного фактора риска кардиоваскулярных заболеваний и при отсутствии противопоказаний к приему препарата. В последние годы часто также используется клопидогрель, который следует назначать лицам, у которых имеются противопоказания к приему аспирина. Такая коррекция обычно отмечающегося у больных диабетом повышения протромботического потенциала крови приводит к существенному уменьшению риска развития первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения [7].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература

1. Антонова К.В., Танащян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):20-24. <https://doi.org/10.14341/omet2016220-24>
2. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шанина Т.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема. *Consilium Medicum*. 2015;17(9):27–31.
3. Ермолаева А.И. Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа. *Журнал Анналы клинической и экспе-*

- риментальной неврологии*. 2008; 2(4):17-20.
4. Ижбульдина Г.И., Новикова Л.Б. Гипергликемия и ишемический инсульт: особенности клинического течения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2019;26(4):56–60.
  5. Ильясова Ф.Н., Левин О.С. Влияние сахарного диабета на течение инсульта, Российская медицинская академия последипломного образования. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 3(29)
  6. Максимова М.Ю., Степанченко О.А. Стрессовая гипергликемия и течение инсульта. *Consilium Medicum*. 2020;2(22):19–23. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2020.2.200032>
  7. Маньковский Б.Н. Инсульт у больных сахарным диабетом. *Практическая ангиология*. 2010;9-10:38-39.
  8. Мохорт Т.В. Стрессовая гипергликемия или гипергликемия критических состояний в общеклинической практике: учеб – метод. пособие. Минск: БГМУ; 2017.
  9. Хасанова Д.Р., Магсумова Р.Л., Данилова Т.В. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал. *Consilium Medicum*. 2020;2(22):13-18. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2020.2.200030>
  10. Чугунова Л.А., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Бассе Д.А., Михайлова Н.А., и др. Влияние нарушения метаболизма глюкозы на течение и исход острого ишемического инсульта. *Сахарный диабет*. 2007;10(4):18-21. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5861>

**Сведения об авторах**

Расулова Дильбар Камалиддиновна, к.м.н., доцент кафедры неврологии Ташкентская медицинская академия; e-mail: dr.dilbarkamaliddinovna@mail.ru

Юнусова Мавзода Рустамовна, студентка 4 курса лечебного факультета Ташкентская медицинская академия; e-mail: mavzodayunusova@gmail.com

Юнусова Хушруй Рустамовна, студентка 2 курса педиатрического факультета Ташкентская медицинская академия; e-mail: 7yunusova01@gmail.com

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.379-008.64-092:575

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА С РАЗНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю. И. Коценко, Е. А. Стафинова, А. М. Бубликова

Донецкий национальный медицинский университета имени М.Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

## CLINICAL AND PATHOGENETIC CHARACTERISTICS OF DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT GENETIC PROFILE OF THE DISEASE

Kotsenko Yu. I., Statinova E. A., Bublikova A. M.

Donetsk National Medical University after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic

На сегодняшний день сахарный диабет продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, которая обусловлена увеличением заболеваемости, развитием микрососудистых и макрососудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью. В статье рассмотрены особенности течения заболевания при различных видах генетических нарушений.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, моногенный тип, генетический профиль, ген, секвенирование, клинико-патогенетическая характеристика

Nowdays, diabetes mellitus continues to be an urgent medical and social problem, associated with increasion in morbidity, the development of microvascular and macrovascular complications, early disability and mortality. The creation and improvement of the latest generation gene sequencing methods have provided an opportunity for accurate diagnosis of genetic disorders in diabetes mellitus.

*Key words:* diabetes mellitus, monogenic type, genetic profile, gene, sequencing, clinical and pathogenetic characteristics

**Для цитирования:** Коценко Ю. И., Стафинова Е. А., Бубликова А. М. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА С РАЗНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ. *Вестник молодого ученого*. 2022; Т. 11, №2 (приложение):50-55.

**Н**а сегодняшний день сахарный диабет (СД) продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, которая обусловлена увеличением заболеваемости, развитием инвалидизирующих осложнений и ранней смертностью. Эпидемиологические показатели СД катастрофически продолжают увеличиваться. По данным IDF (The International Diabetes Federation) во всем мире в 2017 году распространенность СД регистрировалась у 425 млн. человек, в 2019 году с СД живут уже 463 млн. человек. За последние 5 лет заболеваемость СД среди лиц от 20 до 79 лет выросла на 46% и в 2021 году составила 537 млн. человек, при этом отмечен неблагоприятен прогноз на 2030 (643 млн. человек) и 2045 (783 млн человек) годы [22].

Согласно унифицированным клиническим протоколам (2018) распространенность СД в Украине составляет 2,4 % населения, а фактически этот показатель выше в 3-4 раза. Частота СД составляет 1-2 % среди лиц в возрасте до 50 лет и свыше 10 % – у пациентов старше 65 лет. Следует отметить, что среди взрослого населения число больных СД удваивается каждые 12-15 лет, а в структуре сахарного диабета 90-95 % составляет СД2. На основе данных отраслевых статистических отчетов органов и учреждений здравоохранения, материалов Государственной службы статистики (2021) в ДНР за период с 2018 по 2020 годы отмечено ежегодно увеличение заболеваемости СД (2018 год – 389 на 10 тыс. населения, в 2019 – 406 на 10 тыс. населения, в 2020 – 414,3 случаев на 10 тыс. населения).

СД относится к серьезному хроническому дисметаболическому состоянию, которое связано с повышением уровня глюкозы крови в результате невозможности продуцировать достаточное количество инсулина или его неэффективного использования [4, 22, 24].

СД1 вызван аутоиммунным процессом, когда иммунная система организма атакует  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, в результате чего не вырабатывается инсулин или его очень мало. Причины данного разрушительного процесса до конца не поняты, но вероятно объяснение заключается в сочетании генетической восприимчивости (обусловленной большим количеством генов) и факторов окружающей среды, таких как вирусная инфекция, системные заболевания, инициирующие аутоиммунную реакцию. По данным ряда авторов в 42 % случаев СД1 может манифестировать у лиц старше 30 лет, несмотря на терминологию «детский» или «юношеский». К диагностическим критериям СД1 относят острое начало, наличие и прогрессирование клинических симптомов, кетонурию, молодой возраст, наличие родственников первой линии с

СД1 и/или аутоиммунной патологией у пациента. СД1 диагностически подтверждался сниженным уровнем С-пептида и выявлением повышенных уровней диабет-ассоциированных антител [4, 12, 22, 31].

Среди всех вариантов СД в 90-95% случаев у взрослых встречается 2 тип, однако, с учетом увеличения избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте, отмечается рост заболеваемости у детей и подростков [14, 23, 34]. При СД2 происходит сочетание дисфункции  $\beta$ -клеток с относительной недостаточностью инсулина и инсулинорезистентностью на фоне избыточного веса или ожирения (преимущественно висцерального). В связи с олигосимптомностью СД2 при хронической гипергликемии заболевание часто остается недиагностированным в течение многих лет [17]. Длительное течение СД2 и наличие клинически «немой» гипергликемии со временем увеличивает риск развития цереброваскулярных, сердечно-сосудистых нарушений и микрососудистых осложнений [6, 22].

К факторам риска развития СД2 относят избыточную массу тела или ожирение (по абдоминальному типу), возраст старше 45 лет, семейный анамнез (СД у родственников первой степени родства), наличие артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, гиподинамию, рождение ребенка с массой >4 кг или данные о наличии гестационного СД в анамнезе, синдром поликистозных яичников [2, 18, 22, 23].

В 2019 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала новую классификацию СД с целью реализации основных целей определения тактики лечения, стимулирования исследования этиопатогенеза и обеспечения эпидемиологических исследований [5, 12]. К причинам необходимости использования новых классификационных подходов относятся уменьшение фенотипических отличий СД1 и СД2 при увеличении распространенности ожирения в детском и молодом возрасте, выявлении СД1 в зрелом возрасте, в том числе при ассоциации с аутоиммунными заболеваниями, и разработки в области молекулярной генетики, которые позволяют выявлять моногенные формы СД [12].

Согласно обновленной классификации СД разделен не только на СД1 и СД2 типов, а еще на гибридные формы (медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых и СД2 со склонностью к кетоацидозу), другие специфические типы (моногенный, при заболеваниях и травмах экзокринной части поджелудочной железы, эндокринопатии, исход инфекций, иммуноопосредованные, другие генетические синдромы, новый тип – неклассифицированный) и впервые обнаруженная гипергликемия во время

беременности (СД1 или СД2 при беременности и гестационный СД) [3, 5, 12].

Однако, в настоящее время проведенные научные исследования не достаточно раскрывают понимание причин СД, при этом пересмотренная классификация не может выполнять предложенную тройную роль определения тактики лечения, стимулирования исследования этиопатогенеза и обеспечения эпидемиологических исследований. Несмотря на обновленную классификацию СД, Американская диабетическая ассоциация в стандартах 2020 года предпочла оставить классификацию СД прежней [5, 7, 8, 32]. В российских клинических рекомендациях планируется дальнейшее обсуждение данного обновления.

Цель – изучить клинко-патогенетическую характеристику различных форм СД с разным генетическим профилем.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы с использованием публикаций баз PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM.

**Результаты и обсуждение.** Создание и совершенствование методов секвенирования генов последнего поколения предоставили возможность для точной диагностики генетических нарушений при различных заболеваниях [2, 9, 24, 29]. При изучении этиологии СД1 в настоящее время выделено около 40 генов [18]. В развитии СД1 играют гены комплекса гистосовместимости на коротком плече хромосомы 6, где на долю HLA-локуса (Human Leukocyte Antigens) приходится около 50 % всех генов. Гены DQ и DR, кодирующие молекулы HLA класса II, необходимы для экспрессии антигенов на мембране макрофагов и В-лимфоцитов. Высокий риск СД1 ассоциирован с аллелями DR3 и DR4, которые присутствуют у 95 % больных, при этом аллели DQ ассоциированы не только с риском СД, но и с защитой от него [4, 30, 31].

Выявленный ген IDDM2 на хромосоме 11 может влиять на степень экспрессии инсулина в тимусе, регулируя иммунологическую толерантность к данному гормону. Контроль за продукцией цитокинов (интерлейкина-1) и фактора некроза опухоли, включающих механизмы деструкции, защиты и восстановления  $\beta$ -клеток, осуществляется через гены, которые находятся в локусах IDDM8, IDDM9, IDDM10. Ген RPN22 кодирует лимфоидно-специфическую фосфатазу и подавляет активационный сигнал Т-клеточного рецептора [4, 6, 9].

Безусловно, помимо изучения генетического профиля, как прогностического маркера развития СД1, целесообразно проведение иммунологического обследования. Появление положительных аутоантител на доклинической фазе повышает риск развития СД1 до 40–70 %. В настоящее время при скрининге определяют островковоклеточные цитоплазматические аутоантитела (ICA), аутоантитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе-65 (GAD-65), к тиро-

зинфосфатазам (IA-2 и IA2-бета) и к транспортеру цинка 8 (ZnT8) [4,31].

Согласно современной классификации в категорию специфических форм СД включены типы с определенной известной генетической и негенетической этиологией, где дефект в одном гене приводит к развитию моногенных форм СД в 1-4 % всех случаев, а клиническая характеристика которых имеет похожие признаки СД1 и СД2 [4, 5, 10].

К моногенным формам СД относят генетические дефекты  $\beta$ -клеточной функции (maturity onset of diabetes of the young (MODY) – диабет взрослого типа у молодых, неонатальный, митохондриальный СД и др.), действия инсулина (лептеаунизм – синдром Донахью, синдром Рабсона–Менденхолла, семейный липоатрофический диабет и др. вследствие мутации гена рецептора инсулина: PPAR $\gamma$  FPLD, AGPAT2 CGL, BSCL2 CGL) и другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др.) [5, 6, 21].

MODY – группа заболеваний, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу, где в основе лежат мутации различных генов и дисфункция  $\beta$ -клеток, которая дебютирует у худых людей в возрасте до 25 лет [7, 21]. На сегодняшний день существует 14 различных типов MODY, классифицированных по дисфункциональному гену, оказывающему влияние на фенотип. MODY составляет не менее 1 % случаев СД [8]. Изначально MODY посвящено множество генетических исследований, в результате которых выявлено несколько генов [9]. Тип MODY зачастую неправильно диагностируется ввиду комбинации клинко-диагностических критериев СД1 и СД2 [13].

До возникновения полногеномного секвенирования большинство исследований моногенного СД были сосредоточены на распространенности и характеристиках MODY1, MODY2 и MODY3 [8, 12, 15, 33, 35]. Среди всех форм MODY, наиболее часто встречается MODY3 (в Великобритании – 52 % всех случаев MODY) [8], вызванный мутацией в гене HNF1A. Данный ген кодирует фактор транскрипции печеночного ядерного фактора 1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) и способствует транскрипции множества генов, связанных с метаболизмом глюкозы и секрецией инсулина. Манифестация MODY3 происходит в раннем возрасте (4-18 лет) с прогрессирующей дисфункцией  $\beta$ -клеток, что проявляется глюкозурией вследствие снижения почечной реабсорбции, а затем развивается и прогрессирует тяжелая гипергликемия с риском микрососудистых и макрососудистых осложнений. Отмечена 55% идентичность аминокислот HNF-1 $\alpha$  с печеночным ядерным фактором 4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ), который мутирует в MODY1. При MODY1 и MODY3 обнаружена чувствительность к препаратам сульфонилмочевины [10, 11, 21].

Мутация в гене GSK, который кодирует фермент глюкокиназу (для поддержания уровня глюкозы в крови) снижает функцию данного

фермента и приводит к MODY2 [12] (в Великобритании – 32-48 % всех случаев MODY) [8]. При MODY2 наблюдаются легкая или умеренная гипергликемия натощак с рождения, не прогрессирующие макрососудистые и микрососудистые осложнения, которые не нуждаются в медикаментозной коррекции [12, 13, 21]. MODY1 встречается около 10% всех случаев MODY при мутации гена HNF-4 $\alpha$  (фактор гепатоцитов, который участвует в регуляции генов метаболизма и транспорта глюкозы) без глюкозурии и с низкими аполиппротеинами. MODY5 регистрируется в 6 % всех случаев MODY в результате мутации гена HNF-1 $\beta$  (ядерный фактор гепатоцитов и фактор транскрипции 2) с развитием прогрессирующих недиабетических нефропатий, атрофии поджелудочной железы, аномалии развития половых органов. При данной форме MODY5 в 50 % случаев развивается СД [12, 21]

Неонатальный СД диагностируется в течение первого полугодия жизни, его этиология может быть связана с мутациями в генах KCNJ11, ABCC8, GCK, INS, ZFP57, EIF2AK3, PTF1A. Преимущественно мутации в генах KCNJ11 (PNDM-продолжающийся неонатальный СД; DEND – в сочетании с эпилепсией) или ABCC8, кодирующих субъединицы и формирующих АТФ-чувствительный калиевый канал в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, предотвращают деполяризацию мембраны в ответ на низкое соотношение АТФ:АДФ, приводя к снижению секреции инсулина [14].

СД2 представлен нарушением углеводного обмена, вызванное комбинацией резистентности к инсулину и нарушением секреции инсулина [16, 17]. Наследственный анамнез СД2 подтверждает увеличение частоты его возникновения в 1,5–3,0 раза как в поперечных, так и в продольных исследованиях [11, 18, 26, 34]. Сочетание генетической предрасположенности к СД2 и наличие определенных условий окружающей среды может способствовать формированию или предотвращению развития заболевания. В настоящий момент выявлены более 100 генов, которые могут влиять на развитие СД2, среди них встречаются гены, связанные с дисфункцией  $\beta$ -клеток (TCF7L2, ADCY5, TSPAN8 / LGR5, KCNQ1, KCNK16, GRB14, KCNJ11, SLC30A8, WFS1, HNF1B, IGF2BP2, Prox1, CDKN2A- CDKN2B, CENTD2, CDKAL1, HHEX/IDE, HNF4A, THADA, CDR1, CDB1R1, CDC1, CDF1, GCK, CPP, ST6GAL1, FITM2-R3HDML- HNF4A, BCAR1, GLIS3, RASGRP и TMEM163) [19, 20, 25, 27, 28, 35]; гены, оказывающие влияние на действие инсулина, (PPAR $\gamma$ , ADAMTS9, IRS1, GCKR, PTPRD, DUSP9, HMG2, KLF14, GRB14, ANKRD55 и GRK5) [27, 28, 35] и гены, ассоциированные с СД2, без установления точных молекулярных механизмов (ACHE, PLS1, PCNXL2, PAPL, CR2, LPIN2) [24]. Следует учесть, что при развитии СД2 могут отмечаться изменения в разных группах генов и каждый из которых может иметь достаточно ограниченный вклад в манифестацию СД2.

С 2006 года многие исследователи активно изучают ген TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2 – транскрипционный фактор 7, подобный второму), который влияет на пролиферацию, активность и дифференцировку  $\beta$ -клеток, кодирует синтез ядерного рецептора  $\beta$ -катенина и является активатором белка Wnt-сигнального пути, кроме того участвует в процессах эмбриогенеза, делении и дифференцировке клеток [1, 2, 19, 35].

В ходе исследований отмечена положительная связь TCF7L2 ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути, что характеризуется регулированием секреции проглюкагона для глюкозозависимой секреции инсулина и созреванием  $\beta$ -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток со значительным влиянием на адипогенез и дифференцировку клеток жировой ткани. При нарушении данной взаимосвязи происходит пролиферация  $\beta$ -клеток, экспрессия глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и развитие СД2 [1, 4, 19]. В настоящее время известно об однонуклеотидных полиморфизмах TCF7L2 (Single nucleotide polymorphism, SNP) rs12255372 и rs7903146, которые ответственны за формирование инкретинового эффекта, опосредуемого  $\beta$ -клетками и за подавление процесса глюконеогенеза в печени [1, 6, 11, 19].

Исследователи продемонстрировали, что аллель rs7903146\*Т ассоциирован с риском развития СД2, нарушенной секрецией инсулина, действием инкретинов и усиленной продукцией глюкозы печенью. Отмечено, что у гомозиготных носителей аллеля rs7903146\*Т транскрипционная активность гена TCF7L2 в панкреатических островках была в 5 раз выше, чем у носителей других генотипов. Считают, что транскрипционный фактор, кодируемый геном TCF7L2, влияет на экспрессию гена проглюкагона и на синтез ГПП-1 в интестинальных эндокринных L-клетках [19].

К основным группам генов-кандидатов, ответственных за развитие гестационного СД, относят гены, связанные с нарушением секреции инсулина (KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, MTNR1B); с дефектом синтеза инсулина (INS) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (INSR, IGF2, IRS1); регулирующие углеводный и липидный обмен (PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2) и ассоциированные с MODY (HNF1A, GCK) [3].

**Заключение.** Безусловно, изучение генетического профиля для определения СД у пациентов усложняется клиническим совпадением его с другими типами диабета, недостаточным знанием фенотипического спектра моногенных форм СД и отсутствия общепринятого алгоритма скрининга и диагностики.

За последнее время секвенирование генома человека позволило сделать весомый вклад в понимание патогенетических механизмов СД. Однако, изучение генетического профиля

для СД2 не является абсолютным доминирующим фактором, так как при этом нужно учитывать взаимосвязь генетических факторов, образа жизни и их влияния на транскрипцию,

трансляцию генов и фенотипическую экспрессию [30].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература

1. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г. Клинические аспекты эффективности инсулиновой терапии (wnt-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2). *Российский медицинский журнал*. 2016;22(1):47-51.
2. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2-го типа и его осложнений. Персонализированный подход. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):10-19.
3. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. *Российский медицинский журнал*. 2019; 10(II):86-92.
4. Зенина С.Г., Демидова Т.Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):467-474. <https://doi.org/10.14341/DM12486>
5. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? *Сахарный диабет*. 2020;23(4):329-339. <https://doi.org/10.14341/DM12405>
6. Степанова А.В., Кулебякин К.Ю., Кочегура Т.Н., Шестакова М.В., Ткачук В.А. Однонуклеотидные полиморфизмы в генетике сахарного диабета 2-го типа: подходы к их идентификации. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):44-53. <https://doi.org/doi: 10.15690/vramn1037>
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015. 38(Supplement 1). S8-S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014. 37(Supplement 1). S14-S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
9. Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4>.
10. Carroll D. Genome editing: past, present, and future. *Yale J Biol Med*. 2017;90(4):653-659.
11. Cirillo E, Kutmon M, Gonzalez Hernandez M. From SNPs to pathways: biological interpretation of type 2 diabetes (T2DM) genome wide association study (GWAS) results. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193515>
12. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
13. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):394-406. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.50>
14. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia*. 2017;60(5):784-792. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4207-5>
15. Florez JC. Mining the genome for therapeutic targets. *Diabetes*. 2017;66(7):1770-1778. <https://doi.org/10.2337/dbi16-0069>
16. Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia*. 2017;60(5):800-807. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4227-1>
17. Gaulton KJ. Mechanisms of type 2 diabetes risk loci. *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):72. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0908-x72>
18. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223-236. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30200-0).
19. Grant SFA. The TCF7L2 Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1624-1629. <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>
20. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198-204. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.040>
21. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017. 60(5):769-777. <https://doi.org/org/10.1007/s00125-017-4226-2>
22. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org/en/resources/2021-atlas.html>
23. Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Genomic Precis Med*. 2018.11(6). <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002090>
24. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1346(1):45-56. <https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
25. Kong Y, Sharma RB, Ly S. CDKN2A/BT2D genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets. *Diabetes*. 2018;67(5):872-884. <https://doi.org/10.2337/db17-1055>
26. Liao HK, Hatanaka F, Araoka T. In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated transepigenetic modulation. *Cell*. 2017;171(7):1495-1507. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.025>
27. Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of Type 2 Diabetes: It Matters From Which Parent We Inherit the Risk. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(3-4):233-242. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.233>

28. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3109. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3109>.
29. Maeder M, Gersbach C. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther*. 2016;24(3):430–446. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.10>
30. Pociot F, Akolkar B, Concannon P. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes*. 2010;59(7):1561-1571. <https://doi.org/10.2337/db10-0076>
31. Sandholm N, Groop PH. Genetic basis of diabetic kidney disease and other diabetic complications. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.01.002>
32. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2020;43(1):1–224. Available from: [https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement\\_1.DC1/Standards\\_of\\_Care\\_2020.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf)
33. Visscher P, Wray N, Zhang Q. 10 Years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet*. 2017;101(1):5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
34. Wang T, Heianza Y, Sun D. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ*. January 2018;j5644. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5644>
35. Zeng H, Guo M, Zhou T, Lei Tan , Chi Nok Chong, et al. An isogenic human ESC platform for functional evaluation of genome-wide-association-study-identified diabetes genes and drug discovery. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):326–340. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.07.002>

**Авторская справка:**

Коценко Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, учебный доцент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «ДОННМУ имени М. Горького»; e-mail: [yuliya\\_neur@mail.ru](mailto:yuliya_neur@mail.ru)

Стафинова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «ДОННМУ имени М. Горького»;

Бубликова Анна Михайловна, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ГОУ ВПО «ДОННМУ имени М. Горького»;

© Коллектив авторов, 2022  
УДК- 616.8-08

## ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**О. Акинбами Питер-Долтон, Адеоти Ковенант, Абасиакан Дэвид, Е. В. Колесникова, О. А. Минаева**

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

## PHYSICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY (CLINICAL CASE)

**Akinbamy Peter-Dalton O., Adeoti Covenant, Abasiakan David, E. V. Kolesnikova, O. A. Minaeva**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Детский церебральный паралич по-прежнему остается актуальной проблемой для современного общества. Данная патология является многофакторной и имеет разнообразные клинические проявления. Также существует проблема раннего начала реабилитационных мероприятий, что, в свою очередь, во многом определяет течение заболевания. В статье рассмотрены подходы к физической реабилитации ребенка с детским церебральным параличом.

*Ключевые слова:* детский церебральный паралич, клиническая картина, основные методы лечения и реабилитации.

Cerebral palsy is still an urgent problem for modern society. This pathology is a multifactorial disease, and is represented by a diverse clinical picture. There is also the problem of early initiation of rehabilitation measures, which in turn largely determines the course of the disease. All this points to the need for further study of this problem.

*Key words:* cerebral palsy, clinical picture, basic methods of treatment and rehabilitation.

**Для цитирования:** Акинбами Питер-Долтон О., Адеоти Ковенант, Абасиакан Дэвид, Колесникова Е. В., Минаева О. А. ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). *Вестник молодого ученого. 2022; Т. 11, №2 (приложение):55-58.*

**Д**етский церебральный паралич (ДЦП) – актуальная проблема детской неврологии во всем мире. Непрерывный рост количества детей с патологией ЦНС и значительные социальные последствия определяют ДЦП, как серьезную медико-социальную проблему. Правильный выбор сроков и методов реабилитации позволяет адаптировать детей с этой патологией в социуме и улучшить прогноз их двигательного и психического развития. Младенческий возраст является уникальным временным интервалом, в течение которого, при своевременном и адекватном лечении, исход является наиболее перспективным, тогда как с возрастом реабилитационный потенциал ребенка сокращается, что сопровождается заметным снижением ответа на терапию.

Согласно мировой статистике на 1000 новорожденных приходится 2–3 ребенка с детским церебральным параличом. По данным В.Б. Зафириной и К.Р. Амлаева, в Ставропольском крае наблюдается рост заболеваемости детским церебральным параличом на 12,3 % [2, 4].

Детский церебральный паралич является сложным заболеванием центральной нервной системы. Заболевание возникает из-за патологии, которая влияет на развивающийся мозг пре-, пери- или постнатально. Некоторые из установленных факторов риска для данной патологии включают недоношенность, внутриутробное нарушение развития, внутриутробные инфекции, врожденные дефекты и неонатальную энцефалопатию различных причин, включая перинатальную асфиксию [3].

Так как ДЦП не является единой нозологической формой, его сложно классифицировать. В основе различных классификаций ДЦП лежат преобладающие расстройства движения: так, например, одна из классификаций предполагает наличие четырех основных видов церебрального паралича (спастический, атетодный, атактический и смешанный); другая классификация выделяет три категории двигательных нарушений:

спастическая – с повышенным мышечным тонусом и сухожильными рефлексамми (верхний или нижний парапарез, тетрапарез, односторонняя или двойная гемиплегия);

дискинетическая – с нарушением содружественности и адекватности регуляции мышечного тонуса (атетодная или гиперкинетическая форма);

атактическая – с нарушением координации произвольных движений (атонически-астатическая или смешанные формы церебрального паралича).

Большинство отечественных и зарубежных исследователей, описывая клиническую кар-

тину ДЦП, помимо нарушений двигательных функций, отмечают наличие нарушений зрения, слуха, речи и интеллекта. Для данной патологии не свойственно прогрессирование течения. Это дает повод надеяться на успех комплексных медицинских и психолого-педагогических мероприятий восстановления патологических нарушений детей-инвалидов с ДЦП.

Основными принципами реабилитации детей с ДЦП являются: раннее начало проведения реабилитационных мероприятий, непрерывность, комплексность, индивидуализация программы реабилитации, этапность, социальная направленность, использование методов контроля эффективности.

В процессе комплексной нейрореабилитации большую роль играет не только медикаментозная терапия у детей с ДЦП, которая оказывает активирующее действие на коррекцию речевых, моторных нарушений, улучшающих память, нормализуют адаптационные системы организма, улучшают интегративную деятельность головного мозга [5]. Также большую роль играет физическая реабилитация, логопедическая и психолого-педагогическая коррекция. Выбор физической реабилитации зависит от индивидуальных потребностей ребенка. Программа восстановительного лечения ребенка с церебральным параличом зависит от тяжести, характера и преимущественной локализации симптомов, а также от наличия или отсутствия сопутствующих нарушений слуха, зрения, поведения, познавательной деятельности и т.д. Наиболее серьезными препятствиями к реабилитации ребенка с церебральным параличом являются сопутствующее нарушение интеллекта и познавательной деятельности, которое мешает адекватному взаимодействию между пациентом и инструктором, и эпилептические судороги, которые при отсутствии медикаментозного контроля могут создавать для ребенка риск жизнеугрожающих осложнений на фоне активного стимулирующего лечения [1].

Базовыми процедурами в реабилитации двигательных нарушений при ДЦП являются: лечебная физкультура, массаж, физиотерапевтические методы, мануальная терапия, рефлексотерапия (РФТ), ортопедическая коррекция и многие другие методы, использование которых может перестраивать патологический двигательный стереотип и в той или иной мере формировать новый. Известно, что в детском возрасте формирование новых двигательных навыков наиболее перспективно, исходя из того, что функциональные системы в данный период пластичны и обладают большими резервными возможностями.

Большое число реабилитационных методик физической направленности стимулирует дви-

гательную активность и усиливает сенсорный поток, корригирует позотонические установки, двигательные мотивационные и когнитивные нарушения. В лечении двигательных расстройств при ДЦП используется более 25 методик лечебной физкультуры. Каждая методика решает определенные задачи. 1- методики, которые можно использовать у детей любого возраста при самой тяжелой картине заболевания, даже при полном отсутствии контакта с ребенком. Эта группа универсальных методик воспитывает в основном целостные движения и учитывает филогенетические и онтогенетические принципы движения. 2 – методики, которые можно применить у детей с сохранной психикой с использованием активности эмоционально-волевой сферы. В эту группу входят методики аналитического характера, методики «мотив-терапии», методики с применением спорта, искусства. Эти методики направлены на конечный результат движения.

К основным методикам относят методика К. и Б. Бобат и методика В. Войта. Основополагающим в методике К. и Б. Бобат является то, что нельзя достигнуть нормализации двигательных нарушений при стремлении наложить нормальные движения на патологические. Поэтому все усилия в занятиях направлены на подавление тонических рефлексов. Существует целая система специальных поз – упражнений. Исходной является поза эмбриона. Все эти позы – упражнения рекомендуются длительно разучивать. Только после того, как в определенной позе больной начинает самостоятельно выполнять требуемое движение, переходят к следующему. Всего 15 поз. Предназначено преимущественно для тяжело больных раннего возраста.

Методика В. Войта заключается в выработке активно-рефлекторных или активных движений из специальных положений. Специальные уклады являются такими, из которых возможны выполнение только необходимых движений. Так как подобранной фиксацией исключается выполнение любого другого движения и патологические синергии. Вначале движения выполняются пассивно, затем активно, и, наконец, с сопротивлением инструктора.

Цель исследования – оценить эффективность реабилитации у детей с ДЦП на примере клинического случая.

#### Клинический случай.

*Ребенок 5 лет поступил в реабилитационное отделение с жалобами на: косоглазие, выраженную задержку психомоторного и речевого развития. Клинический диагноз: ДЦП, смешанным тетрапарезом, 5-й уровень классификации общих двигательных функций (GMFCS), тяжелая умственная отсталость, системное недоразвитие речи в тяжелой степени, дизартрия.*

*Анамнез заболевания: Ребенок болен с рождения. Наблюдение у невролога по месту жительства и в стационаре с диагнозом ДЦП. Регулярно получает стационарное и амбулаторное лечение.*

*Анамнез жизни: Ребенокот 5 беременности, протекавшей на фоне токсикоза, фетоплацентарной*

*недостаточности. Роды 4, в срок. Оценка по шкале Апгар 7-7 баллов, вес при рождении – 4100 г., рост – 59 см. На 2-е сутки у ребенка отмечалось желудочно-легочное кровотечение. На первом году жизни отмечалась выраженная задержка психомоторного развития.*

*Неврологический статус. Менингеальные синдромы отрицательные. Форма головы: гидроцефальная. ЧМН: периодическое сходящееся косоглазие. Положение: вынужденная поза, гиперфлекторный тетрапарез, Мышечная сила в верхних и нижних конечностях: снижена. Мышечный тонус D=S повышен по центральному типу. Физиологические рефлексы рук: Сгибательно-локтевой рефлекс и Разгибательно-локтевой рефлекс – D=S высокие, коленный рефлекс, ахиллов рефлекс и подошвенный рефлекс – D=S высокие. Патологические рефлексы стопы: симптом Бабинского D=S положительный, спонтанные рефлексы орального автоматизма D=S. Наличие патологических рефлексов, повышенное влияние асимметричного шейного тонического рефлекса и лабиринтного тонического рефлекса. Нервно-психическое развитие: голову не держит, самостоятельно не сидит, не стоит. Навыки самообслуживания не сформированы. Речь – фразовая речь не сформирована.*

*Проведено обследование. Ортопед: Сгибательно-пронационная контрактура локтевых суставов, приводящая контрактура тазобедренных суставов. Психолог: Тяжелая умственная отсталость. Логопед: Системное недоразвитие речи в тяжелой степени, дизартрия.*

*Лечение. В течение 30 дней было проведено комплексное лечение, включающее медикаментозную терапию, методы физической реабилитации (классический массаж, ЛФК, методика В.Войта, водолечение), коррекционные занятия с психологом, дефектологом, коррекционным педагогом.*

*На фоне проведенного лечения отмечается положительная динамика в двигательной сфере в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам, укрепления мышечного корсета и мышц конечностей: увеличилась работоспособность, снизилась утомляемость, увеличился объем движений в коленных и голеностопных суставах, уменьшилась интенсивность патологических тонических рефлексов. Родители отметили, что после первого-второго сеанса движения в руках и туловище стали значительно легче.*

Таким образом, проблема нейрореабилитации имеет важное государственное значение, т.к. ее конечной целью является возможность возвращения к созидательному труду лиц со значительными физическими недостатками. В общей проблеме нейрореабилитации особое место занимает реабилитация детей с детским церебральным параличом. Это связано с тем, что данное заболевание приводит к тяжелой инвалидизации лиц в расцвете творческих сил.

Физическая реабилитация детей с церебральным параличом должна носить комплексный характер. Основными принципами реабилитации детей с ДЦП являются: раннее начало проведения реабилитационных мероприятий, непрерывность, комплексность, индивидуализация программ реабилитации, этапность, социальная направленность, использование методов контроля эффективности. Данный клинический случай продемонстрирован с целью привлечения внимания к нейрореабилитации детей с ДЦП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфлик- та интересов.**

## Литература

1. Ткаченко Е.С., Голева О.П., Щербаков Д.В., Халикова А.Р. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (обзор). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2019;2(77):4-9.
2. Зафировва В.Б., Амлаев К.Р. Анализ заболеваемости и инвалидности детского населения в Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;5-4(36):64-65.
3. Dilip RP, Mekala N, Karan P, Joav M. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(1):125-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206590/>
4. Kirsten V, Heather D, Dakota B. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2020 Feb 15;101(4):213-220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053326/>
5. Wang J, Yong-Bin L, Jiang-Hua DU, Zhen C, Deng-Na Z, et al. Effect of suspension exercise training on motor and balance functions in children with spastic cerebral palsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018 Jun;20(6):465-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972120/>

## Сведения об авторах

Минаева Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: minaevaneuro@inbox.ru,

Колесникова Евгения Викторовна, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

Акинбами Питер-Долтон О., студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

Адеоти Ковенант, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

Абасиакан Дэвид, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: childneuro@inbox.ru

## ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

### 1. Общие положения

1.1. Журнал «Вестник молодого ученого» является рецензируемым научным изданием, в котором отражаются результаты исследований в области клинической, фундаментальной и профилактической медицины. Выпускается в печатной и электронной версиях.

1.2. Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) с постатейным размещением. Подписной индекс журнала «Вестник молодого ученого» в агентстве «Роспечать» 70422.

1.3. В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются оригинальные научные статьи, обзоры и результаты экспериментальных и клинических исследований, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

Специальности, по которым принимаются к публикации статьи:

#### Медицинские науки:

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

3.1.3. Оториноларингология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.7. Стоматология

3.1.8. Травматология и ортопедия

3.1.9. Хирургия

3.1.11. Детская хирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.13. Урология и андрология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

3.1.24. Неврология

3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

3.2.7. Аллергология и иммунология

3.3.1. Анатомия человека

3.3.2. Патологическая анатомия

3.3.3. Патологическая физиология

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### Биологические науки:

1.5.5. Физиология человека и животных

1.5.11. Микробиология

1.4. В материалах рукописи не должны содержаться результаты исследования, ранее опубликованные или направленные на публикацию в редакции других журналов.

1.5. Плата за рецензирование и публикацию рукописи не взимается

1.6. Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены авторами.

1.7. Редакционная коллегия журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

1.8. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, отклоняются.

1.9. При отклонении материалов рукописи авторам не возвращаются.

1.10. Электронные версии статей в формате .doc или .docx, а также сканированную копию статьи в формате .pdf с подписями всех авторов необходимо отправлять на почту [smu@stgmu.ru](mailto:smu@stgmu.ru) с пометкой в теме письма «Статья в Вестник молодого ученого».

1.11. Все рукописи проходят процедуру обезличенного рецензирования двумя независимыми специалистами – докторами наук по соответствующей специальности. В случае, если оба рецензента дают положительное заключение – статья принимается к публикации. Если одна рецензия положительная, а другая отрицательная – статья передается третьему независимому рецензенту. При наличии двух отрицательных рецензий статья отклоняется. При наличии у рецензентов замечаний статья возвращается на доработку авторам.

1.12. Научные статьи принимаются в редакцию в течение всего года, публикуются в порядке живой очереди по мере наполнения портфеля редакции.

1.13. Отправляя статью в редакцию, авторы соглашаются со всеми положениями настоящих правил.

### 2. Исследования на людях

2.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на людях авторам необходимо указать наличие официального одобрения исследования наблюдательным советом (этическим комитетом) организации или соответствие исследования Хельсинской декларации и (или) другим признанным стандартам, а также факта получения от пациентов (или их опекунов) письменного информированного согласия.

2.2. При подаче материалов в раздел журнала «Клинические случаи» авторам необходимо получить от пациентов письменное разрешение на использование любых изображений (при наличии), по которым их можно идентифицировать.

2.3. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на людях и (или) копий информированного согласия пациентов.

### 3. Исследования на животных

3.1. При описании в материалах статьи результатов исследований на животных авторам необходимо предоставить подтверждение, что исследование проводилось в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания.

3.2. При рассмотрении рукописи редакция журнала вправе запросить копию решения наблюдательного совета (этического комитета) организации на разрешение исследования на животных.

### 4. Заимствования

4.1. Авторы должны удостовериться, что представленные в статье данные являются оригинальными, все цитируемые в работе исследования других авторов сопровождаются ссылками на первоисточники и включены в список литературы.

4.2. Редакция журнала рекомендует авторам перед подачей рукописи самостоятельно оценить уникальность материалов статьи с помощью специализированных сервисов <https://www.antiplagiat.ru/> (для русскоязычных текстов) и <http://www.plagiarism.org/> (для англоязычных текстов).

4.3. Не допускается указание в рукописи фрагментов заимствованного текста без указания первоисточника. Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия и является неприемлемым для журнала.

4.4. Редакция журнала оставляет за собой право проверки поступивших рукописей на плагиат. Текстовое сходство в объеме более 20% считается неприемлемым и является основанием для отказа рассмотрения рукописи.

4.5. При значительных заимствованиях редакция журнала действует в соответствии с алгоритмами редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE).

### 5. Конфликт интересов

5.1. Все авторы обязаны раскрыть в своих рукописях потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.

### 6. Требования к оформлению статьи

6.1. Электронный вариант статьи выполняется в текстовом редакторе Microsoft Word. Статью в редакцию необходимо прислать в форматах: \*.doc, \*.docx. В качестве имени файла указывается фамилия и инициалы первого автора русскими буквами (например: И.И. Иванов.docx).

Шрифт Times New Roman, 12 пт., междустрочный интервал 1,5 (в таблице междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, ориентация страницы книжная, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм.

6.2. Минимальный объем текста статьи – не менее 10 000 знаков с пробелами. Максимальный объем текста не должен превышать 30 000 знаков с пробелами, за исключением сведений об авторах, аннотации и списка литературы.

6.3. Рукопись оригинальной статьи должна включать:

1) УДК;

2) название статьи (заглавными буквами, шрифт полужирный, на русском и английском языках);

3) инициалы и фамилию автора(ов) на русском и английском языках;

4) наименование учреждения, где выполнена работа, город, страна (на русском и английском языках);

5) резюме на русском и английском языках;

6) ключевые слова на русском и английском языках;

7) введение (без выделения подзаголовка);

6) материал и методы исследования;

7) результаты и обсуждение;

8) заключение (выводы);

9) литература;

10) авторскую справку по всем авторам с развернутым именем и отчеством, с указанием ученой степени и ученого звания, должности и места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

#### **ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ**

УДК 000-000.0

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ (ВЫРАВНИВАНИЕ ПО ШИРИНЕ)

А. А. Автор<sup>1</sup>, Б. Б. Автор<sup>1</sup>, В. В. Автор<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Место работы автора, Город, Страна

<sup>2</sup> Место работы автора, Город, Страна

ARTICLE TITLE IN ENGLISH

Author A. A.<sup>1</sup>, Author B. B.<sup>1</sup>, Author C. C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Author's place of work, City, Country

<sup>2</sup> Author's place of work, City, Country

Аннотация на русском языке, 150–200 слов. Представляет собой краткую характеристику текста и передает ключевую идею статьи до ознакомления с ее полным содержанием. В аннотации должна быть отражена рассматриваемая проблема, кратко описан ход исследования и основные его итоги. В аннотации не допускается привлечение дополнительной информации (историческая справка, отступление, рассуждения и т.д.). В тексте аннотации не должны использоваться очень сложные предложения, изложение строится в научном стиле.

*Ключевые слова:* не более 10 ключевых слов, перечисляются через запятую.

Summary in English. The English summary should be fully in line with the Russian version.

*Keywords:* no more than 10 keywords, listed separated by commas.

Введение с обоснованием актуальности рассматриваемой проблемы. Подзаголовок не выделяется. В конце введения с красной строки формулируется цель исследования.

**Материалы и методы.** В разделе «Материал и методы исследования» помимо перечисления методик лабораторных, инструментальных, клинических и иных исследований, обязательно указывать методы статистической обработки данных. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

**Результаты и обсуждение.** При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей. Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Библиографические ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках (например: [1, 8] или [2-4]).

В качестве иллюстраций статей принимается не более 4 рисунков. Они должны быть размещены в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретный рисунок, например: (рис. 2).

Схемы выполняются с использованием цветной заливки или в оттенках серого цвета; все элементы схемы (текстовые блоки, стрелки, линии) должны быть сгруппированы. Каждый рисунок должен иметь порядковый номер, название и объясне-

ние значений всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений. Электронную версию рисунка следует сохранять в формате .jpg, разрешение – не менее 300 dpi. При описании клинических наблюдений не допускается использовать в качестве иллюстраций фотографии пациентов, по которым они могут быть идентифицированы.

Таблицы. Каждую таблицу следует снабжать порядковым номером и заголовком. Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word, располагаться в тексте статьи в соответствии с логикой изложения. В тексте статьи должна даваться ссылка на конкретную таблицу, например: (табл. 1). Структура таблицы должна быть ясной и четкой, каждое значение должно находиться в отдельной строке (ячейке таблицы). Все графы в таблицах должны быть озаглавлены. В таблицах возможно использование меньшего размера шрифта, чем основной, но не менее 10 пт.

Одновременное использование таблиц и графиков (рисунков) для изложения одних и тех же результатов не допускается.

**Заключение (выводы).** В заключении научной статьи в лаконичной форме формулируются основные положения на основании результатов проведенного исследования.

**Литература.** Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей, клинических наблюдений и 50 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска. При цитировании работ следует предпочитать публикации в крупных журналах, входящих в перечень ВАК, а также международные базы данных Scopus, Web of Sciences, Medline. Допускаются ссылки исключительно на научные публикации, находящиеся в открытом доступе. Не рекомендуется цитировать учебно-методическую литературу (методические рекомендации, учебно-методические пособия, учебники и т.п.), а также авторефераты диссертаций и тезисы в сборниках конференций. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Литература приводится в стиле цитирования AMA, правила оформления библиографических ссылок изложены на ресурсе <http://www.amamanualofstyle.com>.

#### **Примеры оформления библиографических ссылок:**

*Статья на русском языке:* Никитина НМ, Афанасьев ИА. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):149–154.

*Книга на русском языке:* Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

*Статья на английском языке:* Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2020.02.034>

*Книга на английском языке:* Christiansen S, Iverson C, Flanagan A. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 11th ed. Oxford University Press; 2020.

Если количество авторов в статье более шести, допускается сокращение до пяти авторов, затем в публикациях на русском языке указывается «и др.», в публикациях на английском языке «et al.».

Библиографическое описание журнальных публикаций должно приводиться с обязательным указанием DOI (Digital Object Identifier – уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) в формате <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12111>.

#### **Сведения об авторах.**

Обязательно указываются полностью ФИО всех авторов, с указанием ученой степени, звания, должности, места работы, контактного телефона и адреса электронной почты.

*Например:* Хрипунова Алеся Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: +79614986072, e-mail: [smu@stgmu.ru](mailto:smu@stgmu.ru)